

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързо установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LYNOZYFIC 5 mg концентрат за инфузионен разтвор
LYNOZYFIC 200 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

LYNOZYFIC 5 mg концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон съдържа 5 mg линвозелтамаб (linvoseltamab) в 2,5 ml при концентрация 2 mg/ml.

LYNOZYFIC 200 mg концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон съдържа 200 mg линвозелтамаб (linvoseltamab) в 10 ml при концентрация 20 mg/ml.

Линвозелтамаб е рекомбинантно, базирано на човешки имуноглобулин (Ig) G4, биспецифично антияло, произведено чрез рекомбинантна ДНК технология в култура на клетъчна суспензия от яйчник на китайски хамстер (CHO).

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон с 2,5 ml (5 mg) линвозелтамаб съдържа 2,5 mg полисорбат 80, което е еквивалентно на 1 mg/ml.

Всеки флаконът с 10 ml (200 mg) линвозелтамаб съдържа 10 mg полисорбат 80 във всеки флакон, което е еквивалентно на 1 mg/ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Бистра до леко опалесцентна, безцветна до бледожълта течност, която практически не съдържа видими частици, с pH 6,0 и осмоларитет приблизително 358 mmol/l (2 mg/ml) и приблизително 372 mmol/l (20 mg/ml).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

LYNOZYFIC е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ и рефрактерен множествен миелом, които са получили най-малко 3 предходни терапии, включващи протеазомен инхибитор, имуномодулиращо средство и анти-CD38 моноклонално антияло, и показват прогресия на заболяването при последната терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато и контролирано от лекари с опит в лечението на множествен миелом.

LYNOZYFIC трябва да се прилага от медицински специалист с непосредствен достъп до реанимационна апаратура и подходящи условия за овладяване на тежки реакции, като синдром на освобождаване на цитокини (CRS), реакции, свързани с инфузията (IRR), или синдром на невротоксичност, свързана с имунни ефекторни клетки (ICANS), ако настъпят такива (вж. точка 4.4).

Преди започване на лечението трябва да се направи пълна кръвна картина. Всяка активна инфекция трябва да бъде изключена (вж. точка 4.4). Бременност при жени с детероден потенциал също трябва да бъде изключена (вж. точка 4.6).

Дозировка

Премедикация

Лекарствените продукти за премедикация в Таблица 1 трябва да се прилагат, за да се намали рискът от CRS и/или IRR (вж. точки 4.4 и 4.8). Лекарствените продукти за премедикация трябва да се прилагат, докато бъдат понесени две пълни дози без CRS и/или IRR.

Таблица 1: Лекарствени продукти за премедикация

Доза	Лекарствени продукти за премедикация	Приложение във връзка с инфузията на LYNZYFIC
Стъпаловидно повишаване на дозата (включително 1 ^{-та} доза от 200 mg)	40 mg дексаметазон интравенозно	1 до 3 часа преди инфузията
	Антихистамин (напр. дифенхидрамин 25 mg перорално или интравенозно)	30 до 60 минути преди инфузията
	Парацетамол (напр. 500 до 1 000 mg перорално)	30 до 60 минути преди инфузията
2 ^{-ра} доза от 200 mg	Дексаметазон	1 до 3 часа преди инфузията
	40 mg дексаметазон интравенозно при пациенти, които са имали CRS и/или IRR при предходната инфузия	
	10 mg дексаметазон интравенозно при пациенти, които не са имали CRS и/или IRR при предходната инфузия	30 до 60 минути преди инфузията
	Антихистамин (напр. дифенхидрамин 25 mg перорално или интравенозно)	
	Парацетамол (напр. 500 до 1 000 mg перорално)	
Следващи дози от 200 mg	- Ако пациентът е имал CRS и/или IRR при предходната инфузия, приложете повторно лекарствените продукти за премедикация, както е описано по-горе за 2^{-та} доза от 200 mg. - Когато дозата от 200 mg бъде понесена без CRS и/или IRR:	

Доза	Лекарствени продукти за премедикация	Приложение във връзка с инфузията на LYNZOZYFIC
	О Ако пациентът е получил 40 mg дексаметазон интравенозно при предходната инфузия, понижете стъпаловидно до 10 mg дексаметазон интравенозно и продължете с приложението на други лекарствени продукти за премедикация, както е описано по-горе. О Ако пациентът е получил 10 mg дексаметазон интравенозно при предходната инфузия, прекратете приложението на всички лекарствени продукти за премедикация.	

Профилактична терапия

За всички пациенти се препоръчва профилактично лечение съгласно указанията на съответното лечебно заведение за пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (PJP), и херпес симплекс и херпес зостер вируси. Профилактичните антимикробни и антивирусни средства, включително за профилактиката срещу инфекция с цитомегаловирус (CMV), трябва да се обмислят въз основа на указанията на съответното лечебно заведение (вж. точка 4.4).

Препоръчителна доза

Препоръчителните стъпаловидно повишаващи се терапевтични дози, пълната терапевтична доза и честотата на лечение са представени в Таблица 2. Всяка доза трябва да се прилага само ако предишната доза бъде понесена. За дози, които не се понасят, вижте Таблица 3, Таблица 4 и Таблица 5.

Всички пациенти трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на потенциални CRS, IRR и ICANS по време на приложението и в продължение на 24 часа след края на инфузията на първата стъпаловидно повишаваща се доза за лечение. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да останат с болногледач в непосредствена близост до специализирания център за лечение в продължение на 24 часа след първата стъпаловидно повишаваща се терапевтична доза (вж. точка 4.4).

Пациентите, които са имали CRS, IRR, неврологична нежелана реакция или каквото и да е нежелано събитие от степен ≥ 2 при приложението на първата стъпаловидно повишаваща се терапевтична доза, трябва да бъдат наблюдавани по време на приложението и в продължение на 24 часа след прилагането на втората стъпаловидно повишаваща се терапевтична доза и трябва да бъдат инструктирани да останат с болногледач в непосредствена близост до квалифицирания център за лечение в продължение на 24 часа (вж. точка 4.4).

Таблица 2: Препоръчителна доза

Схема на прилагане	Ден ^a	Доза LYNZOZYFIC	
Схема на стъпаловидно повишаване на дозата	Седмица 1, Ден 1	Стъпаловидно повишаваща се терапевтична доза 1	5 mg
	Седмица 2 Ден 1	Стъпаловидно повишаваща се терапевтична доза 2	25 mg
	Седмица 3 Ден 1	Първа пълна терапевтична доза	200 mg
Седмичен график на дозиране	Седмица 4 до Седмица 13 за 10 терапевтични дози	Пълни терапевтични дози	200 mg
График на дозиране на всеки 2 седмици	Седмица 14 и на всеки 2 седмици след това	Пълни терапевтични дози	200 mg

Схема на прилагане	Ден ^a	Доза LYNOZYFIC	
Пациенти, които са получили поне 17 дози от 200 mg и имат потвърден много добър частичен отговор (VGPR) или по-добър по критериите на Международната работна група по миелом (International myeloma working group, IMWG) във или след Седмица 24 ^б			
График на дозиране на всеки 4 седмици	В Седмица 24 или след това и на всеки 4 седмици след това	Терапевтични дози	200 mg
^a Седмичните дози трябва да бъдат най-малко през 5 дни.			
^б Пациенти, които не са постигнали VGPR или по-добър на Седмица 24 трябва да продължат да получават LYNOZYFIC на всеки 2 седмици.			

Продължителност на лечението

Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Овладяване на нежеланите реакции

Таблица 3 описва овладяването на CRS. Таблица 4 описва овладяването на ICANS. Таблица 5 описва овладяването на други нежелани събития.

Синдром на освобождаване на цитокин

Идентифицирайте CRS въз основа на клиничната картина (вж. точка 4.4). Оценете и лекувайте други причини за повишена температура, хипоксия и хипотония. При съмнение за CRS спрете LYNOZYFIC, докато CRS отшуми. CRS трябва да се овладява в съответствие с препоръките в Таблица 3 и съгласно настоящите практически указания. Трябва да се прилага поддържаща терапия за CRS, която може да включва интензивни грижи за тежък или животозастрашаващ CRS.

Таблица 3: Препоръки за овладяване на синдрома на освобождаване на цитокини

Степен ^a	Проявени симптоми	Препоръки
Степен 1	Пирексия $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ^b	- Спрете лечението, докато CRS отшуми. - Осигурете поддържащи грижи, които могат да включват интензивни грижи. - Обмислете антицитокинова терапия^b и/или кортикостероиди^г. - Когато възобновявате лечението, вижте Таблица 6.
Степен 2	Треска $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ^b с: хипотония, която се повлиява от течности и не изисква вазопресори и/или хипоксия, изискваща нископоточна кислородна терапия ^д чрез назална канюла или безконтактно подаване на кислород	- Спрете лечението, докато CRS отшуми. - Осигурете поддържащи грижи, които могат да включват интензивни грижи. - Ако симптомите не се подобрят в рамките на 4 часа, приложете антицитокинова терапия^b. - При пациенти с органна токсичност, прилагайте кортикостероиди^г. - Когато рестартирате лечението, вижте Таблица 6.
Степен 3	Треска $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ^b с: хипотония, изискваща вазопресор (със или без вазопресин)	- Спрете лечението, докато CRS отшуми. - Осигурете поддържащи грижи,

Степен ^а	Проявени симптоми	Препоръки
	и/или хипоксия, изискваща високопоточна кислородна терапия ^д чрез назална канюла, лицева маска, маска без обратно вдишване или маска Venturi.	които могат да включват интензивни грижи, включително антицитокинова терапия ^в и кортикостероиди ^г . • Когато рестартирате лечението, вижте Таблица 6. • Прекратете лечението окончателно, ако CRS от степен 3 се повтори при следващите инфузии.
Степен 4	Треска $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ^б : хипотония, изискваща повече от един вазопресор (с изключение на вазопресин) и/или хипоксия, изискваща подаване на кислород чрез положително налягане (напр. непрекъснато положително налягане в дихателните пътища (CPAP), двустепенно положително налягане в дихателните пътища (BiPAP), интубация и механично обдишване).	• Преустановете лечението за окончателно. • CRS трябва да се овладее според препоръките за степен 3.
Друго	AST/ALT $> 5 \times$ ГГН, свързани с CRS степен 3 или по-ниска	• Спрете лечението, докато CRS отшуми и AST/ALT са $< 3 \times$ ГГН, ако изходното ниво е било нормално или 1,5 до $3 \times$ изходното ниво, ако изходното ниво е било абнормно. • Осигурете поддържащи грижи, които могат да включват интензивни грижи и проследявайте. • Когато рестартирате лечението, вижте Таблица 6.
^а	Въз основа на критериите на Lee за оценка на CRS (Lee et al., 2019 г.).	
^б	Приписва се на CRS. Може не винаги да има пирексия едновременно с хипотония или хипоксия, тъй като може да бъде маскирана от интервенции като приложение на кортикостероиди, антипиретици или антицитокинова терапия.	
^в	Може да се обмисли 8 mg/kg тоцилизумаб, вливан в продължение на 1 час, но не повече от 800 mg.	
^г	Напр. 20 mg дексаметазон на ден, разделен на няколко приема, или еквивалент.	
^д	Нископоточна кислородна терапия, дефинирана като кислород, доставян при < 6 l/минута: високопоточна кислородна терапия, дефинирана като кислород, доставян при ≥ 6 l/минута.	

Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (ICANS)

Препоръките за овладяване на ICANS са обобщени в Таблица 4. При първия признак на подозиран ICANS, спрете LYNOSYFIC и помислете за консултация с невролог и други специалисти за по-нататъшна оценка и овладяване. Изключете други причини за неврологични симптоми. Осигурете поддържаща терапия, която може да включва интензивни грижи за тежки или животозастрашаващи ICANS.

Таблица 4: Препоръки за овладяване на ICANS

Степен ^а	Проявени симптоми ^б	Препоръки
Всички степени	Вижте информацията по степени.	- Осигурете поддържаща терапия, която може да включва интензивни грижи. Овладяване според настоящите практически указания. - Обмислете неседиращи, противогърчови лекарствени продукти за профилактика на пристъпи.
Степен 1	ICE ^в скор 7-9 или потиснато ниво на съзнание ^г : събужда се спонтанно.	- Спрете лечението, докато неврологичните симптоми отшумят или се върнат на изходно ниво. - Когато рестартирате лечението, вижте Таблица 6.
Степен 2	ICE ^в резултат 3-6 или депресивно съзнание ^г : събужда се от глас.	- Спрете лечението, докато неврологичните симптоми отшумят или се върнат на изходно ниво. - Прилагайте дексаметазон^д 10 mg i.v. на всеки 6 часа. Продължете приложението на дексаметазон до отшумяване до степен 1 или по-ниска, след това постепенно понижете дозата. - Когато рестартирате лечението, вижте Таблица 6.
Степен 3	ICE ^в резултат 0-2 или депресивно съзнание ^г : събужда се само от тактилен стимул, или пристъпи: - или всеки клиничен гърч, фокален или генерализиран, който отшумява бързо, или - неконвулсивни гърчове на електроенцефалограма (ЕЕГ), които отшумяват с интервенция, или повишено интракраниално налягане: фокален/локален оток при невроизобразяване.	- Спрете лечението, докато неврологичните симптоми отшумят или се върнат на изходно ниво. - Обмислете неврологична оценка. - Прилагайте дексаметазон^д 10 mg i.v. на всеки 6 часа. Продължете приложението на дексаметазон до отшумяване до степен 1 или по-ниска, след това постепенно понижете дозата. - Когато рестартирате лечението, вижте Таблица 6. - Прекратете лечението окончателно при рецидивиращ ICANS от степен 3.
Степен 4	ICE ^в резултат 0 или депресивно съзнание ^г : - пациентът е неконтактен или са необходими енергични или повтарящи се тактилни стимули за събуждане или - ступор или кома, или гърчове: - животозастрашаващ продължителен гърч (> 5 минути), или	- Преустановете лечението окончателно. - Обмислете неврологична оценка. - Прилагайте дексаметазон^д 10 mg i.v. на всеки 6 часа. Продължете приложението на дексаметазон до отшумяване до степен 1 или по-ниска, след това постепенно понижете дозата.

Степен ^а	Проявени симптоми ^б	Препоръки
	- повтарящи се клинични пристъпи или пристъпи, установени на ЕЕГ, без връщане към изходното ниво между тях, или двигателни находки: - дълбока фокална двигателна слабост, като хемипареза или парипареза, или повишено интракраниално налягане/мозъчен оток, с признаци/симптоми като: - дифузен мозъчен оток при невроизобразяване или - дечеребрационна или декортикационната поза, или - парализа на черепно-мозъчен нерв VI, или - папиледем, или - триада на Cushing.	
^а	Базирано на класификацията на Американското общество за трансплантация и клетъчна терапия (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) 2019 г. на ICANS	
^б	Овлабяването се определя от най-тежкото събитие, което не се дължи на друга причина.	
^в	Ако пациентът е контактен и може да се направи оценка на енцефалопатията, свързана с имунните ефекторни клетки (ICE), оценете: Ориентация (ориентиран за година, месец, град, болница = 4 точки); Назоваване (назовава 3 предмета, напр. посочва часовник, химикалка, копче = 3 точки); Изпълнение на команди (напр. „покажи ми 2 пръста“ или „затвори очи и се изплезе“ = 1 точка); Писане (способност за написване на стандартно изречение = 1 точка) и Вниманиe (брои назад от 100 на десетици = 1 точка). Ако пациентът е неконтактен и не можете да направите оценка на ICE (степен 4 ICANS) = 0 точки.	
^г	Не се дължи на друга причина.	
^д	Всички препратки към приложението на дексаметазон са дексаметазон или еквивалент.	

Други нежелани реакции

Препоръките за овлабяване на други нежелани реакции са обобщени в Таблица 5.

Таблица 5: Препоръки за овлабяване на други нежелани реакции

Нежелана реакция	Степен	Препоръки
Реакции, свързани с инфузията (РСИ)	Степен 2	- Спрете инфузията и лекувайте симптомите. - Може да възобновите лечението с оставащата инфузия (общото време за инфузия не трябва да надвишава 6 часа), когато симптомите отшумят до степен 1 или до изходно ниво. - При възобновяване на лечението, вижте Таблица 6.

Нежелана реакция	Степен	Препоръки
	Степен 3	- Спрете инфузията и лекувайте симптомите. - Може да възобновите лечението, когато симптомите отшумят до степен 1 или до изходно ниво. - При възобновяване на лечението, вижте Таблица 6. - Прекратете лечението окончателно, ако CRS степен 3 се повтори при следващите инфузии.
	Степен 4	Прекратете лечението окончателно и лекувайте симптомите.
Неврологично нежелано събитие (с изключение на ICANS)	Степен 2	- Спрете лечението, докато симптомите отшумят до степен 1 или до изходно ниво. - При възобновяване на лечението, вижте Таблица 6.
	Степен 3	- Спрете прилагането на лечението до отшумяване до степен 1 или до изходно ниво. - При възобновяване на лечението, вижте Таблица 6.
	Степен 4	- Обмислете окончателно прекратяване на лечението. - Ако лечението не е окончателно прекратено, спрете прилагането на следващите терапевтични дози до отшумяване до степен 1 или до изходно ниво и вижте Таблица 6 за възобновяване на лечението.
Инфекции	Степен 3	- Спрете прилагането на лечението при пациенти с активна инфекция, докато инфекцията отшуми до степен 1 или по-ниска. - При възобновяване на лечението, вижте Таблица 6.
	Степен 4	Обмислете окончателно прекратяване на лечението. Ако лечението не е окончателно прекратено, спрете прилагането на следващите терапевтични дози до отшумяване до степен 1 или до изходно ниво и следвайте препоръките в Таблица 6 за възобновяване на дозирането.
Други нехематологични	Степен 3	Спрете прилагането на лечението до отшумяване до степен 1 или до изходно ниво.

Нежелана реакция	Степен	Препоръки
нежелани реакции		При възобновяване на лечението, вижте Таблица 6.
	Степен 4	- Обмислете окончателно прекратяване на лечението. - Ако лечението не е окончателно прекратено, спрете прилагането на следващите терапевтични дози до отшумяване до степен 1 или до изходно ниво и следвайте препоръките в Таблица 6 за възобновяване на дозирането.
Хематологични нежелани реакции	Брой тромбоцити, по-нисък от 50 000/ μ l, с кървене ИЛИ по-малко от 25 000/ μ l	- Спрете лечението до достигане на 25 000/μl или повече и без данни за кървене. - При възобновяване на лечението, вижте Таблица 6.
	Абсолютен брой неутрофили, по-нисък от $1,0 \times 10^9/l$ с инфекция степен 2 или по-висока ИЛИ по-малко от $0,5 \times 10^9/l$	- Спрете прилагането на лечението до $0,5 \times 10^9/l$ или повече и подобряване на инфекцията до отшумяване до степен 1 или по-малко. - При възобновяване на лечението, вижте Таблица 6.
	Фебрилна неутропения	- Спрете прилагането на лечението, докато броят на неутрофилите надвиши $1,0 \times 10^9/l$ и температурата спадне. - При възобновяване на лечението, вижте Таблица 6.

Промени в дозата въз основа на нежелани реакции

Може да се наложи отлагане на дозата за овладяване на проявите на токсичност, свързани с LYNOZYFIC (вж. точка 4.4). Вижте Таблицы 3, 4 и 5 за овладяване на нежеланите реакции. Препоръките за възобновяване на терапията с LYNOZYFIC след нежелана реакция са изброени в Таблица 6.

При възобновяване на терапията дозите трябва да се приложат най-малко 5 дни след предишната приложена доза. Стъпаловидно повишаващите се терапевтични дози могат да се повторят въз основа на клинична преценка. Дозите не трябва да надвишават препоръчаните в Таблица 2. Приложете лекарствените продукти за премедикация съгласно Таблица 1. След възобновяване на лечението, ако приложената доза се понася, продължете със следващата доза от препоръчителната схема на дозиране съгласно Таблица 2.

Таблица 6: Препоръки за възобновяване на терапията с LYNOZYFIC след нежелана реакция

Последна приложена доза	Нежелана реакция и степен	Доза за възобновяване на терапията при следващата планирана доза ^a	Допълнителни препоръки за възобновяване на терапията ^b
5 mg	Степен 1: CRS и ICANS	Ако са изминали ≤ 14 дни след	

Последна приложена доза	Нежелана реакция и степен	Доза за възобновяване на терапията при следващата планирана доза ^a	Допълнителни препоръки за възобновяване на терапията ^b
		последната доза, приложете 25 mg	Приложете със същата скорост на инфузията от предходната доза.
		Ако са изминали > 14 дни след последната доза, възобновете с доза от 5 mg	
	Степен 2: CRS, IRR или ICANS	Ако са изминали ≤ 14 дни след последната доза, приложете 25 mg	- Ако е имало преди епизод на CRS или IRR, обмислете намаляване на скоростта на инфузията до 50% (общо не повече от 6 часа), когато възобновявате лечението. - Ако е имало преди епизод на CRS или ICANS, наблюдавайте 24 часа
		Ако са изминали > 14 дни след последната доза, възобновете с доза от 5 mg	
	Степен 3: CRS, IRR или ICANS	Приложете 2,5 mg	- Ако е имало преди епизод на CRS или IRR, намалете скоростта на инфузия до 50% (общо не повече от 6 часа) при възобновяване на лечението. Увеличете скоростта на последващите инфузии, ако се понасят. - Ако е имало преди епизод на CRS или ICANS, хоспитализирайте за 24 часа
	Рецидив на степен 3: CRS, IRR или ICANS	Преустановете лечението за постоянно.	Неприложимо
	Степен 4: CRS, IRR или ICANS		
	AST/ALT > 5× ГГН, свързани със CRS степен 2 или по-ниска	При нива на трансаминазите, които клонят към изходното ниво в рамките на 7 дни от началото на повишаването, приложете 25 mg	За CRS степен 2 обмислете намаляване на скоростта на инфузията до 50% (общо не повече от 6 часа) при възобновяване на лечението.
		При нива на трансаминазите, които не клонят към изходното ниво в рамките на 7 дни от	

Последна приложена доза	Нежелана реакция и степен	Доза за възобновяване на терапията при следващата планирана доза ^a	Допълнителни препоръки за възобновяване на терапията ^b
		началото на повишаването, приложете 2,5 mg	
	Всички други нежелани реакции в Таблица 5	Ако са изминали ≤ 14 дни след последната доза, приложете 25 mg Ако са изминали > 14 дни след последната доза, възобновете с доза от 5 mg	Прилагайте със същата скорост на инфузия като предишната доза
25 mg	Степен 1: CRS и ICANS	Ако са изминали ≤ 14 дни след последната доза, приложете 200 mg	Прилагайте със същата скорост на инфузия като предишната доза
		Ако са изминали > 14 дни и ≤ 28 дни след последната доза, възобновете стъпаловидното повишаване на дозата от 25 mg	
		Ако са изминали > 28 дни след последната доза, възобновете повишаването на дозата от 5 mg	
	Степен 2: CRS, IRR или ICANS	Ако са изминали ≤ 14 дни след последната доза, приложете 200 mg	- Ако е имало преди епизод на CRS или IRR, обмислете намаляване на скоростта на инфузията до 50% (общо не повече от 6 часа), когато възобновявате лечението. - Ако е имало преди епизод на CRS или ICANS, наблюдавайте 24 часа
		Ако са изминали > 14 дни и ≤ 28 дни след последната доза, възобновете повишаването на дозата от 25 mg	
		Ако са изминали > 28 дни след последната доза, възобновете повишаването на дозата от 5 mg	
	Степен 3: CRS, IRR или ICANS	Приложете 5 mg	Ако е имало преди епизод на CRS или IRR, намалете скоростта на инфузията до 50% (общо не повече от 6 часа) при

Последна приложена доза	Нежелана реакция и степен	Доза за възобновяване на терапията при следващата планирана доза ^a	Допълнителни препоръки за възобновяване на терапията ^b
			възобновяване на лечението. Ако е имало преди епизод на CRS или ICANS, хоспитализирайте за 24 часа
	Рецидив на степен 3: CRS, IRR или ICANS	Преустановете лечението за постоянно.	Неприложимо
	Степен 4: CRS, IRR или ICANS		
	AST/ALT > 5× ГГН, свързани с CRS степен 2 или по-ниска	При нива на трансаминаза, които клонят към изходното ниво в рамките на 7 дни от началото на повишаването, приложете 200 mg	За CRS от степен 2 помислете за намаляване на скоростта на инфузия до 50% (общо не повече от 6 часа) при възобновяване на лечението.
		При нива на трансаминаза, които не клонят към изходното ниво в рамките на 7 дни от началото на повишаването, възобновете повишаването на дозата от 5 mg	
	Всички други нежелани реакции в Таблица 5	Ако са изминали ≤ 14 дни след последната доза, приложете 200 mg	Прилагайте със същата скорост на инфузия като предишната доза
		Ако са изминали > 14 дни и ≤ 28 дни след последната доза, възобновете повишаването на дозата от 25 mg	
Ако са изминали > 28 дни след последната доза, възобновете стъпаловидното повишаване на дозата от 5 mg			
200 mg	Степен 1: CRS и ICANS	Ако са изминали ≤ 49 дни след последната доза, приложете 200 mg	Прилагайте със същата скорост на инфузия от предишната доза

Последна приложена доза	Нежелана реакция и степен	Доза за възобновяване на терапията при следващата планирана доза ^a	Допълнителни препоръки за възобновяване на терапията ^b
		Ако са изминали > 49 дни след последната доза, възобновете повишаването на дозата от 5 mg	
	Степен 2: CRS, IRR или ICANS	Ако са изминали ≤ 49 дни след последната доза, приложете 200 mg	- Ако е имало преди епизод на CRS или IRR, обмислете намаляване на скоростта на инфузията до 50% (общо не повече от 6 часа), когато възобновявате лечението. - Ако е имало преди епизод на CRS или ICANS, наблюдавайте 24 часа
		Ако са изминали > 49 дни след последната доза, възобновете повишаването на дозата от 5 mg	
	Степен 3: CRS, IRR или ICANS	Ако са изминали ≤ 49 дни след последната доза, приложете 25 mg	- Ако е имало преди епизод на CRS или IRR, намалете скоростта на инфузията до 50% (общо не повече от 6 часа) при възобновяване на лечението. - Ако е имало преди епизод на CRS или ICANS, хоспитализирайте за 24 часа
		Ако са изминали > 49 дни след последната доза, възобновете повишаването на дозата от 5 mg	
	Рецидивираща степен 3: CRS, IRR или ICANS	Преустановете лечението за постоянно.	Неприложимо
	Степен 4: CRS, IRR или ICANS		
	AST/ALT > 5× ГГН, свързани с CRS степен 2 или по-ниска	При нива на трансаминаза, които вървят към изходното ниво в рамките на 7 дни, приложете 200 mg	За CRS от степен 2 помислете за намаляване на скоростта на инфузия до 50% (общо не повече от 6 часа) при възобновяване на лечението.
		При нива на трансаминаза, които не вървят към изходното ниво за 7 дни и това е било ≤ 49 дни след последната доза, приложете 25 mg	
		При нива на трансаминаза, които не вървят към изходното	

Последна приложена доза	Нежелана реакция и степен	Доза за възобновяване на терапията при следващата планирана доза ^a	Допълнителни препоръки за възобновяване на терапията ^б
		ниво за 7 дни и са изминали > 49 дни от последната доза, възобновете повишаването на дозата от 5 mg	
	Всички други нежелани реакции в Таблица 5	Ако са изминали ≤ 49 дни след последната доза, приложете 200 mg	• Прилагайте със същата скорост на инфузия от предишната доза
		Ако са изминали > 49 дни след последната доза, възобновете повишаването на дозата от 5 mg	
^a При възобновяване на терапията, дозите трябва да се приложат най-малко 5 дни след предишната приложена доза.			
^б Ако скоростта на инфузията е понижена и дозата на лечение се понася, скоростта на инфузията може постепенно да се повишава при последващите инфузии според клиничната преценка (минимална продължителност от 30 минути)			

Пропуснати дози

Ако една доза е пропусната по причина, която не е включена в Таблицы 3, 4 и 5, дозата трябва да се приложи възможно най-скоро въз основа на Таблица 7.

Таблица 7: Препоръки за възобновяване на терапията с LYNOZYFIC след пропусната доза

Последна приложена доза	Време от последната приложена доза ^a	Действие за следващата доза
5 mg	≤ 14 дни	Приложете 25 mg
	> 14 дни	Възобновете стъпаловидното повишаване на дозата от 5 mg
25 mg	≤ 14 дни	Приложете 200 mg
	> 14 дни и ≤ 28 дни	Възобновете повишаването на дозата от 25 mg
	> 28 дни	Възобновете повишаването на дозата от 5 mg
200 mg	≤ 49 дни	Приложете 200 mg
	> 49 дни	Възобновете повишаването на дозата от 5 mg
ЗАБЕЛЕЖКА: Приложете лекарствените продукти за премедикация съгласно Таблица 1. ^a Обмислете съотношението полза/риск от възобновяване на LYNOZYFIC при пациенти, които се нуждаят от отлагане на дозата с повече от 30 дни.		

Специални популации

Старческа възраст

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека степен ($\text{CrCL} \geq 60$ до < 90 ml/min), умерена степен ($\text{CrCL} \geq 30$ до < 60 ml/min) или тежка степен на бъбречно увреждане ($\text{CrCL} \geq 15$ до < 30 ml/min) (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин $> \text{ГГН}$ до $1,5 \times \text{ГГН}$ или $\text{AST} > \text{ГГН}$). LYNOZYFIC не е проучван при пациенти с умерена степен (общ билирубин $> 1,5$ до $3 \times \text{ГГН}$, всяка стойност на AST) или тежка степен (общ билирубин > 3 до $10 \times \text{ГГН}$, всяка стойност на AST) на чернодробно увреждане. Не могат да се правят препоръки за дозата при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на LYNOZYFIC в педиатричната популация за лечение на множествен миелом.

Начин на приложение

LYNOZYFIC е само за интравенозно приложение.

LYNOZYFIC трябва да се прилага като интравенозна инфузия чрез отделна инфузионна линия. Препоръчва се да се използва филтър от 0,2 микрона до 5 микрона от полиетерсулфон (PES) (вж. точка 6.6).

- Стъпаловидно повишаващата се терапевтична доза 1, стъпаловидно повишаващата се терапевтична доза 2 и първата пълна терапевтична доза LYNOZYFIC се прилагат като 4-часова инфузия. Ако първата пълна терапевтична доза LYNOZYFIC се понася, времето за инфузия може да се намали до 1 час за следващата пълна терапевтична доза и след това до 30 минути за всички следващи пълни терапевтични дози.
- За препоръки за инфузия при възобновяване след нежелана реакция, вижте Таблица 6.
- LYNOZYFIC не трябва да се прилага като интравенозно струйно вливане или болус.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Синдром на освобождаване на цитокини (CRS)

Съобщени са случаи на CRS при пациенти, получаващи линвотелтамаб (вж. точка 4.8). CRS е състояние, което може да бъде сериозно или животозастрашаващо.

Клиничните признаци и симптоми на CRS включват, но не се ограничават до пирексия, втрисане, хипоксия, тахикардия и хипотония.

Приложете лекарствените продукти за премедикация (вж. Таблица 1) и започнете терапия съгласно дозиране на LYNOZYFIC със стъпаловидно повишаване на дозата (вж. Таблица 2), за да намалите риска от CRS.

Всички пациенти трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на CRS по време на и след инфузия. Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавна медицинска помощ, ако се появят признаци или симптоми на CRS.

При първата стъпаловидно повишаваща се терапевтична доза с LYNOZYFIC всички пациенти трябва да бъдат инструктирани да останат с болногледач в непосредствена близост до специализирания център за лечение в продължение на 24 часа след края на инфузията.

При втората стъпаловидно повишаваща се терапевтична доза и последващите дози, пациентите трябва да бъдат инструктирани да останат с болногледач в непосредствена близост до специализирания център за лечение в продължение на 24 часа след края на инфузията:

- при втората стъпаловидно повишаваща се терапевтична доза с LYNOZYFIC, ако пациентът е имал CRS при първата стъпаловидно повишаваща се терапевтична доза
- при последваща доза, ако пациентът е имал CRS степен 2 при предходната доза.

Пациенти, които развият CRS събитие степен 3 по което и да е време, трябва да бъдат хоспитализирани в продължение на 24 часа след получаване на следващата доза.

При първия признак на CRS пациентите трябва незабавно да бъдат оценени за хоспитализация, симптомите трябва да се овладяват според настоящите практически указания и трябва да бъдат прилагани поддържащи грижи. LYNOZYFIC трябва да бъде спрян, докато CRS отшуми и следващата доза трябва да бъде адаптирана или приложението на LYNOZYFIC трябва да бъде окончателно прекратено въз основа на тежестта (вж. Таблица 3).

Реакция, свързана с инфузията (РСИ)

РСИ може да бъде клинично неразличима от проявите на CRS. При РСИ прекъснете инфузията или забавите скоростта ѝ, или окончателно преустановете LYNOZYFIC въз основа на тежестта на реакцията (вж. Таблица 5).

Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (ICANS)

Съобщени са случаи на ICANS при пациенти, получаващи линвезелтамаб (вж. точка 4.8).

Клиничните признаци и симптоми на ICANS може да включват, но не се ограничават до афазия, мозъчен оток, обърканост, потиснато ниво на съзнание, дезориентация, енцефалопатия и гърчове.

Всички пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на ICANS по време на лечението.

При първата стъпаловидно повишаваща се терапевтична доза с LYNOZYFIC, всички пациенти трябва да бъдат инструктирани да останат с болногледач в непосредствена близост до квалифицирания център за лечение в продължение на 24 часа след края на инфузията.

При втората стъпаловидно повишаваща се терапевтична доза и последващите дози, пациентите трябва да бъдат инструктирани да останат с болногледач в непосредствена близост до квалифицирания център за лечение в продължение на 24 часа след края на инфузията:

- При втората стъпаловидно повишаваща се терапевтична доза с LYNOZYFIC, ако пациентът е имал CRS при първата стъпаловидно повишаваща се терапевтична доза
- При последваща доза, ако пациентът е имал CRS от степен 2 при предходната доза.

Пациенти с първа CRS реакция от степен 3 по всяко време трябва да бъдат хоспитализирани в продължение на 24 часа след получаване на следващата доза.

При първия признак на ICANS пациентът трябва да бъде незабавно оценен; трябва да бъде осигурена поддържаща терапия и да се обмисли по-нататъшно овладяване съгласно настоящите насоки за практика. LYNOZYFIC трябва да бъде спрян, докато ICANS не отшуми и следващата доза трябва да бъде променена или приложението на LYNOZYFIC да бъде окончателно спряно въз основа на тежестта (вж. Таблица 4). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавна медицинска помощ, ако по което и да е време се появят признаци или симптоми на ICANS.

Поради възможността за развитие на ICANS, пациентите, получаващи LYNOZYFIC, са изложени на риск от объркваност и потиснато ниво на съзнание. Посъветвайте пациентите да се въздържат от шофиране или работа с тежки или потенциално опасни машини в продължение на 24 часа след завършване на приложението на всяка от стъпаловидно повишаващите се терапевтични дози и в случай на ново начало на неврологични симптоми, докато симптомите отшумят (вж. точка 4.7).

Инфекции

Съобщени са случаи на сериозни, животозастрашаващи или летални инфекции при пациенти, получаващи линвозелтамаб. Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) също е настъпила по време на терапия с LYNOZYFIC (вж. точка 4.8).

Лечението не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на инфекция преди и по време на лечението с LYNOZYFIC и да се лекуват по подходящ начин. За всички пациенти се препоръчва профилактично лечение съгласно указанията на съответното лечебно заведение за пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (PJP), и херпес симплекс и херпес зостер вируси. Профилактични антимикробни и антивирусни средства, включително профилактика срещу CMV, трябва да се прилагат в съответствие с указанията на съответното лечебно заведение. Ваксинация срещу сезонен грип, COVID-19, *Haemophilus influenza* и пневмококи трябва да се прилага при всички пациенти в съответствие с указанията на съответното лечебно заведение.

Приложението на LYNOZYFIC трябва да бъде спряно или да се обмисли окончателно прекратяване на LYNOZYFIC въз основа на тежестта на инфекцията (вж. Таблица 5).

Хипогамаглобулинемия

Хипогамаглобулинемия се съобщава при пациенти, получаващи (вж. точка 4.8).

Нивата на имуноглобулините (Ig) трябва да се наблюдават преди и по време на лечението. Лечение с подкожен или i.v. Ig може да се обмисли, ако нивата на IgG паднат под 400 mg/dl и пациентите трябва да бъдат лекувани съгласно указанията на съответното лечебно заведение, включително предпазни мерки за инфекция и антимикробна профилактика.

Неутропения

Съобщава се за случаи на неутропения и фебрилна неутропения при пациенти, получаващи линвозелтамаб (вж. точка 4.8). Пълната кръвна картина трябва да се наблюдава на изходно ниво и периодично по време на лечението и да се осигурят поддържащи грижи съгласно указанията на съответното лечебно заведение. Пациентите с неутропения трябва да се наблюдават за признаци на инфекция. Лечението с LYNOZYFIC трябва да бъде спряно въз основа на тежестта (вж. Таблица 5).

Ваксини

Имунният отговор към ваксините може да е намален при приложение на LYNOZYFIC.

Безопасността на имунизацията с живи вирусни ваксини по време на или след лечението с LYNOZYFIC не е проучвана. Ваксиниране с живи вирусни ваксини трябва да се извършва най-малко 4 седмици преди започване на лечението или след като настъпи имунно възстановяване след лечението.

Карта на пациента

Предписващият лекар трябва да обсъди с пациента рисковете от терапията с LYNOZYFIC. На пациентите трябва да бъде предоставена Картата на пациента, да бъдат инструктирани да я носят по всяко време и да я показват на всички свои здравни специалисти. Картата на пациента описва обичайните признаци и симптоми на CRS и ICANS, предоставя указания кога пациентът трябва да потърси незабавна медицинска помощ, предоставя указания за наблюдение и съдържа данните за връзка с предписващия лекар.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа полисорбат 80, който може да причини алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия с LYNOZYFIC.

Преходното повишаване на цитокините може да потисне ензимната активност на CYP450. Рискът от лекарствено взаимодействие е най-висок по време на схемата на прилагане с повишаване на дозата и при първата пълна доза от 200 mg при пациенти, които получават съпътстващо субстрати на CYP450. Наблюдавайте за токсичност или концентрации на лекарствени продукти, които са субстрати на CYP, при които минималните промени в концентрацията могат да доведат до сериозни нежелани реакции (напр. циклоспорин, фенитоин, сиролimus и варфарин).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Статусът по отношение на бременност при пациентки с детероден потенциал трябва да се провери преди започване на лечението с LYNOZYFIC.

Пациентките с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с LYNOZYFIC и най-малко 5 месеца след последната доза.

Бременност

Липсват данни от употребата на LYNOZYFIC при бременни жени. Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност или токсичност върху развитието при животни с линвоzelтамаб. Линвоzelтамаб причинява активиране на Т-клетките и освобождаване на цитокини; имунната активация може да компрометира поддържането на бременността. Известно е, че човешкият имуноглобулин G (IgG) преминава през плацентата; следователно линвоzelтамаб има потенциал да бъде прехвърлен от бременната жена на развиващия се фетус. LYNOZYFIC не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Въз основа на механизма на действие LYNOZYFIC може да причини увреждане на плода, включително лимфоцитопения на В-клетките и плазматичните клетки, когато се прилага на бременна пациентка.

Кърмене

Липсва информация относно наличието на линвоzelтамаб в кърмата, ефектите върху кърмачето или ефектите върху образуването на кърма. Известно е, че човешкият IgG може да се екскретира в кърмата. Кърменето трябва да бъде преустановено по време на лечението с LYNOZYFIC и в продължение на най-малко 5 месеца след последната доза поради потенциалния риск от сериозни нежелани реакции при кърмачето.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на линвотелтамаб върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

LYNOZYFIC повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини.

Поради потенциала за ICANS пациентите, получаващи LYNOZYFIC, са изложени на риск от обърканост и потиснато ниво на съзнание (вж. точка 4.4). Пациентите трябва да бъдат инструктирани да се въздържат от шофиране или работа с тежки или потенциално опасни машини в продължение на 24 часа след завършване на приложението на всяка от стъпаловидно повишаващите се терапевтични дози и в случай на ново начало на неврологични симптоми, докато симптомите отшумят.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са мускулно-скелетна болка (52%), синдром на освобождаване на цитокини (46%), неутропения (43%), кашлица (42%), диария (39%), анемия (38%), умора (36%), пневмония (32%) и инфекция на горните дихателни пътища (30%).

Сериозни нежелани реакции са настъпили при 75% от пациентите, които са получавали LYNOZYFIC. Най-честите сериозни нежелани реакции са синдром на освобождаване на цитокини (27%), пневмония (13%), COVID-19 (7%) и остро бъбречно увреждане (5%).

Постоянно прекратяване на LYNOZYFIC поради нежелани реакции е настъпило при 19% от пациентите. Най-честите нежелани реакции, водещи до прекратяване, са пневмония от COVID-19 (1,7%), пневмония от *Pneumocystis jirovecii* (1,7%) и сепсис, причинен от *Pseudomonas* (1,7%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Описаната популация за безопасност включва 117 пациенти с рецидивиращ или рефрактерен множествен миелом, които са получавали LYNOZYFIC при препоръчителната стъпаловидно повишаваща се терапевтична доза и пълната терапевтична доза (вж. точка 5.1). Освен ако не е посочено друго, честотата на нежеланите реакции в Таблица 8 се основава на честотата на нежеланите събития по всякаква причина, идентифицирани при 117 пациенти с експозиция на линвотелтамаб, със средна продължителност 53 седмици (диапазон 1, 167), в клиничното проучване.

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничното проучване, са изброени по-долу по системо-органен клас по MedDRA и по честота. Категориите по честота се определят, както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени по реда на намаляващата сериозност.

Таблица 8: Нежелани реакции, възникващи при пациенти с множествен миелом, лекувани с LYNOZYFIC

Системо- органен клас по MedDRA	Нежелана реакция	Категории по честота (всички степени)	Всяка степен (%)	Степен 3 или 4 (%)
Инфекции и инфекстации	Пневмония ^а	Много чести	32	21
	COVID-19	Много чести	17	7
	Инфекция на горните дихателни пътища ^б	Много чести	30	2,6
	Инфекция на пикочните потоща ^в	Много чести	19	8
	Сепсис ^г	Чести	8	3,4
	Цитомегаловирусна инфекция ^д	Чести	4,2	2,6
	Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия	Нечести	0,9	0
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения	Много чести	43	42
	Тромбоцитопения	Много чести	20	15
	Анемия	Много чести	38	31
	Лимфопения	Много чести	12	11
	Фебрилна неутропения	Чести	7	7
Нарушения на имунната система	Синдром на освобождаване на цитокин	Много чести	46	0,9
	Хипогамаглобулинемия	Много чести	16	0,9
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит	Много чести	15	0,9
	Хиперурикемия	Много чести	10	1,7
	Хипофосфатемия	Много чести	14	0,9
Психични нарушения	Безсъние	Много чести	13	0
Нарушения на нервната система	Енцефалопатия (с изключение на ICANS) ^е	Много чести	16	3,4
	Мускулно-скелетна болка	Много чести	52	3,4
	Болка ^ж	Много чести	22	1,7
	Двигателна дисфункция ^з	Много чести	18	1,7
	Главоболие ^и	Много чести	23	0,9
	ICANS ^й	Чести	8	2,6

Системо- органен клас по MedDRA	Нежелана реакция	Категории по честота (всички степени)	Всяка степен (%)	Степен 3 или 4 (%)
Съдови нарушения	Хипертония	Много чести	10	4,3
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Много чести	42	0
	Диспнея	Много чести	23	0,9
	Запушване на носа	Много чести	18	0
Стомашно- чревни нарушения	Диария	Много чести	39	1,7
	Запек	Много чести	18	0
	Гадене	Много чести	23	0
	Повръщане	Много чести	20	0
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив ^к	Много чести	19	2,6
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Оток ^л	Много чести	21	0,9
	Пирексия	Много чести	17	0
	Умора ^м	Много чести	36	0
	Втрисане	Много чести	10	0
Изследвания	Повишен креатинин в кръвта	Много чести	12	0
	Понижено тегло	Много чести	10	0
	Повишаване на трансаминазите	Чести	9,4	2,6
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Реакции, свързани с инфузията ^н	Чести	9	1,7

Системо- органен клас по MedDRA	Нежелана реакция	Категории по честота (всички степенни)	Всяка степен (%)	Степен 3 или 4 (%)
a	Пневмония включва атипична пневмония, пневмония, причинена от COVID-19, инфекция с <i>Haemophilus</i> , грип, метапневмовирусна инфекция, RJP пневмония, цитомегаловирусна пневмония, гъбична пневмония, грипна пневмония и вирусна пневмония.			
б	Инфекция на горните дихателни пътища включва остър синусит, бронхит, назофарингит, фарингит, инфекция на дихателните пътища, ринит, риновирусна инфекция, синусит, синусит, инфекция на горните дихателни пътища и вирусна инфекция на горните дихателни пътища.			
в	Инфекция на пикочните пътища включва цистит, инфекция на пикочните пътища, причинена от <i>Escherichia</i> , инфекция на пикочните пътища, причинена от <i>Klebsiella</i> , инфекция на пикочните пътища, бактериална инфекция на пикочните пътища и ентерококова инфекция на пикочните пътища и стафилококова инфекция на пикочните пътища.			
г	Сепсис включва сепсис, септичен шок, псевдомонален сепсис, стрептококов сепсис, сепсис, причинена от <i>Escherichia</i> и сепсис, причинен от <i>Haemophilus</i> .			
д	CMV инфекция включва реактивиране на цитомегаловирусна инфекция, цитомегаловирусна инфекция и цитомегаловирусна виремия и изключва цитомегаловирусна пневмония.			
е	Енцефалопатия включва възбуда, амнезия, афазия, когнитивно разстройство, състояние на обърканост, делириум, потиснато ниво на съзнание, енцефалопатия, нарушение на паметта, промени в психичното състояние, променено настроение, сънливост, токсична енцефалопатия и изключва ICANS.			
ж	Болка включва болка в ухото, болка в хълбока, болка в слабините, орофарингеална болка, болка и зъбобол.			
з	Двигателна дисфункция включва дизартрия, дисфония, нарушение на походката, мускулни спазми, мускулна слабост и тремор.			
и	Главоболие включва главоболие и мигрена.			
й	ICANS се основава на потвърден ICANS, който е съобщен с термините ICANS, потиснато ниво на съзнание, енцефалопатия и токсична енцефалопатия.			
к	Обрив включва акнеформен дерматит, контактен дерматит, лекарствен обрив, еритем, обрив, еритематозен обрив, макулопапулозен обрив, сърбящ обрив и стазен дерматит.			
л	Оток включва оток на лицето, оток на устните, локализиран оток, оток и периферен оток.			
м	Умора включва умора, летаргия и неразположение.			
н	Реакции, свързани с инфузията, свързани с i.v. приложение на Ig, не са включени.			

Описание на избрани нежелани реакции

Синдром на освобождаване на цитокин

CRS се наблюдава при 46% от пациентите, които са получавали LYNOZYFIC в препоръчителната доза, като CRS степен 1 се наблюдава при 35% от пациентите, степен 2 при 10% и степен 3 при 0,9%. Тридесет и осем процента от всички пациенти са имали CRS след стъпаловидно повишаване на терапевтичната доза 1; 8% от всички пациенти са имали първо CRS събитие след последваща доза. Седемнадесет процента от пациентите, получаващи доза 2 от схемата за прилагане със стъпаловидно повишаване на дозата са развили CRS след доза 2 в рамките на стъпаловидното повишаване на дозата, 10% от пациентите, получили първа пълна терапевтична доза, са развили CRS след първата пълна терапевтична доза LYNOZYFIC, а 3,6% от пациентите, които са получили втората пълна терапевтична доза, са развили CRS след втората пълна терапевтична доза. Случаят на CRS степен 3 е съобщен след първата стъпаловидно повишаваща се доза. Девет пациенти са имали CRS степен 2 след получаване или стъпаловидно повишаваща се терапевтична доза 1 или стъпаловидно повишаваща се терапевтична доза 2, а трима пациенти са имали CRS степен 2 след стъпаловидно повишаваща се терапевтична доза 2. Рецидив на CRS е настъпил при 20% от пациентите. CRS отшумява при всички пациенти, а медианата на времето от края на инфузията до началото на CRS е 11 (диапазон: -1,1 до 184) часа след последната доза с медиана на продължителност 16 (диапазон: 1 до 96) час

Клиничните признаци и симптоми на CRS включват, но не се ограничават до пирексия, втрисане, хипоксия, тахикардия и хипотония.

В клиничното проучване 19% от пациентите са получили тоцилизумаб, а 11% са получили кортикостероиди за лечение на CRS.

Реакции, свързани с инфузията

IRR може да бъдат клинично неразличими от проявите на CRS. При пациентите, които са били лекувани с препоръчителната схема на прилагане със стъпаловидно повишаване на дозата и лекарствени продукти за премедикация, честотата на IRR е била 9%, включително 4,3% IRR степен 2 и 1,7% IRR степен 3. При съмнение за IRR пациентите трябва да се лекуват съгласно препоръките в Таблица 5.

Синдром на невротоксичност, свързан с имунните ефекторни клетки (ICANS)

ICANS се е появил при 8% от пациентите, които са получавали LYNOZYFIC по препоръчителната схема на прилагане, включително събития степен 3 при 2,6% от пациентите. Повечето пациенти са развили ICANS след стъпаловидно повишаваща се терапевтична доза 1 (5%). 1,8% от пациентите са развили за първи път ICANS след стъпаловидно повишаваща се терапевтична доза 2 и 0,9% от пациентите са имали първа поява на ICANS след последваща пълна терапевтична доза LYNOZYFIC. Рецидив на ICANS е настъпил при 0,9% от пациентите. ICANS е отшумял при всички пациенти, с изключение на един, който е оттеглил съгласието си за проследяване. Медианата на времето до началото на ICANS е 1 (диапазон: 1 до 4) ден след последната доза, с медиана на продължителност 2 (диапазон: 1 до 11) дни. Началото на ICANS може да бъде едновременно с CRS, след отшумяване на CRS или при отсъствие на CRS. Всички ICANS са възникнали при пациенти едновременно със или след отшумяване на CRS или IRR.

Инфекции

Сериозни инфекции са възникнали при 43% от пациентите, които са получавали LYNOZYFIC в препоръчителната доза, като инфекции степен 3 или 4 са възникнали при 36%. Инфекции, които са били летални в рамките на 30 дни от последната доза, са възникнали при 4% от пациентите. Сериозни опортюнистични инфекции са възникнали при 6% от пациентите. Два случая на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) са настъпили при пациенти, получаващи LYNOZYFIC; и двата случая са били са с летален изход.

Неутропения

Неутропения (включително намален брой неутрофили) е настъпила при 43% от пациентите, които са получавали LYNOZYFIC в препоръчителната доза в клиничното проучване,

включително 42% събития степен 3-4. Медианата на времето до началото на неутропенията е 73 дни (диапазон: 0 до 421 дни). Седемдесет и четири процента от пациентите, които са имали неутропения, са получили лечение с G-CSF. Фебрилна неутропения е настъпила при 8% от пациентите.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се започне подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела и конюгати антитяло-лекарство. АТС код: **все още не е определен**.

Механизъм на действие

Линвотелтамаб е човешко, базирано на IgG4 биспецифично антитяло, което се свързва с клъстер на диференциация 3 (CD3), Т-клетъчен антиген, свързан с Т-клетъчния рецепторен комплекс, и В-клетъчния матurationен антиген (BCMA), който се експресира на повърхността на малигнени В-клетъчни линии от множествен миелом, както и В-клетки в късен стадий и плазматични клетки. Едновременно захващане на двете рамена на линвотелтамаб води до образуване на връзка между Т-клетките и експресиращите BCMA клетки, което води до активиране на Т-клетките и генериране на поликлонален цитотоксичен Т-клетъчен отговор, водещ до пренасочен лизис на таргетните клетки, включително малигнени В-клетки на множествен миелом. Този ефект се проявява без оглед на специфичността на Т-клетъчните рецептори или зависимостта от молекулите на основния комплекс за хистосъвместимост (МНС) клас I на повърхността на антиген-представляващите клетки.

Фармакодинамични ефекти

Преходно повишаване на циркулиращите цитокини (IL-2, IL-6 и IFN- γ) се наблюдава предимно по време на схемата на стъпаловидно повишаване на дозата и първата пълна доза от 200 mg. Най-високото повишение на цитокините обикновено е наблюдавано 4 часа след всяка инфузия и обикновено се връща на изходно ниво преди следващата доза. Наблюдавано е ограничено освобождаване на цитокини след последващи дози (вж. точка 4.4).

Имуногенност

По време на лечението в LINKER-MM1 (оценено за период от 30 месеца), общата честота на възникналите по време на лечението анти-линвотелтамаб антитела е била 1,0% (2/192) при пациенти, лекувани с линвотелтамаб. Не са наблюдавани доказателства за въздействие на антилекарствените антитела върху фармакокинетиката или безопасността; данните обаче все още са ограничени.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на линвозелтамаб е оценена при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен множествен миелом в открито, многоцентрово, многокохортно проучване Фаза 1/2 – Проучване LINKER-MM1. Проучването включва пациенти, които преди това са получили поне 3 терапии, включващи протеазомен инхибитор (PI), имуномодулиращо средство (IMiD) и анти-CD38 антитяло.

Проучването изключва пациенти с известни мозъчни лезии на множествен миелом или менингеално засягане, анамнеза за невродегенеративно заболяване, двигателно нарушение с централен произход, анамнеза за гърч в рамките на 12 месеца преди включването в проучването, всяка инфекция, изискваща хоспитализация или интравенозни антиинфекциозни средства в рамките на 2 седмици преди първото приложение на изпитваното лекарство, неконтролирана инфекция с HIV или HBV, анамнеза за алогенна трансплантация на стволови клетки по което и да е време или автоложна трансплантация на стволови клетки в рамките на 12 седмици преди началото на лечението по проучването, плазматичноклетъчна левкемия, първична системна лековерижна амилоидоза, макроглобулинемия на Waldenstrom, POEMS синдром и пациенти с функционален скор по скалата на Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) ≥ 2 . Изключени са пациенти, предходно лекувани с BCMA-таргетни биспецифични антитела, терапии с биспецифични антитела, ангажиращи Т-клетките, и BCMA CAR Т-клетки. Пациентите може да са получавали конюгат BCMA антитяло-лекарство.

Всички пациенти както във Фаза 1, така и във Фаза 2 на проучването, са получили LYNOZYFIC единична стъпаловидно повишаваща се терапевтична доза от 5 mg през седмица 1 и 25 mg през седмица 2 чрез интравенозна инфузия. След повишаване на дозата пациентите са получавали LYNOZYFIC 200 mg седмично в продължение на 14 седмици във Фаза 1 на проучването и 12 седмици във Фаза 2 на проучването. След това пациентите са получавали 200 mg през седмица. След най-малко 24 седмици пациентите от Фаза 2, които са постигнали VGPR или по-висок, са получавали 200 mg LYNOZYFIC на всеки 4 седмици. Пациентите са лекувани до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Пациентите в проучването са могли да получават тоцилизумаб и кортикостероиди за лечение на CRS.

Популацията за ефикасност е включвала 12 пациенти от Фаза 1 и 105 пациенти от Фаза 2 на проучването, които са получили препоръчителната доза LYNOZYFIC.

Медианата на възрастта е била 70 години (диапазон: 37 до 91), като 26% от пациентите са били на 75 или повече години; 55% са били мъже и 45% - жени; 71% са били бели, 17% са били чернокожи или афроамериканци, а 9% са били азиатци.

Съгласно Международната система за стадиране (International Staging System, ISS) на множествен миелом при включване в проучването 42% от пациентите са били със стадий I, 35% със стадий II и 18% със стадий III. Високорискова цитогенетика (наличие на del(17p), t(4;14) и t(14;16)) е имало при 39% от пациентите. Шестнадесет процента от пациентите са имали екстрamedуларни плазмоцитомы, а 21% са имали парамедуларни плазмоцитомы. Двадесет процента от пациентите са имали процент на плазматичните клетки в костния мозък $\geq 60\%$.

Медианата на броя на предишните линии на терапия е 5 (диапазон: 2 до 16); 97% от пациентите са получили поне 3 предходни линии на терапия. Шестдесет и шест процента от пациентите са имали предходна трансплантация на стволови клетки. Всички пациенти са имали предходна терапия с протеазомен инхибитор, имуномодулиращо средство и анти-CD38 моноклонално антитяло. Осемдесет и два процента от пациентите са били рефрактерни на трите класа (рефрактерни на протеазомен инхибитор, имуномодулиращо средство и анти-CD38 моноклонално антитяло). Девет процента от пациентите преди това са били лекувани с конюгат BCMA антитяло-лекарство. Осемдесет и пет процента от пациентите са били рефрактерни към последната линия на терапия.

Ефикасността е оценена въз основа на честотата на обективен отговор (ORR), определена от заслепена Независима комисия за преглед (Independent Review Committee, IRC), измерена чрез критериите на Международната работна група по миелом (International Myeloma Working Group, IMWG). Вторичните крайни точки включват продължителност на отговора (DOR) и честота на отрицателен статус по отношение на минимално остатъчно заболяване (MRD). Данните са показани в Таблица 9. Медианата (диапазон) на проследяване от началната доза при пациенти с отговор е 16 (2,5, 38) месеца.

Във Фаза 2 на проучването 97% от отговорилите на лечението след най-малко 12 месеца са преминали към прилагане на всеки 4 седмици.

Медианата на времето до пълен отговор (CR) или по-добър е 8 месеца (диапазон 2 до 14 месеца).

Таблица 9: Резултати за ефикасност за LINKER-MM1

Крайни точки за ефикасност	LYNOZYFIC N=117
Честота на обективен отговор (ORR) % (n) (95% ДИ)	71% (83) (62, 79)
Пълен отговор (CR) или по-добър, % (n) (95% ДИ)	50% (58) (40, 59)
Строг пълен отговор (sCR), % (n)	44% (52)
Пълен отговор (CR), % (n)	5% (6)
Много добър частичен отговор (VGPR), % (n)	14% (16)
Частичен отговор (PR), % (n)	8% (9)
Продължителност на отговора (DOR)^a	N=83
Медиана, месеци (95% ДИ)	29 (19, NE)
Време до първия отговор (месеци)	N=83
Медиана, месеци (диапазон)	0,95 (0,5, 6)
Честота на MRD негативност при пациенти, постигащи CR или sCR, % (n) [N=58]^b (95% ДИ)	41% (24) (29, 55)
^a DOR се определя като времето от първоначалното възникване на документиран PR или CR, докато пациентът преживее събитие (документирана прогресия на заболяването или смърт поради каквато и да е причина, което настъпи първо). ^b MRD негативност се определя като частта от пациентите с CR или sCR, които имат отрицателен резултат при изследване за MRD. MRD негативността е оценена с помощта секвениране от следващо поколение (ClonoSEQ) въз основа на праг 10 ⁻⁵ или тест Euroflow с праг 10 ⁻⁵ . ДИ = доверителен интервал; MRD=минимално остатъчно заболяване; NE = неоценим	

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучвания с LYNOZYFIC във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на множествен миелом (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Разрешаване под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на линвотелтамаб е охарактеризирана при пациенти с рецидивирал или рефрактерен множествен миелом в дозов диапазон от 1 mg до 800 mg след интравенозна инфузия. C_{max} , C_{trough} , и AUC_t на линвотелтамаб в края на схеми на прилагане всяка седмица и през седмица и в стационарно състояние при схема на прилагане на всеки 4 седмици са представени при дозово ниво 200 mg в Таблица 10.

Таблица 10: Геометрична средна стойност (CV%) на параметрите на експозиция, базирани на модел, за препоръчителната доза линвотелтамаб

Период на прилагане	C_{max} (mg/l)	C_{trough} (mg/l)	AUC _t ^a (mg*ден/l)
Край на прилагане на седмичната доза от 200 mg (Седмица 14)	124 (50,4)	61,8 (123)	592 (74,6)
Край на прилагане на дозата от 200 mg през седмица (Седмица 24)	97,9 (52,7)	30,2 (213)	727 (95,3)
Край на прилагане на дозата от 200 mg на всеки 4 седмици (Седмица 48)	64,8 (45,1)	6,3 (362)	574 (84,6)
^a AUC _t за посочения интервал на дозиране.			

Разпределение

Въз основа на популационния фармакокинетичен модел изчислената геометрична средна стойност (CV%) на обема на разпределение в стационарно състояние (V_{dss}) на линвотелтамаб е 7,05 l (33,6%).

Биотрансформация

Очаква се линвотелтамаб да се метаболизира до малки пептиди чрез катаболитни пътища.

Елиминиране

Елиминирането на линвотелтамаб се медира от два паралелни процеса, линеен, ненасищаем катаболитен процес и нелинеен, насищаем, таргетно-медиран път.

Въз основа на популационния фармакокинетичен модел времето за достигане на долната граница на количествено определяне (LLOQ) (0,078 mg/l) след последната доза от 200 mg седмично, през седмица и на всеки 4 седмици е представено в Таблица 11.

Таблица 11: Елиминиране на препоръчителната доза линвотелтамаб

Период на прилагане	Време за достигане на LLOQ (0,078 mg/l) ^a (Седмици)
200 mg седмично	20,1 [5,86, 40,3]
200 mg през седмица	18,9 [5,43, 40,3]
200 mg на всеки 4 седмици	15,6 [5,15, 36,4]
^a Стойностите са медиана [5-ти и 95-ти персентил]	

Специални популации

Резултатите от популационните фармакокинетични анализи показват, че няма клинично значими разлики в експозицията (като C_{trough} , AUC_t) на линвотелтамаб въз основа на възрастта (37 до 91 години; N=282), пола и расата [бели (N=205), азиатци (N=18) или чернокожи (N=44)].

Бъбречно увреждане

Не са провеждани официални проучвания на линвозелтамаб при пациенти с бъбречно увреждане.

Резултатите от популационните фармакокинетични анализи не показват клинично значими разлики в експозицията на линвозелтамаб между пациенти с нормална бъбречна функция ($N=78$; $CrCL \geq 90$ ml/min) и с лека ($N=116$; $CrCL \geq 60$ до < 90 ml/min), умерена ($N=76$; $CrCL \geq 30$ до < 60 ml/min) и тежка ($N=11$; $CrCL \geq 15$ до < 30 ml/min) степен на бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани официални проучвания на линвозелтамаб при пациенти с чернодробно увреждане.

Резултатите от популационните фармакокинетични анализи показват, че няма клинично значими разлики в експозицията на линвозелтамаб между пациенти с нормална ($N=255$) и с леко увредена чернодробна функция ($N=27$; общ билирубин $> ГГН$ до $1,5 \times ГГН$ или $AST > ГГН$). Ефектите на умерена (общ билирубин $> 1,5$ до $3 \times ГГН$, всяка стойност на AST) и тежка (общ билирубин > 3 до $10 \times ГГН$, всяка стойност на AST) степен на чернодробно увреждане върху ФК на линвозелтамаб са неизвестни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност или генотоксичност с линвозелтамаб.

Не са провеждани специални проучвания за оценка на потенциалните ефекти на линвозелтамаб върху фертилитета.

Не са провеждани проучвания за токсичност за развитието при животни с линвозелтамаб. Известно е, че човешкият IgG преминава през плацентата; следователно линвозелтамаб има потенциала да се предава от майката на развиващия се фетус. Въз основа на своя механизъм на действие линвозелтамаб може да причини фетална В-клетъчна и плазматичноклетъчна лимфоцитопения, които могат да бъдат вредни за фетуса, и преходен CRS, който може да бъде вреден за поддържането на бременността.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хистидин
Хистидинов хидрохлорид монохидрат
Захароза
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

18 месеца

Инфузионен разтвор

След приготвяне приложете разредения разтвор незабавно. Доказана е химична и физична стабилност при употреба на разредения инфузионен разтвор, както следва:

- до 8 часа при стайна температура (20 до 25 °C) от приготвянето до началото на инфузията.
- до 48 часа при съхранение в хладилник на 2 до 8 °C от приготвянето до началото на инфузията.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не надвишават 24 часа при 2 до 8 °C, освен ако разреждането е извършено в контролирани и валидирани асептични условия.

Предпазвайте инфузионния разтвор от светлина по време на съхранение.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник на 2 °C до 8 °C.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

5 mg концентрат за инфузионен разтвор

2,5 ml концентрат в 5 ml флакон от прозрачно стъкло тип 1 със сива хлоробутилова запушалка с покритие и 20 mm алуминиева обкатка с бяло отчупващо се капаче.

Опаковка по един флакон.

200 mg концентрат за инфузионен разтвор

10 ml концентрат в 20 ml флакон от прозрачно стъкло тип 1 със сива хлоробутилова запушалка с покритие и 20 mm алуминиева обкатка със синьо отчупващо се капаче.

Опаковка по един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за разреждане

Използвайте асептична техника, за да пригответе LYNOZYFIC Всеки флакон е предназначен само за една доза. Изхвърлете всяка неизползвана част, останала във флакона.

Не разклащайте флакона.

Преди приложение проверете визуално за наличие на частици и промяна в цвета. LYNOZYFIC е бистра до леко опалесцентна, безцветна до бледожълта течност, която практически не съдържа видими частици. Изхвърлете флакона, ако разтворът е мътен, има промяна в цвета или съдържа видими частици.

Изтеглете желаната доза от флакона LYNOZYFIC въз основа на Таблица 12 и прехвърлете в инфузионен сак с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. LYNOZYFIC е съвместим с инфузионни сакове от поливинилхлорид (PVC) без съдържание на диетилхексилфталат (не-DEHP), полиолефин (PO) или етилен-винилацетат (EVA). Смесете разредения разтвор чрез леко обръщане. Не разклащайте разтвора.

Таблица 12: Обем на LYNOZYFIC за добавяне към инфузионния сак

Доза LYNOZYFIC (mg)	Количество LYNOZYFIC на флакон (mg)	Концентрация на флакона (mg/ml)	Брой необходими флакони	Общ обем на LYNOZYFIC за приготвяне на доза (ml)	Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор USP обем на инфузионния сак (PVC или PO) (ml)
5	5	2	1	2,5	50 или 100
25	5	2	5	12,5	50 или 100
200	200	20	1	10	50 или 100
Модифицирана доза поради нежелано събитие ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a За указания кога да се използва модифицираната доза вижте Таблицы 3, 4 и 5.					

За условията на съхранение на инфузионния разтвор вижте точка 6.3.

След като LYNOZYFIC е разреден според указанията, приложете, както следва:

- Свържете приготвения инфузионен сак, съдържащ крайния разтвор LYNOZYFIC, към инфузионна система, изработена от PVC, PVC с покритие от полиетилен (PE) или от полиуретан (PU). Препоръчва се да се използва 0,2-микронен до 5-микронен полиетерсулфонов (PES) филтър.
- Напълнете цялата система с LYNOZYFIC.
- Не смесвайте LYNOZYFIC с други лекарства и не прилагайте едновременно други лекарства чрез същата интравенозна линия.
- След завършване на инфузията LYNOZYFIC промийте инфузионната линия с достатъчно количество стерилен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да е сигурно, че е приложено цялото съдържание на инфузионния сак.
- Общото време за инфузия трябва да включва промиването на инфузионната линия.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ТЪРГОВИЯ

Regeneron Ireland DAC
One Warrington Place
Дъблин 2
D02 HH27
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНОТО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНОТО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологичното активно вещество

Regeneron Pharmaceuticals Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Съединени американски щати

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаването на партидите

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 на Регламент (ЕС) No 507/2006. В съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПУР трябва да осигури във всяка държава членка, в която LYNOZYFIC се предлага на пазара, всички пациенти/болногледачи, от които се очаква да използват LYNOZYFIC, да имат достъп до/да са снабдени с Картата на пациента, която да информира и обяснява на пациентите рисковете от синдрома на освобождаване на цитокини (CRS) и синдрома на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (ICANS). Картата на пациента включва също предупреждение за медицинските специалисти, които лекуват пациента, че пациентът получава LYNOZYFIC, което може да причини CRS или ICANS.

Картата на пациента ще съдържа следните ключови съобщения:

- Описание на основните признаци и симптоми на CRS и ICANS
- Описание на това кога да се потърси спешна консултация с доставчика на здравни грижи или да се потърси спешна помощ, ако се появят признаци и симптоми на CRS или ICANS
- Напомняне, че за първата стъпаловидно повишаваща се терапевтична доза LYNOZYFIC всички пациенти трябва да бъдат инструктирани да останат с болногледач в непосредствена близост до специализирания център за лечение в продължение на 24 часа след края на инфузията.
- Напомняне за втората стъпаловидно повишаваща се терапевтична доза LYNOZYFIC или за която и да е последваща доза, че лекуващият лекар ще информира пациента, ако се счита за необходимо последният да остане с болногледач в непосредствена близост до специализирания център за лечение в продължение на 24 часа след края на инфузията.
- Данни за контакт с предписващия лекар

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешаване за употреба под условие и съгласно чл. 14а(4) от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПУР трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се характеризира допълнително продължителността на отговора и дългосрочната безопасност при участници с множествен миелом, които са получили поне 3 предходни терапии, включващи протеазомен инхибитор, имуномодулиращо средство и анти-CD38 антитяло, ПУР трябва да представи окончателния доклад от проучването R5458-ONC-1826 фаза 1/2, открито, за първи път при хора проучване на монотерапия с линвотелтамаб при участници с RRMM.	януари 2027 г.
За да се потвърди ефикасността и безопасността на линвотелтамаб, показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с рецидивирал и рефрактерен множествен миелом, които са получили поне 3 предишни терапии, включващи протеазомен инхибитор, имуномодулиращо средство и анти-CD38 моноклонално антитяло, и са показали прогресия на заболяването при последната терапия, ПУР ще представи резултатите от проучване R5458-ONC-2245, открито, рандомизирано, контролирано с активно вещество проучване фаза 3 с дизайн за оценка на ефикасността и безопасността на монотерапия с линвотелтамаб спрямо елотузумаб, помалидомид и дексаметазон (EPd) при участници с RRMM, които са	юни 2027 г.

Описание	Срок
получили 1 до 4 предходни линии на терапия, включващи протеазомен инхибитор и леналидомид.	

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LYNOZYFIC 5 mg концентрат за инфузионен разтвор
линвотелтамаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 5 mg линвотелтамаб в 2,5 ml при концентрация 2 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, захароза, полисорбат 80, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
5 mg/2,5 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за една доза
Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозна инфузия след разреждане
Не разклащайте флакона.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1917/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

LYNOZYFIC 5 mg концентрат за инфузионен разтвор
линвотелтамаб
i.v. след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 mg/2,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LYNOZYFIC 200 mg концентрат за инфузионен разтвор
линвотелтамаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 200 mg линвотелтамаб в 10 ml при концентрация от 20 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, захароза, полисорбат 80, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
200 mg/10 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за една доза
Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозна инфузия след разреждане
Не разклащайте флакона.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1917/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

LYNOZYFIC 200 mg концентрат за инфузионен разтвор
линвотелтамаб
i.v. след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

200 mg/10 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

LYNOZYFIC 5 mg концентрат за инфузионен разтвор LYNOZYFIC 200 mg концентрат за инфузионен разтвор линвотелтамаб (linvoseltamab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързо установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде дадено това лекарство, защото тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява LYNOZYFIC и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен LYNOZYFIC
3. Как се прилага LYNOZYFIC
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява LYNOZYFIC
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява LYNOZYFIC и за какво се използва

LYNOZYFIC е лекарство за рак, което съдържа активното вещество линвотелтамаб.

Линвотелтамаб се използва при възрастни за лечение на вид рак на костния мозък, наречен „множествен миелом“. Линвотелтамаб се използва самостоятелно при пациенти, които са получили поне три предишни лечения за раковото си заболяване, включително имуномодулиращо средство, протеазомен инхибитор и анти-CD38 антитяло, и ракът се е влошил след последното лечение.

Активното вещество в LYNOZYFIC линвотелтамаб е биспецифично, моноклонално антитяло. Това е вид протеин, който е разработен да разпознава и да се свързва с две мишени в организма: В-клетъчния матurationен антиген (BCMA) на повърхността на раковите клетки на множествения миелом, и CD3 на повърхността на Т-клетките (клетки на имунната система). Чрез свързване към тези прицелни протеини, линвотелтамаб свързва раковите клетки и Т-клетките. Това активира Т-клетките, които след това убиват раковите клетки на множествения миелом.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен LYNOZYFIC

Не трябва да Ви се прилага LYNOZYFIC, ако:

- сте алергични към линвотелтамаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако не сте сигурни дали сте алергични, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен LYNOZYFIC.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен LYNOZYFIC, ако:

- сте имали епилептичен пристъп през последните 12 месеца, тъй като LYNOZYFIC може да причини неврологични нежелани реакции.

Изследвания

Преди да Ви бъде приложен LYNOZYFIC:

- Вашият лекар ще изследва кръвта Ви за признаци на инфекция. Ако имате някаква инфекция, тя ще бъде лекувана, преди да започнете LYNOZYFIC.
- Вашият лекар ще провери също дали сте бременна или кърмите (вж. точка 2, „Бременност и кърмене“).

По време на лечението с LYNOZYFIC

Вашият лекар ще Ви наблюдава за нежелани реакции. Вашият лекар редовно ще проверява кръвната Ви картина, защото броят на кръвните клетки и други кръвни компоненти може да спадне.

Внимавайте за сериозни нежелани реакции

- Лечението с LYNOZYFIC може да причини синдром на освобождаване на цитокин (CRS). CRS е имунна реакция, която може да бъде сериозна или животозастрашаваща. Потърсете спешна медицинска помощ, ако развиете симптоми на CRS, които включват висока температура втрисане, затруднено дишане, ускорен пулс, замаяност или световъртеж.
- Лечението с LYNOZYFIC може да причини сериозна имунна реакция, наречена синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (ICANS). Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако развиете симптоми на ICANS, включващи: проблеми при говорене, писане или разбиране, чувство на обърканост или понижена бдителност или осъзнатост, чувство на дезориентация или гърчове.

Поради потенциал за възникване на ICANS във връзка с LYNOZYFIC, не трябва да шофирате или работите с тежки машини в продължение на 24 часа след получаване на лечение с първата и втората доза LYNOZYFIC или ако имате някакви симптоми, например чувствате се уморени, замаяни или объркани, докато получавате лечение с LYNOZYFIC.

- Лечението с LYNOZYFIC може да причини сериозни, животозастрашаващи или фатални инфекции, включително рядка, но сериозна мозъчна инфекция, наречена прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ). Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако развиете симптоми на инфекция, включващи: висока температура, втрисане, треперене, умора, кашлица, задух, учестено дишане, ускорен пулс, непохватност, слабост, трудност при ходене, промени в зрението, загуба на памет или трудност при говорене или мислене.
- Лечението с LYNOZYFIC може да причини хипогамаглобулинемия – състояние, при което организмът не произвежда достатъчно имуноглобулини (също познати като антитела), които са важни при борба с инфекциите.
- Лечението с LYNOZYFIC може да причини неутропения (ниски нива на неутрофилите, вид бели кръвни клетки), която може да повиши риска от развитие на инфекция, и фебрилна неутропения (ниски нива на неутрофилите с висока температура).

Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някоя от изброените по-горе нежелани реакции по време на лечението с LYNOZYFIC – вижте „Сериозни нежелани реакции“ в точка 4 за повече информация. Ще Ви бъде предоставена карта на пациента, която включва информация за нежеланите реакции при CRS и ICANS в резултат от приложение на LYNOZYFIC и за това как да ги разпознаете. Трябва да носите картата на пациента по всяко време и да я показвате на всеки медицински специалист, който Ви лекува.

Деца и юноши

LYNOZYFIC не се прилага при деца или юноши под 18-годишна възраст. Това е така, защото LYNOZYFIC не е проучван в тази възрастова група.

Други лекарства и LYNOZYFIC

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства, които можете да получавате без рецепта и билкови лекарства.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен LYNOZYFIC, ако сте имали скорозна ваксинация или Ви предстои ваксинация.

Може да получавате живи ваксини, ако Вашата първа доза LYNOZYFIC ще се приложи след повече 4 седмици, а също и в месеците след спиране на лечението с LYNOZYFIC. Вашият лекар ще провери дали можете да получите жива ваксина след спиране на лечението.

Бременност и кърмене

Не е известно дали LYNOZYFIC засяга нероденото бебе или преминава в кърмата. Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен LYNOZYFIC, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Вашият лекар също така може да Ви направи тест за бременност, преди да Ви приложи LYNOZYFIC

Контрацепция

Ако можете да забременеете, трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на най-малко 5 месеца след спиране на лечението с LYNOZYFIC.

Бременност

LYNOZYFIC не се препоръчва по време на бременност и при жени, които могат да забременеят и не използват контрацепция. Това лекарство може да увреди плода, ако се използва при бременност.

Ако забременеете, докато се лекувате с това лекарство, трябва да кажете незабавно на Вашия лекар или медицинска сестра.

Кърмене

Не трябва да кърмите по време на лечението и в продължение на най-малко 5 месеца след последната доза LYNOZYFIC, защото не е известно дали LYNOZYFIC преминава в кърмата и може да засегне бебето.

Шофиране и работа с инструменти или машини

LYNOZYFIC повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Не шофирайте, не използвайте инструменти, не работете с тежки машини и не правете неща, които могат да представляват опасност за Вас:

- в продължение на 24 часа след получаване на първата и втората доза LYNOZYFIC или
- ако получите нови симптоми, като замаяност или обърканост по всяко време от лечението с LYNOZYFIC (вж., точка 2 „Възможни нежелани реакции“), или
- ако Ви е казано да не го правите от Вашия лекар.

LYNOZYFIC съдържа полисорбат 80

Всеки флакон с 2,5 ml (5 mg) линвезелтамаб съдържа 2,5 mg полисорбат 80 , което е еквивалентно на 1 mg/ml.

Всеки флаконът с 10 ml (200 mg) линвезелтамаб съдържа 10 mg полисорбат 80, което е еквивалентно на 1 mg/ml.

Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как се прилага LYNOZYFIC

LYNOZYFIC ще Ви бъде прилаган под наблюдението на лекар с опит в лечението на множествен миелом. Спазвайте схемата на лечение, която Ви е обяснена от Вашия лекар. Консултирайте се с Вашия лекар, ако не сте сигурни.

Кога се прилага LYNOZYFIC

Това лекарство се прилага първо в по-ниски дози, наречени стъпаловидно повишаващи се терапевтични дози, преди да Ви бъде приложена пълната терапевтична доза.

- На Седмица 1, Ден 1 ще Ви бъде дадена първата стъпаловидно повишаваща се терапевтична доза от 5 mg
- На Седмица 2, Ден 1 ще Ви бъде дадена втората стъпаловидно повишаваща се терапевтична доза от 25 mg
- На Седмица 3, Ден 1 ще Ви бъде дадена първата пълна терапевтична доза от 200 mg.

След това ще получавате пълни терапевтични дози от 200 mg

- веднъж седмично за 10 дози (Седмица 4 до Седмица 13)
- и след това през седмица (Седмица 14 до Седмица 24)

Ако продължавате да имате полза от LYNOZYFIC след най-малко 17 терапевтични дози, Вашият лекар ще реши дали да продължите да получавате пълната терапевтична доза

- на всеки 2 седмици или
- на всеки 4 седмици (ако имате много добър отговор на лечението)

Вашият лекар може да продължи лечението Ви, докато продължавате да се повлиявате от LYNOZYFIC или докато нежеланите реакции не са твърде тежки. Вашият лекар може да промени дозата Ви или това кога да получавате LYNOZYFIC, ако имате определени нежелани реакции.

Как се прилага LYNOZYFIC и наблюдение

LYNOZYFIC се прилага във вена като капково вливане (интравенозна инфузия). Вашият лекар ще коригира времето, необходимо за инфузията, в зависимост от това как се повлиявате от лечението.

- Стъпаловидно повишаващата се терапевтична доза 1, стъпаловидно повишаващата се терапевтична доза 2 и първата пълна терапевтична доза ще Ви бъдат прилагани в продължение на 4 часа.
- Трябва да бъдете наблюдавани за потенциални нежелани реакции по време на прилагането и в продължение на 24 часа след първата инфузия.
 - Това се прави, за да се следи за всякакви признаци или симптоми на CRS, реакции, свързани с инфузията (РСИ) или ICANS (вж. точка 2 „Внимавайте за сериозни нежелани реакции“).
- Ако сте имали CRS, ICANS или други умерени или тежки нежелани реакции след първата доза, трябва да бъдете наблюдавани в продължение на 24 часа след втората доза.
- Трябва да планирате заедно с болногледач да останете близо до мястото, където сте получили лечението си по време на 24-часовия период на наблюдение.

- Ако нямате никакви нежелани реакции след стъпаловидно повишаващите се терапевтични дози и първата пълна терапевтична доза, Вашият лекар може да приложи следващата инфузия в продължение на 1 час. Ако се понася, Вашият лекар може да Ви прилага другите инфузии в продължение на 30 минути.

Други лекарства, давани преди лечение с LYNOZYFIC

Ще Ви бъдат дадени други лекарства преди всяка от първите четири дози LYNOZYFIC. Те помагат за намаляване на вероятността от нежелани реакции, като синдром на освобождаване на цитокини или реакции, свързани с инфузията. Те може да включват лекарства за намаляване на риска от:

- алергична реакция (антихистамини)
- възпаление (кортикостероиди)
- повишена температура (например парацетамол)

Също така тези лекарства може да Ви бъдат дадени и при следващи дози LYNOZYFIC въз основа на всички нежелани реакции, които имате.

Вероятно ще Ви бъдат дадени и допълнителни лекарства за намаляване на вероятността от получаване на инфекция и/или въз основа на всички нежелани реакции, които имате, или Вашата медицинска история.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза LYNOZYFIC

Това лекарство ще Ви бъде прилагано от Вашия лекар или медицинска сестра и е малко вероятно да получите твърде много. В случай че Ви бъде приложено твърде много (предозиране), Вашият лекар ще Ви провери за нежелани реакции.

Ако забравите определения час за прилагане на LYNOZYFIC

Много е важно да направите всички посещения. Ако пропуснете посещение, уговорете друг час възможно най-скоро.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

Ако сте спрели да получавате LYNOZYFIC

Не спирайте лечението с LYNOZYFIC, освен ако не сте обсъдили това с Вашия лекар, защото спирането на Вашето лечение може да влоши състоянието Ви.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Потърсете медицинска помощ веднага, ако получите някоя от следните сериозни нежелани реакции, които могат да бъдат тежки и в редки случаи да бъдат фатални, когато не са лекувани правилно и навреме.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- синдром на освобождаване на цитокини (CRS), който може да включва повишена температура, замаяност или световъртеж, втрисане, затруднено дишане или ускорен сърдечен ритъм
- инфекция на белия дроб (пневмония) със симптоми като кашлица, повишена температура, затруднено дишане или болка в гърдите

- COVID-19 инфекция със симптоми като повишена температура, втрисане, кашлица, затруднено дишане, възпалено гърло, умора или загуба на вкус или обоняние
- инфекция на пикочните пътища със симптоми като повишена температура, втрисане, болка или парене при уриниране, чести позиви за уриниране или болка в гърба
- ниски нива на антитела, наречени „имуноглобулини“ в кръвта (хипогамаглобулинемия), което може да повиши вероятността от развитие на инфекции
- ниски нива на вид бели кръвни клетки (неутропения), което може да повиши вероятността от развитие на инфекции, – установени при кръвни изследвания

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- реакции, свързани с инфузията (РСИ), които могат да включват повишена температура, замаяност или световъртеж, втрисане, затруднено дишане или ускорен сърдечен ритъм
- признаци на сериозна имунна реакция, наречена „синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки“ (ICANS) - някои от признаците са:
 - проблеми с говора, писането или разбирането
 - чувство на обърканост или на понижена бдителност или осъзнатост
 - чувство на дезориентация
 - гърчове
- нисък брой на вид бели кръвни клетки, придружен с висока температура (фебрилна неутропения)
- тежка инфекция на целия организъм (сепсис)
- цитомегаловирусна (CMV) инфекция (може да причини сериозни инфекции на кръвта и тъканите)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ). Симптомите на ПМЛ могат да включват непохватност, слабост, трудност при ходене, промени в зрението, загуба на памет или трудност при говорене или мислене.

Трябва да кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някоя от сериозните нежелани реакции, изброени по-горе.

Други нежелани реакции

По-долу са изброени други нежелани реакции. Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някои от тези нежелани реакции.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- инфекция на носа, синусите или гърлото (инфекция на горните дихателни пътища)
- ниски нива на тромбоцити в кръвта (тромбоцитопения), които могат да Ви направят по-склонни към образуване на синини или кръвене
- ниски нива на червени кръвни клетки (анемия)
- нисък брой бели кръвни клетки (лимфопения)
- намален апетит
- повишени нива на пикочна киселина в кръвта
- ниски нива на фосфат (хипофосфатемия)
- безсъние (инсомния)
- промяна в мозъчната функция (енцефалопатия)
- болка или мускулни болки
- болка
- мускулна слабост или нарушено движение на мускулите
- главоболие
- високо кръвно налягане (хипертония)
- кашлица
- задух (диспнея)
- запушен нос

- диария
- запек
- гадене
- повръщане
- обрив
- подути ръце, глезени или крака (едем)
- повишена температура
- чувство на силна умора (отпадналост)
- втрисане
- повишени нива на креатинин в кръвта
- понижено тегло

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- повишено ниво на чернодробните ензими, трансаминази, в кръвта

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни нежелани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява LYNOZYFIC

LYNOZYFIC ще се съхранява в болницата или клиниката от Вашия лекар.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Неотворен флакон

- Да се съхранява в хладилник (2°C до 8 °C).
- Да не се замразява.
- Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Инфузионен разтвор

След приготвяне приложете разреждения разтвор незабавно. Доказана е химична и физична стабилност при употреба на разреждения инфузионен разтвор, както следва:

- до 8 часа при стайна температура (20 до 25 °C) от приготвянето до началото на инфузията.
- до 48 часа при съхранение в хладилник на 2 до 8 °C от приготвянето до началото на инфузията.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не надвишават 24 часа при 2 до 8 °C, освен ако разреждането е извършено в контролирани и валидирани асептични условия.

Предпазвайте инфузионния разтвор от светлина по време на съхранение.

Вашият лекар ще изхвърли по подходящ начин всяко ненужно количество лекарство. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Активното вещество е линвотелтамаб.

- Всеки флакон съдържа 5 mg линвотелтамаб в 2,5 ml (2 mg/ml).
- Всеки флакон съдържа 200 mg линвотелтамаб в 10 ml (20 mg/ml).

Другите съставки са хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, захароза, полисорбат 80 и вода за инжекции (вж. точка 2 „LYNOZYFIC съдържа полисорбат 80“).

Как изглежда LYNOZYFIC и какво съдържа опаковката

LYNOZYFIC концентрат за инфузионен разтвор се доставя като бистра до леко опалесцентна, безцветна до бледожълта течност, която практически не съдържа видими частици, предоставена в стъклен флакон.

LYNOZYFIC се доставя с две различни количества на активното вещество (5 mg и 200 mg). Всяка опаковка LYNOZYFIC съдържа един флакон.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Ирландия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:
Трябва да се имат предвид процедурите за правилно боравене и изхвърляне на противоракови лекарствени продукти.

Указания за разреждане

Използвайте асептична техника, за да пригответе LYNOZYFIC. Всеки флакон е предназначен само за една доза. Изхвърлете всяка неизползвана част, останала във флакона.

Не разклащайте флакона.

Преди приложение проверете визуално за наличие на частици и промяна в цвета. LYNOZYFIC е бистра до леко опалесцентна, безцветна до бледожълта течност, практически не съдържа видими частици. Изхвърлете флакона, ако разтворът е мътен, има промяна в цвета или съдържа видими частици.

Изтеглете желаната доза от флакона с LYNOZYFIC въз основа на Таблица 1 и прехвърлете в инфузионен сак с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. LYNOZYFIC е съвместим с инфузионни сакове от поливинилхлорид (PVC) без съдържание на диетилхексилфталат (не-DEHP), полиолефин (PO) или етилен-винил ацетат (EVA). Смесете разредения разтвор чрез леко обръщане. Не разклащайте разтвора.

Таблица 1: Обем на LYNOZYFIC за добавяне към инфузионния сак

Доза LYNOZYFIC (mg)	Количество LYNOZYFIC на флакон (mg)	Концентрация на флакона (mg/ml)	Брой необходими флакони	Общ обем на LYNOZYFIC за приготвяне на доза (ml)	Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор USP, обем на инфузионния сак (PVC или PO) (ml)
5	5	2	1	2,5	50 или 100
25	5	2	5	12,5	50 или 100
200	200	20	1	10	50 или 100
Модифицирана доза поради нежелано събитие ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a За указания кога да се използва модифицираната доза вижте Таблица 3, Таблица 4 и Таблица 5 от КХП.					

След като LYNOZYFIC е разреден според указанията, приложете, както следва:

- Свържете приготвения инфузионен сак, съдържащ крайния разтвор LYNOZYFIC, към инфузионна система, изработена от PVC, PVC с покритие от полиетилен (PE) или от полиуретан (PU). Препоръчва се да се използва 0,2-микронен до 5-микронен полиетерсулфонов (PES) филтър.
- Напълнете цялата система с LYNOZYFIC.
- Не смесвайте LYNOZYFIC с други лекарства и не прилагайте едновременно други лекарства чрез същата интравенозна линия.
- След завършване на инфузията на LYNOZYFIC промийте инфузионната линия с достатъчно количество стерилен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да е сигурно, че е приложено цялото съдържание на инфузионния сак.
- Общото време за инфузия трябва да включва промиването на инфузионната линия.

След приготвяне приложете разредения разтвор незабавно. Доказана е химична и физична стабилност при употреба на разредения инфузионен разтвор, както следва:

- до 8 часа при стайна температура (20 до 25 °C) от приготвянето до началото на инфузията.

- до 48 часа при съхранение в хладилник на 2 до 8 °C от приготвянето до началото на инфузията.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не надвишават 24 часа при 2 до 8°C, освен ако разреждането е извършено в контролирани и валидирани асептични условия.

Предпазвайте инфузионния разтвор от светлина по време на съхранение.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТНОСНО ИЗДАВАНЕТО НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД
УСЛОВИЕ**

Заключения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:

- **Разрешение за употреба под условие**

Предвид заявлението, СНМР е на мнение, че съотношението полза/риск е благоприятно, за да се препоръча издаване на разрешение за употреба под условие, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.