

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

LYNOZYFIC 5 mg concentrado para solução para perfusão
LYNOZYFIC 200 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

LYNOZYFIC 5 mg concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis contém 5 mg de linvoseltamab em 2,5 ml numa concentração de 2 mg/ml.

LYNOZYFIC 200 mg concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis contém 200 mg de linvoseltamab em 10 ml a uma concentração de 20 mg/ml.

Linvoseltamab é um anticorpo biespecífico de imunoglobulina humana recombinante (Ig)G4 produzido por tecnologia de DNA recombinante em cultura de suspensão de células de ovário de hamster chinês (*CHO, Chinese hamster ovary*).

Excipiente com efeito conhecido

O frasco para injetáveis de 5 mg de linvoseltamab contém 2,5 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis de 2,5 ml, o que é equivalente a 1 mg/ml.

O frasco para injetáveis de 200 mg de linvoseltamab contém 10 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis de 10 ml, o que é equivalente a 1 mg/ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Líquido transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-pálido, essencialmente isento de partículas visíveis, com um pH de 6,0 e osmolaridade de aproximadamente 358 mmol/l (2 mg/ml) e aproximadamente 372 mmol/l (20 mg/ml).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O LYNOZYFIC é indicado como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo recidivante e refratário que receberam pelo menos 3 terapêuticas anteriores, incluindo um inibidor de proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo monoclonal anti-CD38 e demonstraram progressão da doença na última terapêutica.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência no tratamento do mieloma múltiplo.

O LYNOZYFIC deve ser administrado por um profissional de saúde com acesso imediato a equipamento de emergência e apoio médico adequado para gerir reações graves, como síndrome de libertação de citocinas (SLC), reações associadas a perfusão intravenosa (RAII), ou síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias (ICANS), se ocorrerem (ver secção 4.4).

Antes de iniciar o tratamento, deve ser realizado um hemograma completo. Deve ser excluída qualquer infeção ativa (ver secção 4.4). A gravidez em mulheres com potencial para engravidar também deve ser excluída (ver secção 4.6).

Posologia

Terapêutica de pré-tratamento

Os medicamentos de pré-tratamento na Tabela 1 devem ser administrados para reduzir o risco da SLC e/ou RAI (ver secções 4.4 e 4.8). Os medicamentos de pré-tratamento devem ser administrados até que sejam toleradas duas doses completas sem SLC e/ou RAI.

Tabela 1: Medicamentos de pré-tratamento

Dose	Medicamentos de pré-tratamento	Administração em relação à perfusão de LYNOZYFIC
Escalonamento da dose (incluindo a 1.^a dose de 200 mg)	40 mg dexametasona IV	1 a 3 horas antes da perfusão
	Anti-histamínico (por exemplo, difenidramina 25 mg oral ou IV)	30 a 60 minutos antes da perfusão
	Paracetamol (por exemplo, 500 a 1000 mg por via oral)	30 a 60 minutos antes da perfusão
2.^a dose de 200 mg	Dexametasona	1 a 3 horas antes da perfusão
	40 mg de dexametasona IV em doentes que apresentem SLC e/ou RAI com perfusão anterior	
	10 mg de dexametasona IV em doentes que não apresentaram SLC e/ou RAI com perfusão anterior	
	Anti-histamínico (por exemplo, difenidramina 25 mg oral ou IV)	30 a 60 minutos antes da perfusão
	Paracetamol (por exemplo, 500 a 1000 mg por via oral)	30 a 60 minutos antes da perfusão
Doses seguintes de 200 mg	<ul style="list-style-type: none">• Se o doente tiver sofrido SLC e/ou RAI com a perfusão anterior, repita os medicamentos de pré-tratamento como descrito acima para a 2.^a dose de 200 mg.• Assim que a dose de tratamento de 200 mg for tolerada sem SLC e/ou RAI:<ul style="list-style-type: none">○ Se o doente recebeu 40 mg de dexametasona IV com a perfusão anterior, reduza para 10 mg de dexametasona IV e continue com outros medicamentos pré-tratamentos, conforme descrito acima○ Se o doente recebeu 10 mg de dexametasona IV com a perfusão anterior, descontinue todos os medicamentos pré-tratamento.	

Terapêutica profilática

O tratamento profilático de acordo com as orientações institucionais locais para pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PJP, Pneumocystis jirovecii pneumonia) e vírus herpes simplex e zoster é recomendado para todos os doentes. Os agentes antimicrobianos e antivirais profiláticos, incluindo a profilaxia contra a infeção por citomegalovírus (CMV), devem ser considerados com base nas orientações institucionais locais (ver secção 4.4).

Posologia recomendada

O escalonamento de doses de tratamento, a dose de tratamento completa e a frequência de tratamento recomendados são apresentadas na Tabela 2. Cada dose só deve ser administrada se a dose anterior for tolerada. Para doses que não são toleradas, consulte a Tabela 3, Tabela 4 e Tabela 5.

Todos os doentes devem ser monitorizados quanto a sintomas e sinais de potencial SLC, RAI e ICANS durante a administração e durante 24 horas após o fim da perfusão do primeiro aumento de dose de tratamento. Os doentes devem ser instruídos no sentido de permanecerem com um prestador de cuidados próximos do centro de tratamento qualificado durante 24 horas após o primeiro aumento de dose de tratamento (ver secção 4.4).

Os doentes que apresentaram SLC, RAI, uma reação adversa neurológica ou qualquer acontecimento adverso de grau ≥ 2 , com a administração do primeiro aumento de dose de tratamento devem ser monitorizados durante a administração e 24 horas após a administração do segundo escalonamento de dose de tratamento e devem ser instruídos a manterem-se com um prestador de cuidados perto do centro de tratamento qualificado durante 24 horas (ver secção 4.4).

Tabela 2: Posologia recomendada

Esquema posológico	Dia ^a	Dose de LYNOZYFIC	
Esquema posológico de escalonamento	Dia 1 da Semana 1	Aumento de dose de tratamento 1	5 mg
	Dia 1 da Semana 2	Aumento de dose de tratamento 2	25 mg
	Dia 1 da Semana 3	Primeira dose completa de tratamento	200 mg
Esquema posológico semanal	Semana 4 à Semana 13 para 10 doses de tratamento	Doses de tratamento completas	200 mg
Esquema posológico a cada 2 semanas	Semana 14 e a cada 2 semanas daí em diante	Doses de tratamento completas	200 mg
Doentes que receberam pelo menos 17 doses de 200 mg e que confirmaram uma resposta parcial muito boa (RPMB) ou melhor, de acordo com os critérios do grupo de trabalho internacional para o mieloma múltiplo (IMWG, <i>international myeloma working group</i>) à ou após a Semana 24^b			
Esquema posológico a cada 4 semanas	Na semana 24 ou depois e a cada 4 semanas daí em diante	Doses de tratamento	200 mg
^a As doses semanais devem ter pelo menos 5 dias de intervalo.			
^b Os doentes que não atingiram RPMB ou melhor na Semana 24 devem continuar a receber LYNOZYFIC de 2 em 2 semanas.			

Duração do tratamento

O tratamento deve ser continuado até progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

Gestão de reações adversas

A Tabela 3 descreve a gestão da SLC. A Tabela 4 descreve a gestão de ICANS. A Tabela 5 descreve a gestão de outros acontecimentos adversos.

Síndrome de libertação de citocinas

Identificar SLC com base na apresentação clínica (ver secção 4.4). Avaliar e tratar outras causas de febre, hipoxia e hipotensão. Se houver suspeita da SLC, suspender o tratamento com LYNOZYFIC até resolução da SLC. A SLC deve ser gerida de acordo com as recomendações na Tabela 3 e de acordo com as diretrizes práticas atuais. Deve ser administrada terapêutica de suporte para a SLC, que pode incluir cuidados intensivos para SLC grave ou potencialmente fatal.

Tabela 3: Recomendações para a gestão da síndrome de libertação de citocinas

Classificação^a	Sintomas presentes	Recomendações
Grau 1	Febre $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$	<ul style="list-style-type: none">• Suspender o tratamento até resolução da SLC.• Prestar cuidados de suporte, que podem incluir cuidados intensivos.• Considerar terapêutica anticitocinas^c e/ou corticosteroides^d.• Ao reiniciar o tratamento, consultar a Tabela 6.
Grau 2	Febre $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ com: Hipotensão reativa a fluidos e que não requer vasopressores e/ou hipóxia que requer baixo fluxo de oxigénio ^e por cânula nasal ou sopro	<ul style="list-style-type: none">• Suspender o tratamento até resolução da SLC.• Prestar cuidados de suporte, que podem incluir cuidados intensivos.• Se os sintomas não melhorarem no prazo de 4 horas, administre a terapêutica anticitocinas^c.• Em doentes com toxicidade orgânica, administrar corticosteroides^d.• Ao reiniciar o tratamento, consultar a Tabela 6.
Grau 3	Febre $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ com: Hipotensão que requer um vasopressor (com ou sem vasopressina) e/ou hipóxia que requer oxigenação de alto fluxo ^e por cânula nasal, máscara facial, máscara sem reinalação ou máscara Venturi.	<ul style="list-style-type: none">• Suspender o tratamento até resolução da SLC.• Prestar cuidados de suporte, que podem incluir cuidados intensivos, incluindo terapêutica anticitocinas^c e corticosteroides^d.• Ao reiniciar o tratamento, consultar a Tabela 6.• Descontinuar permanentemente o tratamento se a SLC de Grau 3 ocorrer novamente com perfusões subsequentes.
Grau 4	Febre $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ com: Hipotensão que requer vários vasopressores (excluindo vasopressina) e/ou hipóxia que requer oxigénio por pressão positiva (por exemplo, pressão positiva contínua nas vias respiratórias [CPAP, <i>continuous positive airway pressure</i>], pressão positiva biconcentrada nas vias respiratórias	<ul style="list-style-type: none">• Descontinuar o tratamento permanentemente.• A SLC deve ser gerida de acordo com as recomendações do Grau 3.

Classificação^a	Sintomas presentes	Recomendações
	[BiPAP, <i>bilevel positive airway pressure</i>], intubação e ventilação artificial).	
Outro	AST/ALT >5× LSN associada a SLC de Grau 3 ou inferior	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender o tratamento até resolução da SLC e AST/ALT serem <3× LSN se a linha de base fosse normal ou 1,5 a 3× a linha de base se a linha de base fosse anômala. • Prestar cuidados de suporte, que podem incluir cuidados intensivos e monitorizar. • Ao reiniciar o tratamento, consultar a Tabela 6.
^a	Com base nos critérios de Lee para classificação da SLC (Lee et al., 2019).	
^b	Atribuído à SLC. A febre pode nem sempre estar presente concomitantemente com hipotensão ou hipoxia, uma vez que pode ser mascarada por intervenções como esteroides, antipiréticos ou terapêutica anticitocinas.	
^c	Pode ser considerado 8 mg/kg de tocilizumab administrado durante 1 hora, não excedendo os 800 mg.	
^d	Por exemplo, 20 mg de dexametasona por dia em doses fracionadas ou equivalente.	
^e	Oxigénio de baixo fluxo definido como oxigénio fornecido a <6 l/minuto: oxigénio de alto fluxo definido como oxigénio fornecido a ≥6 l/minuto.	

Síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias (ICANS)

As recomendações de gestão para ICANS estão resumidas na Tabela 4. Ao primeiro sinal de suspeita de ICANS, suspender o LYNOZYFIC e considerar consultar um neurologista e outros especialistas para avaliação e gestão adicionais. Descartar outras causas de sintomas neurológicos. Fornecer terapêutica de apoio, que pode incluir cuidados intensivos para ICANS graves ou com risco de vida.

Tabela 4: Recomendações para a gestão do ICANS

Classificação^a	Sintomas presentes^b	Recomendações
Todos os graus	Ver informações por grau.	<ul style="list-style-type: none"> • Prestar cuidados de suporte, que podem incluir cuidados intensivos. Gerir de acordo com as diretrizes de prática clínica atuais. • Considerar medicamentos anticonvulsivantes não sedativos para profilaxia das convulsões.
Grau 1	Pontuação ICE ^c 7-9, ou nível deprimido de consciência ^d : acorda espontaneamente.	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper o tratamento até resolução dos sintomas neurológicos ou voltar à situação basal. • Ao reiniciar o tratamento, consultar a Tabela 6.
Grau 2	Pontuação ICE ^c 3-6, ou nível deprimido de consciência ^d : acorda com a voz.	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper o tratamento até resolução dos sintomas neurológicos ou voltar à situação basal. • Administrar 10 mg de dexametasona por IV a cada 6 horas. Continuar a utilização de dexametasona até resolução para Grau 1 ou inferior e, em seguida, reduzir gradualmente a dose.

Classificação ^a	Sintomas presentes ^b	Recomendações
		<ul style="list-style-type: none"> • Ao reiniciar o tratamento, consultar a Tabela 6.
Grau 3	<p>Pontuação ICE^c 0-2,</p> <p>ou nível deprimido de consciência^d: acorda apenas com estímulo tátil,</p> <p>ou convulsões, seja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • qualquer convulsão clínica, focal ou generalizada, que se resolva rapidamente, ou • convulsões não convulsivas no electroencefalograma (EEG) que se resolvem com intervenção, <p>ou pressão intracraniana elevada: edema focal/local na neuroimagem.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper o tratamento até resolução dos sintomas neurológicos ou voltar à situação basal. • Considerar avaliação neurológica. • Administrar 10 mg de dexametasona por IV a cada 6 horas. Continuar a utilização de dexametasona até resolução para Grau 1 ou inferior e, em seguida, reduzir gradualmente a dose. • Ao reiniciar o tratamento, consultar a Tabela 6. • Descontinuar permanentemente o tratamento para ICANS de Grau 3 recorrente.
Grau 4	<p>Pontuação ICE^c 0,</p> <p>ou nível de consciência deprimido^d: ou:</p> <ul style="list-style-type: none"> • doente não despertável ou requer estímulos táteis vigorosos ou repetitivos para despertar, ou • estupor ou coma, <p>ou convulsões, seja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • convulsão prolongada potencialmente fatal (>5 minutos), ou • convulsões clínicas ou elétricas repetitivas sem regresso à linha de base entre elas, <p>ou achados motores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fraqueza motora focal profunda, como hemiparesia ou paraparesia, <p>ou pressão intracraniana elevada/edema cerebral, com sinais/sintomas como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • edema cerebral difuso na neuroimagem, ou • postura de descerebração ou decorticação, ou • paralisia VI do nervo craniano, ou • papiledema, ou • tríade de Cushing. 	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar permanentemente o tratamento. • Considerar avaliação neurológica. • Administrar 10 mg de dexametasona IV a cada 6 horas. Continuar a utilização de dexametasona até resolução para Grau 1 ou inferior e, em seguida, reduzir gradualmente a dose.

Classificação ^a	Sintomas presentes ^b	Recomendações
^a	Com base na classificação para ICANS da <i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i> (ASTCT) 2019.	
^b	A gestão é determinada pelo acontecimento mais grave, não atribuível a qualquer outra causa.	
^c	Se o doente estiver disponível e for capaz de realizar a Avaliação de Encefalopatia Imune Efetora Celular (ICE), avaliar: Orientação (orientada para o ano, mês, cidade, hospital=4 pontos); Nomeação (nomear 3 objetos, por exemplo, apontar para relógio, caneta, botão=3 pontos); Seguir instruções (por exemplo, “mostrar-me 2 dedos” ou “fechar os olhos e mostrar a língua”=1 ponto); Escrita (capacidade de escrever uma frase padrão=1 ponto); e Atenção (contagem decrescente a partir de 100 de dez em dez=1 ponto). Se o doente for não despertável e não for capaz de realizar a avaliação ICE (Grau 4 ICANS)=0 pontos.	
^d	Não atribuível a qualquer outra causa.	
^e	Todas as referências à administração de dexametasona são dexametasona ou equivalente.	

Outras reações adversas

As recomendações de gestão para outras reações adversas estão resumidas na Tabela 5.

Tabela 5: Recomendações para a gestão de outras reações adversas

Reação adversa	Grau	Recomendações
Reações associadas a perfusão intravenosa (RAII)	Grau 2	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper a perfusão e tratar os sintomas. • Pode retomar o tratamento com a perfusão restante (o tempo total de perfusão não pode exceder 6 horas no total) quando os sintomas forem de Grau 1 ou situação basal. • Ao reiniciar o tratamento, consultar a Tabela 6.
	Grau 3	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper a perfusão e tratar os sintomas. • Pode ser retomado quando os sintomas forem de Grau 1 ou situação basal. • Ao reiniciar o tratamento, consultar a Tabela 6. • Descontinuar permanentemente o tratamento se ocorrer novamente RAI de Grau 3 com perfusões subsequentes.
	Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar permanentemente o tratamento e tratar os sintomas.
Acontecimento adverso neurológico (excluindo ICANS)	Grau 2	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper o tratamento até os sintomas se resolverem para Grau 1 ou situação basal. • Ao reiniciar o tratamento, consultar a Tabela 6.
	Grau 3	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper o tratamento até Grau 1 ou situação basal. • Ao reiniciar o tratamento, consultar a Tabela 6.
	Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar a descontinuação permanente do tratamento.

Reação adversa	Grau	Recomendações
		<ul style="list-style-type: none"> Se o tratamento não for permanentemente descontinuado, suspender as doses de tratamento subsequentes até Grau 1 ou linha de base e consultar a Tabela 6 para reiniciar o tratamento.
Infeções	Grau 3	<ul style="list-style-type: none"> Interromper o tratamento em doentes com infecção ativa até a infecção melhorar para Grau 1 ou inferior. Ao reiniciar o tratamento, consultar a Tabela 6.
	Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> Considerar a descontinuação permanente do tratamento. Se o tratamento não for permanentemente descontinuado, suspender as doses de tratamento subsequentes até Grau 1 ou linha de base e seguir as recomendações na Tabela 6 para reiniciar a dosagem.
Outras reações adversas não hematológicas	Grau 3	<ul style="list-style-type: none"> Interromper o tratamento até Grau 1 ou situação basal. Ao reiniciar o tratamento, consultar a Tabela 6.
	Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> Considerar a descontinuação permanente do tratamento. Se o tratamento não for permanentemente descontinuado, suspender as doses de tratamento subsequentes até Grau 1 ou linha de base e seguir as recomendações na Tabela 6 para reiniciar a dosagem.
Reações adversas hematológicas	Contagem de plaquetas inferior a 50 000/mcl com hemorragia OU inferior a 25 000/mcl	<ul style="list-style-type: none"> Suspender o tratamento até 25 000/mcl ou superior e sem evidência de hemorragia. Ao reiniciar o tratamento, consultar a Tabela 6.
	Número absoluto de neutrófilos inferior a $1,0 \times 10^9/l$ com infecção de Grau 2 ou superior OU inferior a $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Suspender o tratamento até $0,5 \times 10^9/l$ ou superior e a infecção melhore para Grau 1 ou menos. Ao reiniciar o tratamento, consultar a Tabela 6.
	Neutropenia febril	<ul style="list-style-type: none"> Interromper o tratamento até o número de neutrófilos ser superior a $1,0 \times 10^9/l$ e a febre desaparecer. Ao reiniciar o tratamento, consultar a Tabela 6.

Modificações de dose com base nas reações adversas

Podem ser necessários atrasos de dose para gerir toxicidades relacionadas com o LYNOZYFIC (ver secção 4.4). Ver Tabelas 3, 4 e 5 para a gestão de reações adversas. As recomendações para reiniciar a terapêutica com LYNOZYFIC após uma reação adversa estão listadas na Tabela 6.

Ao reiniciar a terapêutica, as doses devem ser administradas pelo menos 5 dias após a dose administrada anteriormente. Os aumentos de dose de tratamento podem ser repetidos com base no parecer clínico. As doses não devem exceder as recomendadas na Tabela 2. Administrar os medicamentos de pré-tratamento de acordo com a Tabela 1. Após retomar o tratamento, se a dose administrada for tolerada, continue com a dose seguinte do regime posológico recomendado de acordo com a Tabela 2.

Tabela 6: Recomendações para reiniciar a terapêutica com LYNOZYFIC após uma reação adversa

Última dose administrada	Reação adversa e grau	Dose para reiniciar a terapêutica na dose programada seguinte ^a	Recomendações adicionais para reiniciar a terapêutica ^b
5 mg	Grau 1: SLC e ICANS	Se ≤ 14 dias desde a última dose, administrar 25 mg	<ul style="list-style-type: none">• Administrar à mesma velocidade de perfusão da dose anterior
		Se > 14 dias desde a última dose, recomeçar o escalonamento de dose a partir de 5 mg	
	Grau 2: SLC, RAI ou ICANS	Se ≤ 14 dias desde a última dose, administrar 25 mg	<ul style="list-style-type: none">• Se SLC ou RAI anterior, considerar uma diminuição na taxa de perfusão até 50% (não mais do que 6 horas no total) ao retomar o tratamento.• Se SLC ou ICANS anterior, monitorizar durante 24 horas
		Se > 14 dias desde a última dose, recomeçar o escalonamento de dose a partir de 5 mg	
	Grau 3: SLC, RAI ou ICANS	Administrar 2,5 mg	<ul style="list-style-type: none">• Se SLC ou RAI anterior, diminuir a taxa de perfusão até 50% (não mais do que 6 horas no total) ao retomar o tratamento. Aumentar a taxa nas perfusões subsequentes se tolerado.• Se SLC ou ICANS anterior, hospitalizar durante 24 horas
	Grau 3 recorrente: SLC, RAI ou ICANS	Descontinuar permanentemente o tratamento	N/A
	Grau 4: SLC, RAI ou ICANS		
AST/ALT $> 5 \times$ LSN associado a SLC de Grau 2 ou inferior	Níveis de transaminase a evoluir para níveis da linha de base no prazo de 7 dias a partir do início da elevação, administrar 25 mg	<ul style="list-style-type: none">• Para SLC de Grau 2, considerar a diminuição da taxa de perfusão até 50% (não mais de 6 horas no total) ao retomar o tratamento.	
	Níveis de transaminase que não tendem para a linha de base em 7 dias após o início da elevação, administrar 2,5 mg		
	Se ≤ 14 dias desde a última dose, administrar 25 mg	<ul style="list-style-type: none">• Administrar à mesma velocidade de perfusão da dose anterior	

Última dose administrada	Reação adversa e grau	Dose para reiniciar a terapêutica na dose programada seguinte ^a	Recomendações adicionais para reiniciar a terapêutica ^b
	Todas as outras reações adversas na Tabela 5	Se >14 dias desde a última dose, recomeçar o escalonamento de dose a partir de 5 mg	
25 mg	Grau 1: SLC e ICANS	Se ≤14 dias desde a última dose, administrar 200 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar à mesma velocidade de perfusão da dose anterior
		Se >14 e ≤28 dias desde a última dose, reiniciar o escalonamento de dose a partir de 25 mg	
		Se >28 dias desde a última dose, reiniciar o escalonamento de dose a partir de 5 mg	
	Grau 2: SLC, RAI ou ICANS	Se ≤14 dias desde a última dose, administrar 200 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Se SLC ou RAI anterior, considerar uma diminuição na taxa de perfusão até 50% (não mais do que 6 horas no total) ao retomar o tratamento. • Se SLC ou ICANS anterior, monitorizar durante 24 horas
		Se >14 e ≤28 dias desde a última dose, reiniciar o escalonamento de dose a partir de 25 mg	
		Se >28 dias desde a última dose, reiniciar o escalonamento de dose a partir de 5 mg	
	Grau 3: SLC, RAI ou ICANS	Administrar 5 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Se SLC ou RAI anterior, diminuir a taxa de perfusão até 50% (não mais do que 6 horas no total) ao retomar o tratamento. • Se SLC ou ICANS anterior, hospitalizar durante 24 horas
	Grau 3 recorrente: SLC, RAI ou ICANS	Descontinuar permanentemente o tratamento	N/A
	Grau 4: SLC, RAI ou ICANS		
	AST/ALT >5× LSN associado a SLC de Grau 2 ou inferior	Níveis de transaminase a evoluir para níveis da linha de base no prazo de 7 dias a partir do início da elevação, administrar 200 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Para SLC de Grau 2, considerar a diminuição da taxa de perfusão até 50% (não mais de 6 horas no total) ao retomar o tratamento.
Níveis de transaminase que não tendem para a linha de base no prazo de 7 dias desde o início da elevação, reiniciar o escalonamento de dose a partir de 5 mg			
Todas as outras reações adversas na Tabela 5		Se ≤14 dias desde a última dose, administrar 200 mg	
Se >14 e ≤28 dias desde a última dose, reiniciar o escalonamento de dose a partir de 25 mg			
Se >28 dias desde a última dose, reiniciar o escalonamento de dose a partir de 5 mg			
200 mg	Grau 1: SLC e ICANS	Se ≤49 dias desde a última dose, administrar 200 mg	

Última dose administrada	Reação adversa e grau	Dose para reiniciar a terapêutica na dose programada seguinte ^a	Recomendações adicionais para reiniciar a terapêutica ^b
		Se >49 dias desde a última dose, reiniciar o escalonamento de dose a partir de 5 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar à mesma velocidade de perfusão da dose anterior
	Grau 2: SLC, RAI ou ICANS	Se ≤49 dias desde a última dose, administrar 200 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Se SLC ou RAI anterior, considerar uma diminuição na taxa de perfusão até 50% (não mais do que 6 horas no total) ao retomar o tratamento. • Se SLC ou ICANS anterior, monitorizar durante 24 horas
		Se >49 dias desde a última dose, reiniciar o escalonamento de dose a partir de 5 mg	
	Grau 3: SLC, RAI ou ICANS	Se ≤49 dias desde a última dose, administrar 25 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Se SLC ou RAI anterior, diminuir a taxa de perfusão até 50% (não mais do que 6 horas no total) ao retomar o tratamento. • Se SLC ou ICANS anterior, hospitalizar durante 24 horas
		Se >49 dias desde a última dose, reiniciar o escalonamento de dose a partir de 5 mg	
	Grau 3 recorrente: SLC, RAI ou ICANS	Descontinuar permanentemente o tratamento	N/A
	Grau 4: SLC, RAI ou ICANS		
	AST/ALT >5× LSN associado a SLC de Grau 2 ou inferior	Níveis de transaminase tendentes para a linha de base no prazo de 7 dias, administrar 200 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Para SLC de Grau 2, considerar a diminuição da taxa de perfusão até 50% (não mais de 6 horas no total) ao retomar o tratamento.
		Níveis de transaminase que não tendem para a linha de base em 7 dias e passaram ≤49 dias desde a última dose, administrar 25 mg	
		Níveis de transaminase que não tendem para a linha de base em 7 dias e passaram >49 dias desde a última dose, reiniciar o escalonamento de dose a partir de 5 mg	
	Todas as outras reações adversas na Tabela 5	Se ≤49 dias desde a última dose, administrar 200 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar à mesma velocidade de perfusão da dose anterior
		Se >49 dias desde a última dose, reiniciar o escalonamento de dose a partir de 5 mg	
^a	Ao reiniciar a terapêutica, as doses devem ser administradas pelo menos 5 dias após a dose administrada anteriormente.		
^b	Se a velocidade de perfusão tiver sido reduzida e a dose de tratamento for tolerada, a velocidade de perfusão pode ser aumentada gradualmente com base no julgamento clínico em perfusões subsequentes (duração mínima de 30 minutos).		

Doses em falta

Se uma dose estiver em falta por um motivo não incluído nas Tabelas 3, 4 e 5, a dose deve ser administrada assim que possível com base na Tabela 7.

Tabela 7: Recomendações para reiniciar a terapêutica com LYNOZYFIC após uma dose em falta

Última dose administrada	Tempo desde a última dose administrada ^a	Ação para a dose seguinte.
5 mg	≤14 dias	Administrar 25 mg
	>14 dias	Recomeçar a administração gradual a partir de 5 mg
25 mg	≤14 dias	Administrar 200 mg
	>14 dias e ≤28 dias	Recomeçar a administração gradual a partir de 25 mg
	>28 dias	Recomeçar a administração gradual a partir de 5 mg
200 mg	≤49 dias	Administrar 200 mg
	>49 dias	Recomeçar a administração gradual a partir de 5 mg

NOTA: Administrar os medicamentos de pré-tratamento de acordo com a Tabela 1.

^a Considerar benefício-risco de reiniciar o LYNOZYFIC em doentes que necessitam de um atraso de dose superior a 30 dias.

Populações especiais

Idosos

Não é recomendado qualquer ajuste posológico em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é recomendado qualquer ajuste posológico para doentes com compromisso renal ligeiro (CLCr ≥60 a <90 ml/min), moderado (CLCr ≥30 a <60 ml/min) ou grave (CLCr ≥15 a <30 ml/min) (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é recomendado qualquer ajuste posológico para doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total > LSN para 1,5 × LSN ou AST > LSN). O LYNOZYFIC não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado (bilirrubina total >1,5 a 3 × LSN, qualquer AST) ou grave (bilirrubina total >3 a 10 × LSN, qualquer AST). Não podem ser feitas recomendações posológicas para doentes com compromisso hepático moderado ou grave (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de LYNOZYFIC na população pediátrica para o tratamento do mieloma múltiplo.

Modo de administração

O LYNOZYFIC destina-se apenas a utilização intravenosa.

O LYNOZYFIC deve ser administrado sob a forma de perfusão intravenosa através de uma linha de perfusão dedicada. Recomenda-se a utilização de um filtro de polietersulfona (PES) de 0,2 a 5 micron (ver secção 6.6).

- O escalonamento de dose de tratamento 1, o escalonamento de dose de tratamento 2 e a primeira dose de tratamento completa de LYNOZYFIC são administrados como perfusão de 4 horas. Se a primeira dose de tratamento completa de LYNOZYFIC for tolerada, o tempo de perfusão pode ser reduzido para 1 hora para a dose de tratamento completa seguinte e, subsequentemente, 30 minutos para todas as doses de tratamento completas seguintes.
- Para recomendações de perfusão ao reiniciar após uma reação adversa, consultar a Tabela 6.
- O LYNOZYFIC não pode ser administrado sob a forma de injeção intravenosa rápida ou bólus.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Síndrome de libertação de citocinas (SLC)

Foram notificados casos da SLC em doentes a receber linvoseltamab (ver secção 4.8). A SLC é uma condição que pode ser grave ou potencialmente fatal.

Os sintomas e sinais clínicos da SLC podem incluir, mas não se limitando a, pirexia, arrepios, hipoxia, taquicardia e hipotensão.

Administrar medicamentos de pré-tratamento (ver Tabela 1) e iniciar a terapêutica de acordo com o esquema posológico de escalonamento do LYNOZYFIC (ver Tabela 2) para reduzir o risco da SLC.

Todos os doentes devem ser monitorizados quanto a sintomas e sinais da SLC durante e após a perfusão. Todos os doentes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediato caso surjam sinais ou sintomas de SLC.

Para o primeiro escalonamento de dose de tratamento de LYNOZYFIC, todos os doentes devem ser instruídos no sentido de permanecerem com um prestador de cuidados próximo do centro de tratamento qualificado durante 24 horas após o fim da perfusão.

Para o segundo escalonamento de dose e doses subsequentes, os doentes devem ser instruídos para permanecerem com um prestador de cuidados próximo do centro de tratamento qualificado durante 24 horas após o fim da perfusão:

- Para o segundo escalonamento de dose de tratamento de LYNOZYFIC se o doente tiver sofrido SLC com o primeiro escalonamento de dose de tratamento
- Para uma dose subsequente, se o doente tiver sofrido SLC de Grau 2 com a dose anterior.

Os doentes que apresentem um primeiro evento da SLC de Grau 3 em qualquer altura devem ser hospitalizados durante 24 horas após receberem a dose seguinte.

Ao primeiro sinal de SLC, os doentes devem ser imediatamente avaliados para hospitalização, geridos de acordo com as orientações práticas atuais e devem ser administrados cuidados de suporte; o tratamento com LYNOZYFIC deve ser suspenso até resolução do tratamento com SLC e a dose seguinte deve ser modificada ou descontinuada permanentemente com base na gravidade (ver Tabela 3).

Reações associadas a perfusão intravenosa (RAII)

A RAII pode ser clinicamente indistinguível das manifestações da SLC. Para RAII, interromper ou abrandar a velocidade de perfusão ou descontinuar permanentemente o LYNOZYFIC com base na gravidade da reação (ver Tabela 5).

Síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias (ICANS)

Foram notificados casos de ICANS em doentes a receber linvoseltamab (ver secção 4.8).

Os sintomas e sinais clínicos do ICANS podem incluir, entre outros, afasia, edema cerebral, confusão, depressão da consciência, desorientação, encefalopatia e convulsão.

Todos os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de ICANS durante o tratamento.

Para o primeiro escalonamento de dose de tratamento de LYNOZYFIC, todos os doentes devem ser instruídos no sentido de permanecerem com um prestador de cuidados próximo do centro de tratamento qualificado durante 24 horas após o fim da perfusão.

Para o segundo escalonamento de dose e doses subsequentes, os doentes devem ser instruídos para permanecerem com um prestador de cuidados próximo do centro de tratamento qualificado durante 24 horas após o fim da perfusão:

- Para o segundo escalonamento de dose de tratamento de LYNOZYFIC se o doente tiver sofrido ICANS com o primeiro escalonamento de dose de tratamento
- Para uma dose subsequente, se o doente tiver sofrido ICANS de Grau 2 com a dose anterior.

Os doentes que apresentem um primeiro evento de ICANS de Grau 3 em qualquer altura devem ser hospitalizados durante 24 horas após receberem a dose seguinte.

Ao primeiro sinal de ICANS, o doente deve ser imediatamente avaliado; deve ser fornecida terapêutica de apoio e deve ser considerada uma gestão adicional de acordo com as diretrizes práticas atuais. O tratamento com LYNOZYFIC deve ser interrompido até o ICANS desaparecer e a dose seguinte deve ser modificada ou o LYNOZYFIC deve ser descontinuado permanentemente com base na gravidade (ver Tabela 4). Os doentes devem ser aconselhados a procurar assistência médica imediata caso ocorram sinais ou sintomas de ICANS em qualquer altura.

Devido ao potencial de ICANS, os doentes a receber LYNOZYFIC estão em risco de confusão e depressão da consciência. Aconselhe os doentes a abster-se de conduzir, ou de operar maquinaria pesada ou potencialmente perigosa, durante 24 horas após a conclusão de cada um dos escalonamentos de dose de tratamento no caso de surgirem quaisquer novos sintomas neurológicos, até que os sintomas desapareçam (ver secção 4.7).

Infeções

Foram notificadas infeções graves, potencialmente fatais ou fatais em doentes a receber linvoseltamab. Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) foi também notificada em doentes a receber LYNOZYFIC (ver secção 4.8).

O tratamento não deve ser iniciado em doentes com infeções ativas. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de infeção antes e durante o tratamento com LYNOZYFIC e tratados adequadamente. O tratamento profilático de acordo com as orientações institucionais locais para pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PJP, Pneumocystis jirovecii pneumonia) e vírus herpes simplex e zoster é recomendado para todos os doentes. Os agentes antimicrobianos e antivirais profiláticos, incluindo a profilaxia contra o CMV, devem ser administrados de acordo com as orientações institucionais locais. A vacinação para gripe sazonal, COVID-19, gripe hemofílica e pneumococo deve ser administrada a todos os doentes de acordo com as orientações institucionais locais.

O tratamento com LYNOZYFIC deve ser interrompido ou deve ser considerada a descontinuação permanente do LYNOZYFIC com base na gravidade da infeção (ver Tabela 5).

Hipogamaglobulinemia

Foi notificada hipogamaglobulinemia em doentes que receberam linvoseltamab (ver secção 4.8).

Os níveis de imunoglobulinas (Ig) devem ser monitorizados antes e durante o tratamento. Pode ser considerado o tratamento com IV Ig ou subcutâneo se os níveis de IgG descenderem abaixo de 400 mg/dl e os doentes devem ser tratados de acordo com as orientações institucionais locais, incluindo precauções relativas a infeção e profilaxia antimicrobiana.

Neutropenia

A neutropenia e neutropenia febril foram notificadas em doentes que receberam linvoseltamab (ver secção 4.8). As contagens completas de células sanguíneas devem ser monitorizadas na linha de base e periodicamente durante o tratamento e devem ser prestados cuidados de suporte de acordo com as orientações institucionais locais. Os doentes com neutropenia devem ser monitorizados para detetar sinais de infeção. O LYNOZYFIC deve ser suspenso com base na gravidade (ver Tabela 5).

Vacinas

A resposta imunitária às vacinas pode ser reduzida quando se toma LYNOZYFIC.

A segurança da imunização com vacinas de vírus vivos durante ou após o tratamento com LYNOZYFIC não foi estudada. A vacinação com vacinas de vírus vivos só deve ser administrada pelo menos 4 semanas antes do início do tratamento ou após a recuperação imunitária após o tratamento.

Cartão do doente

O prescritor tem de discutir os riscos da terapêutica com LYNOZYFIC com o doente. Os doentes devem receber o Cartão do Doente, devem receber instruções para o ter sempre consigo e mostrá-lo a todos os seus profissionais de saúde. O Cartão do Doente descreve os sintomas e sinais comuns da SLC e ICANS e fornece instruções sobre quando um doente deve procurar assistência médica imediata, fornece instruções de monitorização e contém os dados de contacto do médico que prescreve o medicamento.

Excipientes

Este medicamento contém polissorbato 80, que pode causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com LYNOZYFIC.

A elevação transitória das citocinas pode suprimir as atividades da enzima CYP450. O maior risco de interação medicamentosa é durante o regime de dosagem escalonado e a primeira dose completa de 200 mg em doentes que estejam a receber substratos concomitantes do CYP450. Monitorizar a toxicidade ou concentrações de medicamentos que são substratos do CYP onde as alterações mínimas na concentração podem levar a reações adversas graves (por exemplo, ciclosporina, fenitoína, sirolimus e varfarina).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção

O estado de gravidez das mulheres com potencial para engravidar deve ser verificado antes do início do tratamento com LYNOZYFIC.

As doentes com potencial para engravidar devem de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com LYNOZYFIC e até pelo menos 5 meses após a última dose.

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de LYNOZYFIC em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva ou de desenvolvimento em animais com linvoseltamab. O linvoseltamab causa a ativação das células T e a libertação de citocinas; a ativação imunitária pode comprometer a manutenção da gravidez. Sabe-se que a imunoglobulina G (IgG) humana atravessa a placenta; por conseguinte, o linvoseltamab tem o potencial de ser transferido da mulher grávida para o feto em desenvolvimento. O LYNOZYFIC não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos. Com base no seu mecanismo de ação, o LYNOZYFIC pode causar danos fetais, incluindo linfocitopenia de células B e células plasmáticas, quando administrado a uma doente grávida.

Amamentação

Não existe informação sobre a presença de linvoseltamab no leite humano, os efeitos no bebé amamentado ou os efeitos na produção de leite. Sabe-se que a IgG humana pode ser segregada no leite humano. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com LYNOZYFIC e durante pelo menos 5 meses após a última dose devido ao potencial risco de reações adversas graves na criança amamentada.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados em humanos sobre o efeito de linvoseltamab na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de LYNOZYFIC sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis.

Devido ao potencial de ICANS, os doentes a receber LYNOZYFIC estão em risco de confusão e consciência deprimida (ver secção 4.4). Os doentes devem ser aconselhados a abster-se de conduzir, ou de operar maquinaria pesada ou potencialmente perigosa, durante 24 horas após a conclusão de cada um dos aumentos de dose de tratamento e no caso de surgirem quaisquer novos sintomas neurológicos, até que os sintomas desapareçam.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes foram dor musculoesquelética (52%), síndrome de libertação de citocinas (46%), neutropenia (43%), tosse (42%), diarreia (39%), anemia (38%), fadiga (36%), pneumonia (32%) e infeção das vias respiratórias superiores (30%).

Ocorreram reações adversas graves em 75% dos doentes que receberam LYNOZYFIC. As reações adversas graves mais frequentes foram síndrome de libertação de citocinas (27%), pneumonia (13%), COVID-19 (7%) e lesão renal aguda (5%).

A descontinuação permanente de LYNOZYFIC devido a reações adversas ocorreu em 19% dos doentes. As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação foram pneumonia COVID-19 (1,7%), pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (1,7%) e sepsia por pseudomonas (1,7%).

Tabela de reações adversas

A população de segurança descrita inclui 117 doentes com mieloma múltiplo recidivante ou refratário que receberam LYNOZYFIC no escalonamento de dose de tratamento e dose completa recomendada (ver secção 5.1). Salvo indicação em contrário, as frequências de reações adversas na Tabela 8 baseiam-se em frequências de acontecimentos adversos por todas as causas, identificados no estudo clínico em 117 doentes expostos ao linvoseltamab durante uma duração mediana de 53 semanas (intervalo 1, 167).

As reações adversas observadas durante o estudo clínico estão listadas abaixo de acordo com a classificação de classe de sistema de órgãos MedDRA e por frequência. As categorias de frequência são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 8: Reações adversas que ocorrem em doentes com mieloma múltiplo tratados com LYNOZYFIC

Classe de sistemas de órgãos MedDRA	Reação adversa	Categorias de frequência (todos os graus)	Qualquer grau (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Infeções e infestações	Pneumonia ^a	Muito frequentes	32	21
	COVID-19	Muito frequentes	17	7
	Infeção das vias respiratórias superiores ^b	Muito frequentes	30	2,6
	Infeção das vias urinárias ^c	Muito frequentes	19	8
	Sepsia ^d	Frequentes	8	3,4
	Infeção por citomegalovírus ^e	Frequentes	4,2	2,6
	Leucoencefalopatia multifocal progressiva	Pouco frequentes	0,9	0
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia	Muito frequentes	43	42
	Trombocitopenia	Muito frequentes	20	15
	Anemia	Muito frequentes	38	31
	Linfopenia	Muito frequentes	12	11
	Neutropenia febril	Frequentes	7	7
Doenças do sistema imunitário	Síndrome de libertação de citocinas	Muito frequentes	46	0,9
	Hipogamaglobulinemia	Muito frequentes	16	0,9
Doenças do metabolismo e da nutrição	Apetite diminuído	Muito frequentes	15	0,9
	Hiperuricemia	Muito frequentes	10	1,7
	Hipofosfatemia	Muito frequentes	14	0,9

Classe de sistemas de órgãos MedDRA	Reação adversa	Categorias de frequência (todos os graus)	Qualquer grau (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	Muito frequentes	13	0
Doenças do sistema nervoso	Encefalopatia (excl. SNACI) ^f	Muito frequentes	16	3,4
	Dor musculoesquelética	Muito frequentes	52	3,4
	Dor ^g	Muito frequentes	22	1,7
	Disfunção motora ^h	Muito frequentes	18	1,7
	Dor de cabeça ⁱ	Muito frequentes	23	0,9
	SNACI ^j	Frequentes	8	2,6
Vasculopatias	Hipertensão	Muito frequentes	10	4,3
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	Muito frequentes	42	0
	Dispneia	Muito frequentes	23	0,9
	Congestão nasal	Muito frequentes	18	0
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Muito frequentes	39	1,7
	Obstipação	Muito frequentes	18	0
	Náuseas	Muito frequentes	23	0
	Vómitos	Muito frequentes	20	0
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea ^k	Muito frequentes	19	2,6
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema ^l	Muito frequentes	21	0,9
	Pirexia	Muito frequentes	17	0
	Fadiga ^m	Muito frequentes	36	0
	Arrepios	Muito frequentes	10	0
Exames complementares de diagnóstico	Creatininemia aumentada	Muito frequentes	12	0
	Peso diminuído	Muito frequentes	10	0
	Elevação da transaminase	Frequentes	9,4	2,6
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Reações associadas a perfusão intravenosa ⁿ	Frequentes	9	1,7

Classe de sistemas de órgãos MedDRA	Reação adversa	Categorias de frequência (todos os graus)	Qualquer grau (%)	Grau 3 ou 4 (%)
a	A pneumonia inclui pneumonia atípica, pneumonia COVID-19, infeção por haemophilus, gripe, infeção por metapneumovírus, PJP, pneumonia, pneumonia por citomegalovírus, pneumonia micótica, pneumonia por gripe e pneumonia viral.			
b	As infeções das vias respiratórias superiores incluem sinusite aguda, bronquite, nasofaringite, faringite, infeção das vias respiratórias, rinite, infeção por rinovírus, sinobronquite, sinusite, infeção das vias respiratórias superiores e infeção viral das vias respiratórias superiores.			
c	Infeções das vias urinárias incluem cistite, infeção por escherichia do trato urinário, infeção das vias urinárias por Klebsiella, infeção das vias urinárias, infeção bacteriana do trato urinário e infeção enterocócica das vias urinárias e infeção estafilocócica do trato urinário.			
d	Sepsia inclui sepsia, choque séptico, sepsia por Pseudomonas, sepsia estreptocócica, sepsia por escherichia e sepsia por Haemophilus			
e	A infeção por CMV inclui a reativação por infeção a citomegalovírus, infeção por citomegalovírus e viremia por citomegalovírus e exclui a pneumonia por citomegalovírus.			
f	Encefalopatia inclui agitação, amnésia, afasia, alteração cognitiva, estado confusional, delírio, depressão da consciência, encefalopatia, deficiência da memória, mudanças do estado mental, humor modificado, sonolência, encefalopatia tóxica e exclui ICANS.			
g	Dor inclui dor de ouvido, dor no flanco, dor inguinal, dor orofaríngea, dor e dor de dentes.			
h	Disfunção motora inclui disartria, disfonia, perturbação da marcha, espasmo muscular, fraqueza muscular e tremores.			
i	Dor de cabeça inclui cefaleia e enxaqueca.			
j	A ICANS baseia-se nas ICANS adjudicadas que foram reportadas com os termos ICANS, depressão da consciência, encefalopatia e encefalopatia tóxica.			
k	Erupção cutânea inclui dermatite acneiforme, dermatite de contacto, erupção medicamentosa, eritema, erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção cutânea maculopapular, erupção pruriginosa e dermatite de estase.			
l	O edema inclui edema facial, edema do lábio, edema localizado, edema periférico e edema periférico.			
m	A fadiga inclui fadiga, letargia e mal-estar geral.			
n	As reações associadas a perfusão intravenosa relacionadas com a administração de IVIG não estão incluídas.			

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de libertação de citocinas

Ocorreu SLC em 46% dos doentes que receberam LYNOZYFIC na dose recomendada, com a SLC de Grau 1 a ocorrer em 35% dos doentes, Grau 2 em 10% e Grau 3 em 0,9%. Trinta e oito por cento de todos os doentes tiveram SLC após o aumento de dose de tratamento 1; 8% de todos os doentes tiveram um evento da SLC inicial após uma dose subsequente. Dezassete por cento dos doentes que receberam o escalonamento de dose de tratamento 2 desenvolveram SLC após o aumento de dose de tratamento 2, 10% dos doentes que receberam a primeira dose completa do tratamento desenvolveram SLC após a primeira dose de tratamento completa com LYNOZYFIC, e 3,6% dos doentes que receberam a segunda dose de tratamento completa desenvolveram SLC após a segunda dose de tratamento completa. O caso de Grau 3 da SLC foi relatado após o primeiro aumento de dose de tratamento. Nove doentes apresentaram SLC de Grau 2 após receberem o aumento de dose de tratamento 1 ou o aumento de dose de tratamento 2 e três doentes apresentaram SLC de Grau 2 com uma dose após o aumento de dose 2. Ocorreu SLC recorrente em 20% dos doentes. A SLC resolveu-se em todos os doentes e o tempo médio até ao início da SLC desde o fim da perfusão foi de 11 (intervalo: -1,1 a 184) horas após a dose mais recente com uma duração mediana de 16 (intervalo: 1 a 96) horas.

Os sintomas e sinais clínicos da SLC incluíram, mas não se limitaram a, pirexia, arrepios, hipoxia, taquicardia e hipotensão.

No estudo clínico, 19% dos doentes receberam tocilizumab e 11% receberam corticosteroides para a gestão da SLC.

Reações associadas a perfusão intravenosa

A RAII pode ser clinicamente indistinguível das manifestações da SLC. Nos doentes que foram tratados com o regime de dosagem de aumento recomendado e medicamentos pré-tratamento, a taxa de RAII foi de 9%, incluindo 4,3% de RAII de Grau 2 e 1,7% de RAII de Grau 3. Caso se suspeite de RAII, os doentes devem ser tratados de acordo com as recomendações na Tabela 5.

Síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias (ICANS)

Ocorreram ICANS em 8% dos doentes que receberam LYNOZYFIC com o regime posológico recomendado, incluindo acontecimentos de Grau 3 em 2,6% dos doentes. A maioria dos doentes apresentou ICANS após o escalonamento de dose de tratamento 1 (5%). 1,8% dos doentes apresentaram ICANS iniciais após o escalonamento de dose de tratamento 2 e 0,9% dos doentes desenvolveram a primeira ocorrência de ICANS após uma dose de tratamento completa subsequente LYNOZYFIC. Ocorreram ICANS recorrentes em 0,9% dos doentes. A ICANS resolveu-se em todos os doentes, exceto num que retirou o consentimento para o seguimento. O tempo mediano até ao início da ICANS foi de 1 (intervalo: 1 a 4) dia após a dose mais recente com uma duração mediana de 2 (intervalo: 1 a 11) dias. O início da ICANS pode ser concomitante com SLC, após a resolução da SLC ou na ausência da SLC. Todas as ICANS ocorreram em doentes concomitante com ou após a resolução da SLC ou RAII.

Infeções

Ocorreram infeções graves em 43% dos doentes que receberam LYNOZYFIC na dose recomendada, com infeções de Grau 3 ou 4 em 36%. As infeções que foram fatais no prazo de 30 dias após a última dose ocorreram em 4% dos doentes. Ocorreram infeções oportunistas graves em 6% dos doentes. Ocorreram dois casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) em doentes a receber LYNOZYFIC; ambos os casos tiveram um desfecho fatal.

Neutropenia

Ocorreu neutropenia (incluindo diminuição do número de neutrófilos) em 43% dos doentes que receberam LYNOZYFIC na dose recomendada no estudo clínico, incluindo 42% de acontecimentos de Grau 3-4. O tempo mediano até ao início da neutropenia foi de 73 dias (intervalo: 0 a 421 dias). Setenta e quatro por cento dos doentes que tinham neutropenia receberam tratamento com G-CSF. Ocorreu neutropenia febril em 8% dos doentes.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais ou sintomas de reações adversas e deve ser instituído tratamento sintomático apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, Anticorpos monoclonais e conjugados de medicamento de anticorpos, código ATC: ainda não atribuído

Mecanismo de ação

O linvoseltamab é um anticorpo biespecífico à base de IgG4 humano que se liga ao cluster de diferenciação 3 (CD3), um antígeno de células T associado ao complexo do recetor de células T e ao antígeno de maturação de células B (BCMA), que se expressa na superfície das células da linhagem B do mieloma múltiplo maligno, bem como das células B em fase tardia e das células plasmáticas. O envolvimento simultâneo de ambos os braços de linvoseltamab resulta na formação de uma sinapse entre a célula T e a célula expressadora de BCMA, resultando na ativação das células T e geração de resposta de células T citotóxicas policlonais, o que resulta na lise redirecionada das células-alvo, incluindo células de linhagem B de mieloma múltiplo maligno. Este efeito ocorre independentemente da especificidade do recetor das células T ou da dependência das moléculas de Classe I do complexo de histocompatibilidade maior (MHC, major histocompatibility complex) na superfície das células com presença de antígeno.

Efeitos farmacodinâmicos

Foi observada principalmente elevação transitória das citocinas circulantes (IL-2, IL-6 e IFN- γ) durante o regime de dose gradual e a primeira dose completa de 200 mg. A elevação mais elevada das citocinas foi geralmente observada 4 horas após cada perfusão e, geralmente, regressou à linha de base antes da dose seguinte. Foi observada libertação limitada de citocinas após doses subsequentes (ver secção 4.4).

Imunogenicidade

Durante o tratamento com LINKER-MM1 (avaliado ao longo de 30 meses), a incidência global de anticorpos anti-linvoseltamab emergentes do tratamento foi de 1,0% (2/192) em doentes tratados com linvoseltamab. Não foi observada qualquer evidência de impacto de anticorpos anti-medicação na farmacocinética ou segurança; no entanto, os dados ainda são limitados.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do linvoseltamab foi avaliada em doentes com mieloma múltiplo recidivante ou refratário num estudo aberto, multicêntrico, multicoorte, de Fase 1/2: Estudo LINKER-MM1. O estudo incluiu doentes que tinham recebido anteriormente pelo menos 3 terapêuticas anteriores, incluindo um inibidor de proteassoma (IP), um agente imunomodulador (IMiD) e um anticorpo anti-CD38.

O estudo excluiu doentes com lesões cerebrais conhecidas de mieloma múltiplo ou envolvimento meníngeo, história de uma doença neurodegenerativa, perturbação dos movimentos do SNC, história de uma convulsão nos 12 meses anteriores à inclusão no estudo, qualquer infeção que tivesse requerido hospitalização ou anti-infecciosos IV nas 2 semanas após a primeira administração do medicamento do estudo, infeção não controlada por VIH ou VHB, um historial de transplante alogénico de células estaminais a qualquer momento ou transplante de células estaminais no período de 12 semanas após o início do tratamento do estudo, leucemia de plasmócitos, amiloidose de cadeia leve sistémica primária, macroglobulinemias de Waldenstrom, síndrome de POEMS, e doentes com uma classificação de desempenho segundo o Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) ≥ 2 . Foram excluídos os doentes tratados anteriormente com anticorpos biespecíficos direcionados para BCMA, terapêuticas de envolvimento de células T biespecíficas e células T CAR BCMA. Os doentes poderiam ter recebido um conjugado anticorpo-fármaco BCMA.

Todos os doentes nas partes de Fase 1 e Fase 2 do estudo receberam um escalonamento de dose de tratamento única de 5 mg durante a semana 1 e 25 mg durante a semana 2 de LYNOZYFIC por perfusão IV. Após a administração gradual, os doentes receberam 200 mg de LYNOZYFIC semanalmente durante 14 semanas na parte de Fase 1 do estudo e 12 semanas na parte da Fase 2 do estudo. Os doentes receberam então 200 mg em semanas alternadas daí em diante. Após pelo menos 24 semanas, os doentes de Fase 2 que alcançaram uma RPMB ou superior receberam 200 mg de LYNOZYFIC a cada 4 semanas. Os doentes foram tratados até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Os doentes no estudo poderiam receber tocilizumab e corticosteroides para o tratamento da SLC.

A população de eficácia incluiu 12 doentes da Fase 1 e 105 doentes da parte da Fase 2 do estudo que receberam a dose recomendada de LYNOZYFIC.

A idade mediana foi de 70 (variação: 37 a 91) anos, com 26% dos doentes com 75 anos ou mais; 55% eram homens e 45% eram mulheres; 71% eram brancos, 17% eram negros ou afro-americanos e 9% eram asiáticos.

O Sistema Internacional de Estadiamento (ISS, International Staging System) para o mieloma múltiplo no início do estudo era o Estádio I em 42%, o Estádio II em 35% e o Estádio III em 18%. Estavam presentes citogenética de alto risco (presença de del(17p), t(4;14) e t(14;16)) em 39% dos doentes. Dezaesseis por cento dos doentes apresentavam plasmocitomas extramedulares e 21% apresentavam plasmocitomas paramedulares. Vinte por cento dos doentes apresentavam uma percentagem de células plasmáticas da medula óssea $\geq 60\%$.

O número mediano de linhas terapêuticas anteriores foi de 5 (intervalo: 2 a 16); 97% dos doentes receberam pelo menos 3 linhas terapêuticas anteriores. Sessenta e seis por cento dos doentes receberam transplante de células estaminais anterior. Todos os doentes receberam terapêutica anterior com um inibidor de proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo monoclonal anti-CD38. Oitenta e dois por cento dos doentes eram refratários de classe tripla (refratários a um inibidor de proteassoma, a um agente imunomodulador e a um anticorpo monoclonal anti-CD38). Nove por cento dos doentes foram anteriormente tratados com um conjugado anticorpo-fármaco BCMA. Oitenta e cinco por cento dos doentes foram refratários à última linha terapêutica.

A eficácia foi avaliada com base na taxa de resposta objetiva (TRO) determinada pela comissão de revisão independente em ocultação (CRI), conforme medida utilizando os critérios do grupo de trabalho do mieloma internacional (IMWG, international myeloma working group). Os parâmetros de avaliação secundários incluíram a duração da resposta (DR) e a taxa de estado negativo da doença residual mínima (DRM). Os dados são apresentados na Tabela 9. O seguimento mediano (intervalo) desde a dose inicial para doentes com resposta foi de 16 (2,5, 38) meses.

Na parte da Fase 2 do estudo, 97% dos que responderam ao tratamento após pelo menos 12 meses fizeram a transição para a dosagem de 4 em 4 semanas.

A mediana do tempo até à resposta completa (RC) ou melhor foi de 8 meses (intervalo: 2 a 14 meses).

Tabela 9: Resultados de eficácia para LINKER-MM1

Parâmetros de avaliação de eficácia	LINOZYFIC N=117
Taxa de resposta objetiva (TRO) % (n) (IC de 95%)	71% (83) (62, 79)
Resposta completa (RC) ou melhor, % (n) (IC de 95%)	50% (58) (40, 59)
Resposta completa rigorosa (RCr), % (n)	44% (52)
Resposta completa (RC), % (n)	5% (6)
Resposta parcial muito boa (RPMB), % (n)	14% (16)
Resposta parcial (RP), % (n)	8% (9)
Duração da resposta (DR)^a	N=83
Mediana, meses (IC de 95%)	29 (19, NE)
Tempo até à primeira resposta (meses)	N=83
Mediana, meses (intervalo)	0,95 (0,5, 6)
Taxa de negatividade de DRM em doentes que alcançaram RC ou RCr, % (n) [N=58]^b (IC de 95%)	41% (24) (29, 55)

^a	A DR é definida como o tempo desde a ocorrência inicial de uma RP ou RC documentada até ao momento em que o doente sofreu um evento (progressão de doença documentada ou morte devido a qualquer causa, o que ocorrer primeiro).
^b	A negatividade de DRM foi definida como a proporção de doentes na RC ou RCr com resultado negativo de DRM. A negatividade de DRM foi avaliada utilizando um ensaio de sequenciação de nova geração (ClonoSEQ) com base num limiar de 10 ⁻⁵ ou no ensaio Euroflow utilizando um limiar de 10 ⁻⁵ .

IC=intervalo de confiança; DRM= doença residual mínima; NE=não estimável

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com LYNOZYFIC em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento do mieloma múltiplo (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Aprovação condicional

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de linvoseltamab foi caracterizada em doentes com mieloma múltiplo recidivante ou refratário num intervalo de dose de 1 mg a 800 mg após perfusão intravenosa. Na Tabela 10, a C_{max}, C_{mínima} e AUC_τ de linvoseltamab no final dos regimes de dosagem semanal e de duas em duas semanas e no estado estacionário no regime de dosagem de 4 em 4 semanas são apresentados no nível de dose de 200 mg na Tabela 10.

Tabela 10: Média geométrica (CV%) dos parâmetros de exposição baseados no modelo da dose recomendada para linvoseltamab

Período de dosagem	C _{max} (mg/l)	C _{mínima} (mg/l)	AUC _τ ^a (mg*dia/l)
Fim da dose semanal de 200 mg (Semana 14)	124 (50,4)	61,8 (123)	592 (74,6)
Fim da dose de 200 mg em semanas alternadas (Semana 24)	97,9 (52,7)	30,2 (213)	727 (95,3)
Fim da dose de 200 mg a cada 4 semanas (Semana 48)	64,8 (45,1)	6,3 (362)	574 (84,6)

^a AUC_τ para o intervalo de dosagem especificado.

Distribuição

Com base no modelo farmacocinético populacional, a média geométrica estimada (CV%) do volume de distribuição no estado estacionário (V_{d_{ss}}) de linvoseltamab é de 7,05 l (33,6%).

Biotransformação

Espera-se que o linvoseltamab seja metabolizado em pequenos péptidos por vias catabólicas.

Eliminação

A eliminação de linvoseltamab é mediada por dois processos paralelos, um processo catabólico linear e não saturável e uma via mediada por alvo não linear e saturável.

Com base no modelo farmacocinético populacional, o tempo até atingir o limite inferior de quantificação (LIQ) (0,078 mg/l) após a última dose de 200 mg semanalmente, a cada duas semanas, e a cada 4 semanas é apresentado na Tabela 11.

Tabela 11: Eliminação da dose recomendada de linvoseltamab

Período de dosagem	Tempo até atingir o LIQ (0,078 mg/l) ^a (Semanas)
200 mg semanalmente	20,1 [5,86, 40,3]
200 mg em semanas alternadas	18,9 [5,43, 40,3]
200 mg a cada 4 semanas	15,6 [5,15, 36,4]
^a Os valores são a mediana [percentil 5 e 95]	

Populações especiais

Os resultados das análises farmacocinéticas da população indicam ausência de diferenças clinicamente relevantes na exposição (tais como $C_{\text{mínima}}$, $AUC\tau$) ao linvoseltamab com base na idade (37 a 91 anos; N=282), sexo e raça [branco (N=205), asiático (N=18) ou negro (N=44)].

Insuficiência renal

Não foram realizados estudos formais de linvoseltamab em doentes com compromisso renal.

Os resultados das análises farmacocinéticas da população não indicam diferenças clinicamente relevantes na exposição ao linvoseltamab entre doentes com função renal normal (N=78; CLCr ≥ 90 ml/min) e com compromisso renal ligeiro (N=116; CLCr ≥ 60 a <90 ml/min), moderado (N=76; CLCr ≥ 30 a <60 ml/min) e grave (N=11; CLCr ≥ 15 a <30 ml/min).

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos formais de linvoseltamab em doentes com compromisso hepático.

Os resultados das análises farmacocinéticas da população indicam ausência de diferenças clinicamente relevantes na exposição ao linvoseltamab entre doentes com função hepática normal (N=255) e ligeira (N=27; bilirrubina total $>LSN$ a $1,5 \times LSN$ ou AST $>LSN$). Desconhecem-se os efeitos de compromisso hepático moderado (bilirrubina total $>1,5$ a $3 \times LSN$, qualquer AST) e grave (bilirrubina total >3 a $10 \times LSN$, qualquer AST) na FC do linvoseltamab.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade ou genotoxicidade com linvoseltamab.

Não foram realizados estudos específicos para avaliar os potenciais efeitos de linvoseltamab na fertilidade.

Não foram realizados estudos de toxicidade no desenvolvimento em animais com linvoseltamab. Sabe-se que a IgG humana atravessa a placenta; por conseguinte, o linvoseltamab tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. Com base no seu mecanismo de ação, o linvoseltamab pode causar linfocitopenia fetal de células B e plasmáticas, que pode ser prejudicial para o feto, e SLC transitória, que pode ser prejudicial para a manutenção da gravidez.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Histidina
Cloridrato de histidina monoidratado
Sacarose
Polissorbato 80

Água para preparações de injeções

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

18 meses

Solução para perfusão

Uma vez preparada, administre imediatamente a solução diluída. A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada para a solução para perfusão diluída da seguinte forma:

- Até 8 horas à temperatura ambiente (20 a 25 °C) desde a preparação até ao início da perfusão.
- Até 48 horas refrigeradas entre 2 a 8 °C desde a preparação até ao início da perfusão.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em uso antes da utilização, são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas a 2 a 8 °C, a menos que a diluição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

Proteja a solução de perfusão da luz durante o armazenamento.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico entre 2 °C e 8 °C.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

5 mg concentrado para solução para perfusão

2,5 ml de concentrado num frasco de vidro transparente de Tipo 1 de 5 ml com uma rolha cinzenta de clorobutilo com revestimento e uma tampa selada de alumínio de 20 mm com um botão branco flip-off

Embalagem de um frasco para injetáveis.

200 mg concentrado para solução para perfusão

10 ml de concentrado num frasco de vidro transparente de Tipo 1 de 20 ml com uma rolha cinzenta de clorobutilo com revestimento e uma tampa selada alumínio de 20 mm com um botão azul flip-off

Embalagem de um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções para diluição

Utilize técnica asséptica para preparar o LYNOZYFIC. Cada frasco destina-se apenas a uma dose única. Elimine qualquer porção não utilizada que tenha ficado no frasco para injetáveis.

Não agite o frasco para injetáveis.

Inspecione visualmente se existem partículas e descoloração antes da administração. O LYNOZYFIC é um líquido transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-pálido, essencialmente isento de partículas visíveis. Elimine o frasco se a solução estiver turva, descolorada ou contiver partículas.

Retirar a dose pretendida do frasco para injetáveis de LYNOZYFIC com base na Tabela 12 e transferir para um saco de perfusão intravenosa de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). O LYNOZYFIC é compatível com sacos de perfusão de policloreto de vinilo (PVC) não di-etil-hexileftalato (não DEHP), poliolefina (PO) ou acetato de etilvinilo (EVA). Misturar a solução diluída invertendo com cuidado. Não agitar a solução.

Tabela 12: Volumes de LYNOZYFIC para adição ao saco de perfusão

Dose de LYNOZYFIC (mg)	Quantidade de LYNOZYFIC por frasco para injetáveis (mg)	Concentração do frasco para injetáveis (mg/ml)	Número de frascos necessários	Volume total de LYNOZYFIC para preparar a dose (ml)	Cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) injetável, saco de perfusão USP (PVC ou PO) Volume (ml)
5	5	2	1	2,5	50 ou 100
25	5	2	5	12,5	50 ou 100
200	200	20	1	10	50 ou 100
Dose modificada devido a acontecimento adverso ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a Para instruções sobre quando utilizar a dose modificada, consultar as Tabelas 3, 4 e 5.					

Para condições de conservação da solução para perfusão, ver secção 6.3.

Depois de o LYNOZYFIC ter sido diluído conforme as instruções, administre da seguinte forma:

- Ligue o saco de perfusão IV preparado contendo a solução final de LYNOZYFIC ao tubo IV construído em PVC, PVC revestido de polietileno (PE) ou poliuretano (PU). Recomenda-se a utilização de um filtro de polietersulfona (PES) de 0,2 a 5 micrones.
- Prepare com LYNOZYFIC até à extremidade da tubagem IV.
- Não misturar LYNOZYFIC com outros medicamentos ou administrar simultaneamente outros medicamentos através da mesma linha intravenosa.
- Após a conclusão da perfusão de LYNOZYFIC, irrigue a linha de perfusão com um volume adequado de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) estéril para garantir que todo o conteúdo do saco de perfusão é administrado.
- O tempo total de perfusão deve incluir a irrigação da linha de perfusão.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Regeneron Ireland DAC.
One Warrington Place,
Dublin 2
D02 HH27
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1917/001
EU/1/25/1917/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Estados Unidos

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Irlanda

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da AIM deve assegurar que, em cada Estado-Membro onde o LYNOZYFIC é comercializado, todos os doentes/cuidadores que se espera que utilizem o LYNOZYFIC têm acesso/receberão acesso ao Cartão do Doente, que irá informar e explicar aos doentes os riscos da síndrome de libertação de citocinas (SLC) e da síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias (ICANS). O Cartão do Doente também inclui uma mensagem de aviso para profissionais de saúde que tratam o doente, de que o doente está a receber LYNOZYFIC, que pode causar SLC ou ICANS.

O Cartão do Doente irá conter as seguintes mensagens-chave:

- Uma descrição dos principais sintomas e sinais da SLC e do ICANS
- Uma descrição de quando procurar atendimento urgente do profissional de saúde ou procurar ajuda de emergência, caso os sintomas e sinais da SLC ou ICANS se apresentem
- Um lembrete de que para o primeiro aumento de dose de LYNOZYFIC, todos os doentes devem ser instruídos para permanecerem com um prestador de cuidados perto do centro de tratamento qualificado durante 24 horas após o fim da perfusão.
- Um lembrete que para o segundo aumento de dose de LYNOZYFIC, ou quaisquer doses subsequentes, o médico informará o doente se considerar necessário que o doente permaneça com um prestador de cuidados próximos do centro de tratamento qualificado durante 24 horas após o fim da perfusão.
- Os dados de contacto do médico que receitou o medicamento

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14a(4) do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
A fim de caracterizar melhor a duração da resposta e a segurança a longo prazo em participantes com mieloma múltiplo que tenham recebido pelo menos 3 terapêuticas prévias, incluindo um inibidor de proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo anti-CD38, o Titular da AIM apresentará o relatório final do estudo R5458-ONC-1826, um estudo de fase 1/2, aberto, primeiro em seres humanos, de monoterapia com linvoseltamab em participantes com MMRR.	janeiro de 2027
Para confirmar a eficácia e segurança de linvoseltamab indicado como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo recidivante ou refratário que tenha recebido pelo menos 3 terapêuticas anteriores, incluindo um inibidor de proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo monoclonal anti-CD38, e demonstraram progressão da doença na última terapêutica; o Titular da AIM deverá apresentar os resultados do estudo R5458-ONC-2245, um estudo de fase 3, em regime aberto, aleatorizado, controlado por substância ativa, desenhado para avaliar a eficácia e segurança da monoterapia com linvoseltamab versus elotuzumab, pomalidomida e dexametasona (EPd) em participantes com MMRR que receberam 1 a 4 linhas terapêuticas anteriores, incluindo um inibidor de proteassoma e lenalidomida.	junho de 2027

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

LYNOZYFIC 5 mg concentrado para solução para perfusão
linvoseltamab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 5 mg de linvoseltamab em 2,5 ml a uma concentração de 2 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, sacarose, polissorbato 80, água para injeções.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
5 mg/2,5 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para dose única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para perfusão intravenosa após diluição
Não agitar o frasco para injetáveis.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Regeneron Ireland DAC
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27, Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1917/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJECTÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

LYNOZYFIC 5 mg concentrado para solução para perfusão
linvoseltamab
IV após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 mg/2,5 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

LYNOZYFIC 200 mg concentrado para solução para perfusão
linvoseltamab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 200 mg de linvoseltamab em 10 ml a uma concentração de 20 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, sacarose, polissorbato 80, água para injeções.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
200 mg/10 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para dose única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para perfusão intravenosa após diluição.
Não agitar o frasco para injetáveis.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Regeneron Ireland DAC
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27, Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1917/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJECTÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

LYNOZYFIC 200 mg concentrado para solução para perfusão
linvoseltamab
IV após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

200 mg/10 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

LYNOZYFIC 5 mg concentrado para solução para perfusão LYNOZYFIC 200 mg concentrado para solução para perfusão linvoseltamab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é LYNOZYFIC e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado LYNOZYFIC
3. Como é administrado LYNOZYFIC
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar LYNOZYFIC
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é LYNOZYFIC e para que é utilizado

O LYNOZYFIC é um medicamento para o cancro que contém a substância ativa linvoseltamab.

O linvoseltamab é utilizado em adultos para tratar um tipo de cancro da medula óssea chamado mieloma múltiplo. O linvoseltamab é utilizado em monoterapia em doentes que receberam pelo menos três tratamentos anteriores para o cancro, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo anti-CD38, e cujo cancro piorou desde o último tratamento.

A substância ativa do LYNOZYFIC, o linvoseltamab, é um anticorpo monoclonal biespecífico. Trata-se de um tipo de proteína concebida para reconhecer e ligar-se a dois alvos específicos no corpo: o antigénio de maturação das células B (BCMA, *B cell maturation antigen*) na superfície das células cancerígenas do mieloma múltiplo e o CD3 na superfície das células T (células do sistema imunitário). Ao ligar-se a estas proteínas-alvo, o linvoseltamab junta as células cancerígenas e as células T. Isto ativa as células T, que matam as células cancerígenas do mieloma múltiplo.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado LYNOZYFIC

Não lhe deve ser administrado LYNOZYFIC se:

- tem alergia ao linvoseltamab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se não tiver a certeza se tem alergia, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado LYNOZYFIC.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado LYNOZYFIC se:

- teve uma convulsão nos últimos 12 meses porque LYNOZYFIC pode causar efeitos indesejáveis neurológicos.

Testes e exames

Antes de lhe ser administrado LYNOZYFIC

- O seu médico verificará o seu sangue quanto a sinais de infeção. Se tiver alguma infeção, esta será tratada antes de começar o tratamento com LYNOZYFIC.
- O seu médico irá também verificar se está grávida ou a amamentar (ver secção “Gravidez e amamentação” na secção 2).

Durante o tratamento com LYNOZYFIC,

o seu médico irá monitorizá-lo(a) quanto a efeitos secundários. O seu médico irá verificar regularmente as suas contagens sanguíneas, porque o número de células sanguíneas e outros componentes do sangue podem diminuir.

Esteja atento(a) a efeitos secundários graves

- O tratamento com LYNOZYFIC pode causar síndrome de libertação de citocinas (SLC). A SLC é uma reação imunitária que pode ser grave ou potencialmente fatal. Procure imediatamente tratamento médico se desenvolver sintomas da SLC, incluindo: febre, arrepios, dificuldade em respirar, batimento cardíaco rápido ou sensação de tonturas ou vertigens.
- O tratamento com LYNOZYFIC pode causar uma reação imunitária grave chamada síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias (ICANS). Contacte imediatamente o seu médico se desenvolver sintomas de ICANS, incluindo: dificuldade em falar, escrever ou compreender coisas, sentir-se confuso(a), estar menos alerta ou consciente, sentir-se desorientado(a) ou com convulsões.

Devido à possibilidade de desenvolver ICANS com LYNOZYFIC, não pode conduzir ou operar maquinaria pesada durante 24 horas após receber o tratamento com a primeira e segunda doses de LYNOZYFIC ou se tiver quaisquer sintomas como sentir-se cansado(a), com tonturas ou confuso(a) enquanto recebe o tratamento com LYNOZYFIC.

- O tratamento com LYNOZYFIC pode causar infeções graves, com risco de vida ou fatais, incluindo uma infeção cerebral rara mas grave chamada Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP). Contacte imediatamente o seu médico se desenvolver sintomas de uma infeção, como febre, arrepios, calafrios, fadiga, tosse, falta de ar, respiração acelerada, pulsação acelerada, descoordenação, fraqueza, dificuldade em andar, alterações na visão, perda de memória ou dificuldade em falar ou pensar.
- O tratamento com LYNOZYFIC pode causar hipogamaglobulinemia, uma condição em que o organismo não produz imunoglobulinas suficientes (também conhecidas como anticorpos), que são importantes para combater infeções.
- O tratamento com LYNOZYFIC pode causar neutropenia (níveis baixos de neutrófilos, um tipo de glóbulos brancos), o que pode aumentar o seu risco de infeção, e neutropenia febril (níveis baixos de neutrófilos com febre).

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se tiver algum dos efeitos secundários listados acima durante o tratamento com LYNOZYFIC – consulte “Efeitos indesejáveis graves” na secção 4 para obter mais informações. Ser-lhe-á também entregue um cartão de doente que inclui informações sobre os efeitos secundários da SLC e de ICANS que podem ocorrer com LYNOZYFIC e como reconhecê-los. Deve ter sempre consigo o seu cartão de doente e mostrá-lo a qualquer profissional de saúde que o esteja a tratar.

Crianças e adolescentes

Não administrar LYNOZYFIC a crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade. Isto porque o LYNOZYFIC não foi estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e LYNOZYFIC

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos que pode obter sem receita médica e medicamentos à base de plantas.

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de tomar LYNOZYFIC se tiver sido vacinado(a) recentemente ou se vai ser vacinado(a).

Pode receber vacinas vivas mais de quatro semanas antes da primeira dose de LYNOZYFIC, e nos meses após a interrupção do tratamento com LYNOZYFIC. O seu médico verificará se pode receber uma vacina viva após a interrupção do tratamento.

Gravidez e amamentação

Desconhece-se se o LYNOZYFIC afeta o feto ou se passa para o leite materno. Informe o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado LYNOZYFIC se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar. O seu médico pode também fazer um teste de gravidez antes de lhe dar LYNOZYFIC.

Contraceção

Se puder engravidar, tem de utilizar contraceção eficaz durante o tratamento e durante pelo menos 5 meses após parar o tratamento com LYNOZYFIC.

Gravidez

O LYNOZYFIC não é recomendado durante a gravidez e em mulheres que possam engravidar e não estejam a usar contraceção. Este medicamento pode prejudicar o feto se for utilizado durante a gravidez. Se engravidar enquanto estiver a ser tratada com este medicamento, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro.

Amamentação

Não deve amamentar durante o tratamento e durante pelo menos 5 meses após o seu último tratamento com LYNOZYFIC. Isto porque não se sabe se qualquer LYNOZYFIC passa para o leite materno e pode afetar o bebé.

Condução de veículos e utilização de ferramentas ou máquinas

LYNOZYFIC tem uma grande influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não conduza, não utilize ferramentas, não opere maquinaria pesada nem faça coisas que possam representar um perigo para si:

- nas 24 horas após receber a sua primeira e segunda doses de LYNOZYFIC, ou
- se tiver novos sintomas, tais como tonturas ou confusão, em qualquer altura durante o tratamento com LYNOZYFIC (ver “Esteja atento(a) a efeitos secundários graves” na secção 2), ou
- se indicado pelo seu médico.

LYNOZYFIC contém polissorbato 80

O frasco para injetáveis de 5 mg de linvoseltamab contém 2,5 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis de 2,5 ml, o que é equivalente a 1 mg/ml.

O frasco para injetáveis de 200 mg de linvoseltamab contém 10 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis de 10 ml, o que é equivalente a 1 mg/ml.

Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tiver alguma alergia conhecida.

3. Como é administrado LYNOZYFIC

O LYNOZYFIC ser-lhe-á administrado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento do mieloma múltiplo. Siga o calendário de tratamento que lhe foi explicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Quando o LYNOZYFIC é administrado

Este medicamento é administrado primeiro em doses mais baixas, chamadas escalonamento de doses de tratamento, antes de lhe serem administradas as doses de tratamento completas.

- No Dia 1 da Semana 1, ser-lhe-á administrado o primeiro escalonamento de dose de tratamento de 5 mg. No Dia 1 da Semana 2, ser-lhe-á administrado o segundo escalonamento de dose de tratamento de 25 mg
- No Dia 1 da Semana 3, ser-lhe-á administrada a primeira dose completa de tratamento de 200 mg

Irá então receber doses de tratamento completas de 200 mg:

- uma vez por semana durante 10 doses (Semana 4 a Semana 13)
- e depois em semanas alternadas (Semana 14 a Semana 24)

Se continuar a beneficiar com o LYNOZYFIC após pelo menos 17 doses de tratamento, o seu médico irá decidir se irá continuar a receber doses de tratamento completas:

- a cada 2 semanas ou
- a cada 4 semanas (se a sua resposta ao tratamento for muito boa).

O seu médico pode continuar o seu tratamento enquanto continuar a responder ao LYNOZYFIC ou enquanto os efeitos indesejáveis não forem muito graves. O seu médico pode modificar a sua dose ou o momento em que recebe LYNOZYFIC se tiver determinados efeitos secundários.

Como administrar e monitorizar o LYNOZYFIC

O LYNOZYFIC é administrado numa veia, sob a forma de gota a gota (perfusão intravenosa). O seu médico ajustará o tempo necessário para a perfusão, dependendo da forma como responde ao tratamento.

- O escalonamento de dose de tratamento 1, o escalonamento de dose de tratamento 2 e a primeira dose de tratamento completa serão administradas ao longo de 4 horas.
- Deve ser monitorizado(a) quanto a potenciais efeitos secundários durante a administração e até 24 horas após a primeira perfusão.
 - Isto destina-se a monitorizar quaisquer sinais ou sintomas de SLC, reações associadas a perfusão intravenosa (RAII) ou ICANS (ver secção “Esteja atento(a) a efeitos secundários graves” na secção 2).
- Se teve SLC, ICANS ou quaisquer outros efeitos secundários moderados ou graves após a primeira dose, deve ser monitorizado durante 24 horas após a segunda dose.
- Deve planear manter-se próximo do local onde recebeu o seu tratamento com um prestador de cuidados durante o período de monitorização de 24 horas.
- Se não tiver quaisquer efeitos indesejáveis após os escalonamentos de dose de tratamento e a primeira dose de tratamento completa, o seu médico poderá administrar a perfusão seguinte durante 1 hora. Se tolerado, o seu médico pode então administrar as suas outras perfusões durante 30 minutos.

Outros medicamentos administrados antes do tratamento com LYNOZYFIC

Ser-lhe-ão administrados outros medicamentos antes de cada uma das primeiras quatro doses de LYNOZYFIC. Estes ajudam a diminuir a probabilidade de efeitos indesejáveis, tais como síndrome de libertação de citocinas ou reação associada a perfusão intravenosa. Estes podem incluir medicamentos para reduzir o risco de:

- uma reação alérgica (anti-histamínicos)
- inflamação (corticosteroides)
- febre (tal como o paracetamol)

Também podem ser-lhe administrados estes medicamentos para doses mais tardias de LYNOZYFIC com base em quaisquer efeitos indesejáveis que tenha.

É provável que lhe sejam administrados medicamentos adicionais para diminuir a probabilidade de contrair uma infeção e/ou com base em quaisquer efeitos indesejáveis que tenha ou no seu historial clínico.

Se lhe for administrado mais LYNOZYFIC do que deveria

Este medicamento será administrado pelo seu médico ou enfermeiro e é pouco provável que lhe seja administrado demasiado. Caso lhe seja administrado demasiado (uma sobredosagem), o seu médico irá verificar os efeitos indesejáveis.

Caso se tenha esquecido da consulta para receber LYNOZYFIC

É muito importante que vá a todas as suas consultas. Se faltar a uma consulta, marque outra assim que possível.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

Se parar de receber LYNOZYFIC

Não interrompa o tratamento com LYNOZYFIC sem ter falado com o seu médico. Isto porque a interrupção do seu tratamento pode agravar a sua condição.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Obtenha ajuda médica imediatamente se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves, que podem ser graves e podem, em casos raros, ser fatais se não forem tratados corretamente e atempadamente.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- síndrome de libertação de citocinas (SLC) – que pode incluir febre, sensação de tonturas ou vertigens, arrepios, dificuldade em respirar, ou batimento cardíaco rápido
- infeção pulmonar (pneumonia), com sintomas como tosse, febre, dificuldade em respirar ou dor no peito
- infeção por COVID-19, com sintomas como febre, arrepios, tosse, dificuldade em respirar, dor de garganta, fadiga ou nova perda de paladar ou olfato
- infeção do trato urinário, com sintomas como febre, arrepios, dor ou sensação de ardor ao urinar, aumento da vontade de urinar ou dores nas costas
- níveis baixos de anticorpos denominados “imunoglobulinas” no sangue (hipogamaglobulinemia), o que pode tornar as infeções mais prováveis
- níveis baixos de um tipo de glóbulos brancos (neutropenia) que pode tornar as infeções mais prováveis – apresentados em análises ao sangue

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Reação associada a perfusão intravenosa (RAII), que pode incluir febre, sensação de tonturas ou vertigens, arrepios, dificuldade em respirar ou batimento cardíaco rápido
- sinais de uma reação imune grave chamada “síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias” (ICANS) - alguns dos sinais são:
 - dificuldade em falar, escrever ou compreender coisas
 - sentir-se confuso(a) ou estar menos alerta ou consciente
 - sentir-se desorientado(a)
 - convulsões
- número baixo de um tipo de glóbulo branco com febre (neutropenia febril)
- infecção grave em todo o corpo (sepsia)
- infecção por CMV (pode causar infecções graves no sangue e nos tecidos)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) Os sintomas da LMP podem incluir descoordenação, fraqueza, dificuldade em andar, alterações na visão, perda de memória ou dificuldade em falar ou pensar.

Informe imediatamente o seu médico se sentir algum dos efeitos indesejáveis graves acima descritos.

Outros efeitos indesejáveis

Outros efeitos indesejáveis estão listados abaixo. Informe o seu médico ou enfermeiro se tiver algum destes efeitos indesejáveis.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- nariz, seios nasais ou garganta infetados (infecção das vias respiratórias superiores)
- níveis baixos de plaquetas no sangue (trombocitopenia) que podem torná-lo mais suscetível a hematomas ou hemorragia
- níveis baixos de glóbulos vermelhos (anemia)
- número baixo de glóbulos brancos (linfopenia)
- diminuição do apetite
- aumento dos níveis de ácido úrico no sangue
- níveis baixos de fosfato (hipofosfatemia)
- dificuldade em dormir (insónias)
- alteração na função cerebral (encefalopatia)
- dor ou dores musculares
- dor
- fraqueza muscular ou alterações no movimento muscular
- dor de cabeça
- tensão arterial elevada (hipertensão)
- tosse
- falta de ar (dispneia)
- congestão nasal
- diarreia
- prisão de ventre
- sensação de enjoo (náuseas)
- vômitos
- erupção na pele
- mãos, tornozelos ou pés inchados (edema)
- febre
- sentir-se muito cansado(a) (fadiga)
- arrepios
- aumento dos níveis de creatinina no sangue
- diminuição do peso

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- aumento do nível de transaminase das enzimas do fígado no sangue

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar LYNOZYFIC

O LYNOZYFIC será armazenado no hospital ou na clínica pelo seu médico.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e frasco para injetáveis após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Frasco para injetáveis por abrir

- Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C).
- Não congelar.
- Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Solução para perfusão

Uma vez preparada, administre imediatamente a solução diluída. A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada para a solução para perfusão diluída da seguinte forma:

- Até 8 horas à temperatura ambiente (20 a 25 °C) desde a preparação até ao início da perfusão.
- Até 48 horas refrigeradas entre 2 a 8 °C desde a preparação até ao início da perfusão.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em uso antes da utilização, são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas a 2 a 8 °C, a menos que a diluição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

Proteja a solução de perfusão da luz durante o armazenamento.

O seu médico irá eliminar adequadamente qualquer medicamento desnecessário. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

A substância ativa é linvoseltamab.

- Cada frasco para injetáveis contém 5 mg de linvoseltamab em 2,5 ml (2 mg/ml).
- Cada frasco para injetáveis contém 200 mg de linvoseltamab em 10 ml (20 mg/ml).

Os outros componentes são histidina, cloridrato de histidina monoidratado, sacarose, polissorbato 80 e água para injeções (ver “LYNOZYFIC contém polissorbato 80” na secção 2).

Qual o aspeto de LYNOZYFIC e conteúdo da embalagem

O concentrado para solução para perfusão LYNOZYFIC é fornecido sob a forma de um líquido transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-pálido, essencialmente isento de partículas, fornecido num frasco para injetáveis de vidro.

O LYNOZYFIC é fornecido em duas dosagens (5 mg e 200 mg). Cada embalagem de LYNOZYFIC contém um frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27
Irlanda
Tel.: +353 (0) 61 533 400

Fabricante

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Irlanda

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:
Devem ser considerados os procedimentos para o manuseamento e eliminação adequados dos medicamentos anticancerígenos.

Instruções para diluição

Utilize técnica asséptica para preparar o LYNOZYFIC. Cada frasco destina-se apenas a uma dose única. Elimine qualquer porção não utilizada que tenha ficado no frasco para injetáveis.

Não agite o frasco para injetáveis.

Inspeccione visualmente se existem partículas e descoloração antes da administração. O LYNOZYFIC é um líquido transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-pálido, essencialmente isento de partículas. Elimine o frasco se a solução estiver turva, descolorada ou contiver partículas.

Retirar a dose pretendida do frasco para injetáveis de LYNOZYFIC com base na Tabela 1 e transferir para um saco de perfusão intravenosa de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). O LYNOZYFIC é compatível com sacos de perfusão de policloreto de vinilo (PVC) não di-etil-hexileftalato (não DEHP), poliolefina (PO) ou acetato de etilvinilo (EVA). Misturar a solução diluída invertendo com cuidado. Não agitar a solução.

Tabela 1: Volumes de LYNOZYFIC para adição ao saco de perfusão

Dose de LYNOZYFIC (mg)	Quantidade de LYNOZYFIC por frasco para injetáveis (mg)	Concentração do frasco para injetáveis (mg/ml)	Número de frascos necessários	Volume total de LYNOZYFIC para preparar a dose (ml)	Cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) injetável, saco de perfusão USP (PVC ou PO) Volume (ml)
5	5	2	1	2,5	50 ou 100
25	5	2	5	12,5	50 ou 100
200	200	20	1	10	50 ou 100
Dose modificada devido a acontecimento adverso ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a Para instruções sobre quando utilizar a dose modificada, consultar a Tabela 3, Tabela 4 e Tabela 5 do RCM.					

Depois de o LYNOZYFIC ter sido diluído conforme as instruções, administre da seguinte forma:

- Ligue o saco de perfusão IV preparado contendo a solução final de LYNOZYFIC ao tubo IV construído em PVC, PVC revestido de polietileno (PE) ou poliuretano (PU). Recomenda-se a utilização de um filtro de polietersulfona (PES) de 0,2 a 5 micrones.
- Prepare com LYNOZYFIC até à extremidade da tubagem IV.
- Não misturar LYNOZYFIC com outros medicamentos ou administrar simultaneamente outros medicamentos através da mesma linha intravenosa.
- Após a conclusão da perfusão de LYNOZYFIC, irrigue a linha de perfusão com um volume adequado de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) estéril para garantir que todo o conteúdo do saco de perfusão é administrado.
- O tempo total de perfusão deve incluir a irrigação da linha de perfusão.

Uma vez preparada, administre imediatamente a solução diluída. A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada para a solução para perfusão diluída da seguinte forma:

- Até 8 horas à temperatura ambiente (20 a 25 °C) desde a preparação até ao início da perfusão.
- Até 48 horas refrigeradas entre 2 a 8 °C desde a preparação até ao início da perfusão.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em uso antes da utilização, são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas a 2 a 8 °C, a menos que a diluição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

Proteja a solução de perfusão da luz durante o armazenamento.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES RELATIVAS À CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO CONDICIONAL**

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **Autorização de Introdução no Mercado condicional**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado condicional, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.