

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LYNOZYFIC 5 mg koncentrát pro infuzní roztok
LYNOZYFIC 200 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

LYNOZYFIC 5 mg koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 5 mg linvoseltamabu ve 2,5 ml o koncentraci 2 mg/ml.

LYNOZYFIC 200 mg koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 200 mg linvoseltamabu v 10 ml o koncentraci 20 mg/ml.

Livoseltamab je rekombinantní lidská bispecifická protilátka na bázi imunoglobulinu (Ig)G4 produkovaná technologií rekombinantní DNA v suspenzní kultuře ovariálních buněk křeččíka čínského (*Chinese hamster ovary*, CHO).

Pomocná látka se známým účinkem

Injekční lahvička 5 mg linvoseltamabu obsahuje 2,5 mg polysorbátu 80 v jedné 2,5ml injekční lahvičce, což odpovídá 1 mg/ml.

Injekční lahvička 200 mg linvoseltamabu obsahuje 10 mg polysorbátu 80 v jedné 10ml injekční lahvičce, což odpovídá 1 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirá až mírně opalizující, bezbarvá až světle žlutá kapalina, prakticky bez viditelných částic, s pH 6,0 a osmolalitou přibližně 358 mmol/l (2 mg/ml) a přibližně 372 mmol/l (20 mg/ml).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek LYNOZYFIC je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří dostali nejméně 3 předchozí terapie zahrnující inhibitor proteazomu, imunomodulační přípravek a monoklonální protilátku proti CD38, a při poslední terapii vykázali progresi onemocnění.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena a probíhat pod dohledem lékařů se zkušenostmi s léčbou mnohočetného myelomu.

Přípravek LYNZYFIC má podávat zdravotnický pracovník s okamžitým přístupem k nouzovému vybavení a odpovídající lékařskou podporou pro zvládnutí závažných účinků, jako jsou syndrom z uvolnění cytokinů (*cytokine release syndrome*, CRS), reakce spojená s infuzí (*infusion-related reactions*, IRR) nebo se syndromem neurotoxicity souvisejícím s imunitními efektorovými buňkami (ICANS [*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*]), pokud se vyskytnou (viz bod 4.4).

Před zahájením léčby je třeba provést vyšetření kompletního krevního obrazu. Má být vyloučena jakákoli aktivní infekce (viz bod 4.4). U žen ve fertilním věku je také třeba vyloučit těhotenství (viz bod 4.6).

Dávkování

Premedikace před léčbou

Léčivé přípravky pro premedikaci uvedené v tabulce 1 mají být podávány ke snížení rizika CRS a/nebo IRR (viz body 4.4 a 4.8). Léčivé přípravky pro premedikaci mají být podávány, dokud nebudou tolerovány dvě plné dávky bez CRS a/nebo IRR.

Tabulka 1: Léčivé přípravky pro premedikaci

Dávka	Léčivé přípravky pro premedikaci	Podání v souvislosti s infuzí přípravku LYNZYFIC
Step-up dávkovací schéma (včetně 1. dávky 200 mg)	40 mg dexamethasonu i.v.	1 až 3 hodiny před infuzí
	Antihistaminika (např. difenhydramin 25 mg perorálně nebo i.v.)	30 až 60 minut před infuzí
	Paracetamol (např. 500 až 1000 mg perorálně)	30 až 60 minut před infuzí
2. dávka 200 mg	Dexamethason	1 až 3 hodiny před infuzí
	40 mg dexamethasonu i.v. u pacientů, u kterých se při předchozí infuzi vyskytl CRS a/nebo IRR	
	10 mg dexamethasonu i.v. u pacientů, u kterých se při předchozí infuzi nevyskytl CRS a/nebo IRR	
	Antihistaminika (např. difenhydramin 25 mg perorálně nebo i.v.)	30 až 60 minut před infuzí
	Paracetamol (např. 500 až 1000 mg perorálně)	30 až 60 minut před infuzí
Následující dávky 200 mg	- Když došlo u pacienta při předchozí infuzi k CRS a/nebo IRR, zopakujte léčivé přípravky pro premedikaci, jak je popsáno výše pro 2. dávku 200 mg - Když je dávka 200 mg tolerována bez CRS a/nebo IRR: - Pokud pacient dostal dexamethason v dávce 40 mg i.v. při předchozí infuzi, přejděte na 10 mg dexamethasonu i.v. a pokračujte v dalších léčivých přípravcích pro premedikaci, jak je popsáno výše. - Pokud pacient dostal dexamethason v dávce 10 mg i.v. při předchozí infuzi, přerušte podávání všech léčivých přípravků pro premedikaci.	

Profylaktická léčba

U všech pacientů se doporučuje profylaktická léčba podle místních předpisů zdravotnického zařízení pro pneumonii způsobenou *Pneumocystis jirovecii* (PJP) a viry herpes simplex a zoster. Na základě místních předpisů zdravotnického zařízení je třeba zvážit profylaktické antimikrobiální látky a antivirotika, včetně profylaxe proti infekci cytomegaloviru (CMV) (viz bod 4.4).

Doporučené dávkování

Doporučené léčebné step-up dávky, plná léčebná dávka a frekvence léčby jsou uvedeny v tabulce 2. Každá dávka má být podána pouze v případě, že je předchozí dávka tolerována. Doporučení pro případ, že dávky nejsou tolerovány, jsou v tabulce 3, tabulce 4 a tabulce 5.

U všech pacientů je třeba sledovat známky a příznaky potenciálního CRS, IRR a ICANS během podávání a po dobu 24 hodin po ukončení infuze první léčebné step-up dávky. Pacienti musí být poučeni, aby zůstali s pečovatelem v těsné blízkosti kvalifikovaného léčebného centra po dobu 24 hodin po první léčebné step-up dávce (viz bod 4.4).

Pacienti, u nichž se vyskytl CRS, IRR, neurologická nežádoucí reakce nebo jakákoli nežádoucí příhoda stupně ≥ 2 při podání první léčebné step-up dávky, mají být po podání druhé step-up léčebné dávky sledováni během podávání a po dobu 24 hodin a musí být poučeni, aby zůstali s pečovatelem v těsné blízkosti kvalifikovaného léčebného centra po dobu 24 hodin (viz bod 4.4).

Tabulka 2: Doporučené dávkování

Dávkovací schéma	Den ^a	Dávka přípravku LYNOSYFIC	
Step-up dávkovací schéma	Týden 1, den 1	Léčebná step-up dávka 1	5 mg
	Týden 2, den 1	Léčebná step-up dávka 2	25 mg
	Týden 3, den 1	První plná léčebná dávka	200 mg
Týdenní dávkovací schéma	Týden 4 až týden 13 pro 10 léčebných dávek	Plné léčebné dávky	200 mg
Dávkovací schéma každé 2 týdny	Týden 14 a potom každé 2 týdny	Plné léčebné dávky	200 mg
Pacienti, kteří dostali alespoň 17 dávek po 200 mg a mají potvrzenou odpověď jako velmi dobrou či částečnou odpověď (<i>very good partial response</i>, VGPR) nebo lepší podle kritérií mezinárodní myelomové pracovní skupiny (IMWG) v týdnu 24^b nebo po něm			
Dávkovací schéma každé 4 týdny	Ve 24. týdnu nebo později a potom každé 4 týdny	Léčebné dávky	200 mg
^a Týdenní dávky mají být od sebe vzdáleny nejméně 5 dní. ^b Pacienti, kteří nedosáhli VGPR nebo lepší v týdnu 24 budou pokračovat používáním přípravku LYNOSYFIC každé 2 týdny.			

Délka léčby

Léčba má pokračovat až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Léčba nežádoucích účinků

Tabulka 3 popisuje léčbu CRS. Tabulka 4 popisuje léčbu ICANS. Tabulka 5 popisuje léčbu jiných nežádoucích příhod.

Syndrom z uvolnění cytokinů

Identifikujte CRS na základě klinických příznaků (viz bod 4.4). Vyhodnoťte a lečte jiné příčiny horečky, hypoxie a hypotenze. Pokud máte podezření na CRS, přípravek LYNOSYFIC vysadte, dokud CRS nevymizí. CRS má být léčen podle doporučení v tabulce 3 a podle současných pokynů pro praxi. Je třeba podávat podpůrnou léčbu CRS, která může při závažném nebo život ohrožujícím CRS zahrnovat intenzivní péči.

Tabulka 3: Doporučení pro léčbu syndromu z uvolnění cytokinů

Stupeň ^a	Přítomné příznaky	Doporučení
Stupeň 1	Horečka $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$	• Zastavte léčbu, dokud CRS nevymizí. • Poskytujte podpůrnou péči, která může zahrnovat intenzivní péči. • Zvažte anticytokinovou léčbu^c a/nebo kortikosteroidy^d. • Při opětovném zahájení léčby viz tabulka 6.
Stupeň 2	Horečka $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ s: Hypotenzí reagující na tekutiny a nevyžadující vazopresory a/nebo hypoxií vyžadující nízkoprůtokový kyslík ^e nosní kanylou nebo metodou „blow-by“	• Zastavte léčbu, dokud CRS nevymizí. • Poskytujte podpůrnou péči, která může zahrnovat intenzivní péči. • Pokud se příznaky nezlepší do 4 hodin, podejte anticytokinovou léčbu^c. • U pacientů s orgánovou toxicitou podejte kortikosteroidy^d. • Při opětovném zahájení léčby viz tabulka 6.
Stupeň 3	Horečka $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ s: Hypotenzí vyžadující vazopresor (s vazopresinem nebo bez něj) a/nebo hypoxií vyžadující vysoký průtok kyslíku ^e nosní kanylou, obličejovou maskou, maskou bez rebreatheru nebo Venturiho maskou.	• Zastavte léčbu, dokud CRS nevymizí. • Poskytněte podpůrnou péči, která může zahrnovat intenzivní péči, včetně anticytokinové léčby^c a kortikosteroidů^d. • Při opětovném zahájení léčby viz tabulka 6. • Pokud se CRS stupně 3 objeví znovu při následných infuzích, trvale ukončete léčbu.
Stupeň 4	Horečka $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ s: Hypotenzí vyžadující více vazopresorů (kromě vazopresinu) a/nebo hypoxií vyžadující kyslík s pozitivním tlakem (např. kontinuální pozitivní tlak v dýchacích cestách (<i>continuous positive airway pressure</i> , CPAP), dvojúrovňový pozitivní tlak dýchacích cest (<i>bilevel positive airway pressure</i> , BiPAP), intubace a mechanická ventilace).	• Trvale ukončete léčbu. • CRS má být léčen podle doporučení pro stupeň 3.
Jiné	AST/ALT > 5 násobek ULN související s CRS stupně 3 nebo nižším	• Vysadte léčbu, dokud CRS nevymizí a AST/ALT se nevrátí na $< 3 \times$ ULN, pokud byly výchozí hodnoty normální, nebo na 1,5 až

Stupeň ^a	Přítomné příznaky	Doporučení
		3× výchozích hodnot, pokud byly výchozí hodnoty abnormální. • Poskytujte podpůrnou péči, která může zahrnovat intenzivní péči, a zajistěte sledování. • Při opětovném zahájení léčby viz tabulka 6.
^a	Na základě Leeových kritérií pro hodnocení CRS (Lee et al., 2019).	
^b	Přisuzováno CRS. Horečka nemusí být vždy přítomna souběžně s hypotenzí nebo hypoxií, protože může být maskována intervencemi, jako jsou steroidy, antipyretika nebo anticytokinová léčba.	
^c	Lze zvážit infuzi tocilizumabu 8 mg/kg podanou po dobu 1 hodiny, která nesmí překročit 800 mg.	
^d	Např. 20 mg dexamethasonu denně v dělených dávkách nebo ekvivalent.	
^e	Nízkoprůtokový kyslík definovaný jako kyslík dodávaný při průtoku < 6 l/min: vysokoprůtokový kyslík definovaný jako kyslík dodávaný při průtoku ≥ 6 l/min.	

Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS)

Doporučení pro léčbu ICANS jsou shrnuta v tabulce 4. Při první známce podezření na ICANS vysad'te přípravek LYNOSYFIC a zvažte konzultaci s neurologem a dalšími specialisty k dalšímu vyhodnocení a léčbě. Je třeba vyloučit jiné příčiny neurologických symptomů. Poskytněte podpůrnou léčbu, která může zahrnovat intenzivní péči závažného nebo život ohrožujícího ICANS.

Tabulka 4: Doporučení k léčbě ICANS

Stupeň ^a	Přítomné příznaky ^b	Doporučení
Všechny stupně	Viz informace pro jednotlivé stupně.	• Poskytujte podpůrnou léčbu, která může zahrnovat intenzivní péči. Léčete podle současných pokynů pro praxi. • Pro profylaxi záchvatů zvažte nesesedativní antiepileptika.
Stupeň 1	Skóre ICE ^c 7–9, nebo snížená úroveň vědomí ^d : spontánně se probouzí.	• Vysad'te léčbu, dokud neurologické symptomy nevymizí nebo se nevrátí k výchozímu stavu. • Při opětovném zahájení léčby viz tabulka 6.
Stupeň 2	Skóre ICE ^c 3–6, nebo snížená úroveň vědomí ^d : probouzí se hlasem.	• Vysad'te léčbu, dokud neurologické symptomy nevymizí nebo se nevrátí k výchozímu stavu. • Podávejte dexamethason^e v dávce 10 mg i.v. každých 6 hodin. Pokračujte v podávání dexamethasonu až do vymizení na stupeň 1 nebo nižší a potom postupně vysazujte. • Při opětovném zahájení léčby viz tabulka 6.
Stupeň 3	Skóre ICE ^c 0–2, nebo snížená úroveň vědomí ^d : probouzí se pouze taktilním podnětem, nebo epileptické záchvaty, buď:	• Vysad'te léčbu, dokud neurologické symptomy nevymizí nebo se nevrátí k výchozímu stavu. • Zvažte neurologické vyšetření. • Podávejte dexamethason^e v dávce 10 mg i.v. každých 6 hodin. Pokračujte v podávání dexamethasonu až do

Stupeň ^a	Přítomné příznaky ^b	Doporučení
	• jakýkoli klinický záchvat, fokální nebo generalizovaný, který rychle vymizí, nebo • nekonvulzivní záchvaty na elektroencefalogramu (EEG), které vymizí po intervenci, nebo zvýšený intrakraniální tlak: fokální/lokální edém při neurozobrazování.	vymizení na stupeň 1 nebo nižší a potom postupně vysazujte. • Při opětovném zahájení léčby viz tabulka 6. • Trvale ukončete léčbu kvůli recidivujícímu ICANS stupně 3.
Stupeň 4	Skóre ICE^c 0, nebo snížená úroveň vědomí^d: buď: • pacienta nelze probudit nebo vyžaduje k probuzení silné nebo opakované taktilní podněty, nebo • stupor nebo kóma, nebo epileptické záchvaty, buď: • život ohrožující prolongovaný záchvat (> 5 minut), nebo • opakované klinické nebo elektrické záchvaty bez návratu k výchozímu stavu mezi nimi, nebo motorické nálezy: • hluboká fokální motorická slabost, jako je hemiparéza nebo paraparéza, nebo zvýšený intrakraniální tlak / mozkový edém se známkami/příznaky, jako jsou: • difúzní mozkový edém při neurozobrazování nebo • decerebrační nebo dekortikační držení těla nebo • obrna VI. kraniálního nervu nebo • edém papily nebo • Cushingova triáda.	• Trvale ukončete léčbu. • Zvažte neurologické vyšetření. • Podávejte dexamethason^e v dávce 10 mg i.v. každých 6 hodin. Pokračujte v podávání dexamethasonu až do vymizení na stupeň 1 nebo nižší a potom postupně vysazujte.
^a Na základě hodnocení ICANS Americké společnosti pro transplantaci a buněčnou terapii (<i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT</i>) z roku 2019. ^b Léčbu určuje nejzávažnější příhoda, kterou nelze přisoudit žádné jiné příčině. ^c Pokud lze pacienta probudit a je možné provést hodnocení encefalopatie asociované s imunitními efektorovými buňkami (<i>Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy, ICE</i>), vyhodnoťte následující: orientace (orientovaný, pokud jde o rok, měsíc, město, nemocnici = 4 body); pojmenování (pojmenuje 3 předměty, např. ukažte na hodiny, pero, tlačítko = 3 body); řídí se pokyny (např. „ukažte mi 2 prsty“ nebo „zavřete oči a vyplázněte jazyk“ = 1 bod); psaní (schopnost zapsat standardní větu = 1 bod); a pozornost (počítání od 100 zpátky po 10 = 1 bod). Pokud pacienta nelze probudit a nelze provést hodnocení ICE (ICANS stupně 4) = 0 bodů.		

Stupeň ^a	Přítomné příznaky ^b	Doporučení
^d	Nelze přisoudit žádné jiné příčině.	
^e	Všechny odkazy na podávání dexamethasonu jsou pro dexamethason nebo ekvivalent.	

Jiné nežádoucí reakce

Doporučení k léčbě jiných nežádoucích reakcí jsou shrnuta v tabulce 5.

Tabulka 5: Doporučení k léčbě jiných nežádoucích reakcí

Nežádoucí reakce	Stupeň	Doporučení
Reakce spojená s infuzí (IRR)	Stupeň 2	• Zastavte infuzi a léčete příznaky. • Když jsou příznaky stupně 1 nebo ve výchozím stavu, může léčba pokračovat zbývajícím infuzí (celková doba infuze nesmí překročit 6 hodin). • Při opětovném zahájení léčby viz tabulka 6.
	Stupeň 3	• Zastavte infuzi a léčete příznaky. • Když jsou příznaky stupně 1 nebo ve výchozím stavu, může se pokračovat. • Při opětovném zahájení léčby viz tabulka 6. • Pokud se IRR stupně 3 objeví znovu při následných infuzích, trvale ukončete léčbu.
	Stupeň 4	• Trvale ukončete léčbu a léčete příznaky.
Neurologická nežádoucí příhoda (kromě ICANS)	Stupeň 2	• Vysad'te léčbu, dokud příznaky neustoupí na stupeň 1 nebo výchozí stav. • Při opětovném zahájení léčby viz tabulka 6.
	Stupeň 3	• Vysad'te léčbu až do dosažení stupně 1 nebo výchozího stavu. • Při opětovném zahájení léčby viz tabulka 6.
	Stupeň 4	• Zvažte trvalé ukončení léčby. • Pokud léčba není trvale ukončena, vysad'te následné dávky léčby až do dosažení stupně 1 nebo výchozího stavu a pro opětovné zahájení postupujte podle tabulky 6.
Infekce	Stupeň 3	• Vysad'te léčbu u pacientů s aktivní infekcí, dokud se infekce nezlepší na stupeň 1 nebo nižší. • Při opětovném zahájení léčby viz tabulka 6.
	Stupeň 4	• Zvažte trvalé ukončení léčby. Pokud léčba nebude trvale ukončena, vysad'te následné

Nežádoucí reakce	Stupeň	Doporučení
		léčebné dávky až do dosažení stupně 1 nebo výchozího stavu a postupujte podle doporučení v tabulce 6 pro opětovné zahájení dávkování.
Jiné nehematologické nežádoucí účinky	Stupeň 3	- Vysad'te léčbu až do dosažení stupně 1 nebo výchozího stavu. - Při opětovném zahájení léčby viz tabulka 6.
	Stupeň 4	- Zvažte trvalé ukončení léčby. - Pokud léčba nebude trvale ukončena, vysad'te následné léčebné dávky až do dosažení stupně 1 nebo výchozího stavu a postupujte podle doporučení v tabulce 6 pro opětovné zahájení dávkování.
Hematologické nežádoucí účinky	Počet trombocytů nižší než 50 000/ μ l s krvácením NEBO nižší než 25 000/ μ l	- Vysad'te léčbu až do dosažení počtu 25 000/μl nebo vyššího a bez známek krvácení. - Při opětovném zahájení léčby viz tabulka 6.
	Absolutní počet neutrofilů nižší než $1,0 \times 10^9/l$ s infekcí stupně 2 nebo vyššího NEBO nižší než $0,5 \times 10^9/l$	- Vysad'te léčbu až do dosažení počtu $0,5 \times 10^9/l$ nebo vyššího a do zlepšení infekce na stupeň 1 nebo nižší. - Při opětovném zahájení léčby viz tabulka 6.
	Febrilní neutropenie	- Vysad'te léčbu, dokud počet neutrofilů nepřekročí $1,0 \times 10^9/l$ a horečka nevymizí. - Při opětovném zahájení léčby viz tabulka 6.

Úpravy dávky na základě nežádoucích účinků

Ke zvládnutí toxicity souvisejících s přípravkem LYNOZYFIC může být nutné odložit dávku (viz bod 4.4). Informace o léčbě nežádoucích účinků viz tabulky 3, 4 a 5. Doporučení pro opětovné zahájení léčby přípravkem LYNOZYFIC po nežádoucím účinku jsou uvedena v tabulce 6.

Při opětovném zahájení léčby mají být dávky podávány nejméně po 5 dnech od dříve podané dávky. Podle klinického úsudku lze léčebné step-up dávky opakovat. Dávky nesmí překročit ty, které jsou doporučené v tabulce 2. Podejte léčivé přípravky k premedikaci podle tabulky 1. Po obnovení léčby, pokud je podaná dávka tolerována, pokračujte další dávkou doporučeného dávkovacího režimu podle tabulky 2.

Tabulka 6: Doporučení pro opětovné zahájení léčby přípravkem LYNOZYFIC po nežádoucím účinku

Poslední podaná dávka	Nežádoucí účinek a stupeň	Dávka pro opětovné zahájení léčby při další plánované dávce ^a	Další doporučení pro opětovné zahájení léčby ^b
5 mg	Stupeň 1: CRS a ICANS	Pokud od poslední dávky uplynulo ≤ 14 dní, podejte 25 mg	Podávejte infuzi stejně rychle jako předchozí dávku.

Poslední podaná dávka	Nežádoucí účinek a stupeň	Dávka pro opětovné zahájení léčby při další plánované dávce ^a	Další doporučení pro opětovné zahájení léčby ^b
		Pokud od poslední dávky uplynulo > 14 dní, začněte znovu step-up dávkování od 5 mg	
	Stupeň 2: CRS, IRR nebo ICANS	Pokud od poslední dávky uplynulo ≤ 14 dní, podejte 25 mg	- V případě předchozího CRS nebo IRR zvažte při obnovení léčby snížení rychlosti infuze až o 50 % (celkem nejvýše 6 hodin). - V případě předchozího CRS nebo ICANS monitorujte po dobu 24 hodin
		Pokud od poslední dávky uplynulo > 14 dní, začněte znovu step-up dávkování od 5 mg	
	Stupeň 3: CRS, IRR nebo ICANS	Podejte 2,5 mg	- V případě předchozího CRS nebo IRR při obnovení léčby snižte rychlost infuze až o 50 % (celkem nejvýše 6 hodin). Pokud je infuze tolerována, u následných infuzí zvyšte rychlost. - V případě předchozího CRS nebo ICANS hospitalizujte na dobu 24 hodin
	Opakující se stupeň 3: CRS, IRR nebo ICANS	Trvale ukončete léčbu	Není k dispozici
	Stupeň 4: CRS, IRR nebo ICANS		
	AST/ALT > 5× ULN související s CRS stupně 2 nebo nižším	U hladin aminotransferáz, které mají tendenci návratu k výchozím hodnotám během 7 dnů od nástupu zvýšení, podejte 25 mg	U CRS stupně 2 zvažte při obnovení léčby snížení rychlosti infuze až na 50 % (celkem nejvýše 6 hodin).
		U hladin aminotransferáz, které nemají tendenci návratu k výchozím hodnotám během 7 dnů od nástupu zvýšení, podejte 2,5 mg	
25 mg	Všechny ostatní nežádoucí účinky uvedené v tabulce 5	Pokud od poslední dávky uplynulo ≤ 14 dní, podejte 25 mg	Podávejte stejnou rychlostí jako předchozí dávku
		Pokud od poslední dávky uplynulo > 14 dní, začněte znovu step-up dávkování od 5 mg	
	Stupeň 1: CRS a ICANS	Pokud od poslední dávky uplynulo ≤ 14 dní, podejte 200 mg	Podávejte infuzi stejně rychle jako předchozí dávku.
		Pokud od poslední dávky uplynulo > 14 dní a ≤ 28 dní, začněte znovu step-up dávkování od 25 mg	
		Pokud od poslední dávky uplynulo > 28 dní, začněte	

Poslední podaná dávka	Nežádoucí účinek a stupeň	Dávka pro opětovné zahájení léčby při další plánované dávce ^a	Další doporučení pro opětovné zahájení léčby ^b
		znovu step-up dávkování od 5 mg	
	Stupeň 2: CRS, IRR nebo ICANS	Pokud od poslední dávky uplynulo ≤ 14 dní, podejte 200 mg	- V případě předchozího CRS nebo IRR zvažte při obnovení léčby snížení rychlosti infuze až o 50 % (celkem nejvýše 6 hodin). - V případě předchozího CRS nebo ICANS monitorujte po dobu 24 hodin
		Pokud od poslední dávky uplynulo > 14 dní a ≤ 28 dní, začněte znovu step-up dávkování od 25 mg	
		Pokud od poslední dávky uplynulo > 28 dní, začněte znovu step-up dávkování od 5 mg	
	Stupeň 3: CRS, IRR nebo ICANS	Podejte 5 mg	- V případě předchozího CRS nebo IRR při obnovení léčby snižte rychlost infuze až o 50 % (celkem nejvýše 6 hodin). - V případě předchozího CRS nebo ICANS hospitalizujte na dobu 24 hodin
	Opakující se stupeň 3: CRS, IRR nebo ICANS	Trvale ukončete léčbu	Není k dispozici
	Stupeň 4: CRS, IRR nebo ICANS		
	AST/ALT > 5× ULN související s CRS stupně 2 nebo nižším	U hladin aminotransferáz, které mají tendenci návratu k výchozím hodnotám během 7 dnů od nástupu zvýšení, podejte 200 mg	U CRS stupně 2 zvažte při obnovení léčby snížení rychlosti infuze až o 50 % (celkem nejvýše 6 hodin).
		U hladin aminotransferáz, které nemají tendenci návratu k výchozím hodnotám během 7 dnů od nástupu zvýšení, začněte znovu step-up dávkování od 5 mg	
	Všechny ostatní nežádoucí účinky uvedené v tabulce 5	Pokud od poslední dávky uplynulo ≤ 14 dní, podejte 200 mg	Podávejte stejnou rychlostí jako předchozí dávku
		Pokud od poslední dávky uplynulo > 14 dní a ≤ 28 dní, začněte znovu step-up dávkování od 25 mg	
		Pokud od poslední dávky uplynulo > 28 dní, začněte znovu step-up dávkování od 5 mg	
200 mg	Stupeň 1: CRS a ICANS	Pokud od poslední dávky uplynulo ≤ 49 dní, podejte 200 mg	Podávejte infuzi stejně rychle jako předchozí dávku.
		Pokud od poslední dávky uplynulo > 49 dní, začněte znovu step-up dávkování od 5 mg	

Poslední podaná dávka	Nežádoucí účinek a stupeň	Dávka pro opětovné zahájení léčby při další plánované dávce ^a	Další doporučení pro opětovné zahájení léčby ^b
	Stupeň 2: CRS, IRR nebo ICANS	Pokud od poslední dávky uplynulo ≤ 49 dní, podejte 200 mg	• V případě předchozího CRS nebo IRR zvažte při obnovení léčby snížení rychlosti infuze až o 50 % (celkem nejvýše 6 hodin). • V případě předchozího CRS nebo ICANS monitorujte po dobu 24 hodin
		Pokud od poslední dávky uplynulo > 49 dní, začněte znovu step-up dávkování od 5 mg	
	Stupeň 3: CRS, IRR nebo ICANS	Pokud od poslední dávky uplynulo ≤ 49 dní, podejte 25 mg	• V případě předchozího CRS nebo IRR při obnovení léčby snižte rychlost infuze až o 50 % (celkem nejvýše 6 hodin). • V případě předchozího CRS nebo ICANS hospitalizujte na dobu 24 hodin
		Pokud od poslední dávky uplynulo > 49 dní, začněte znovu step-up dávkování od 5 mg	
	Opakující se stupeň 3: CRS, IRR nebo ICANS	Léčbu trvale ukončete	Není k dispozici
	Stupeň 4: CRS, IRR nebo ICANS		
	AST/ALT > 5× ULN související s CRS stupně 2 nebo nižším	U hladin aminotransferáz, které mají tendenci návratu k výchozím hodnotám během 7 dnů, podejte 200 mg	• U CRS stupně 2 zvažte při obnovení léčby snížení rychlosti infuze až o 50 % (celkem nejvýše 6 hodin).
		U hladin aminotransferáz, které nemají tendenci návratu k výchozím hodnotám během 7 dnů a od poslední dávky uplynulo ≤ 49 dnů, podejte 25 mg	
		U hladin aminotransferáz, které nemají tendenci návratu k výchozím hodnotám během 7 dnů a od poslední dávky uplynulo > 49 dnů, začněte znovu step-up dávkování od 5 mg	
	Všechny ostatní nežádoucí účinky uvedené v tabulce 5	Pokud od poslední dávky uplynulo ≤ 49 dní, podejte 200 mg	• Podávejte stejnou rychlostí jako předchozí dávku
Pokud od poslední dávky uplynulo > 49 dní, začněte znovu step-up dávkování od 5 mg			

^a

Při opětovném zahájení léčby mají být dávky podávány nejméně po 5 dnech od předchozí podané dávky.

^b

Pokud byla rychlost infuze snížena a léčebná dávka je tolerována, lze při dalších infuzích rychlost infuze postupně zvyšovat na základě klinického úsudku (minimální délka 30 minut).

Zmeškané dávky

Pokud dojde ke zmeškání dávky z důvodu, který není uveden v tabulkách 3, 4 a 5, má být dávka podána co nejdříve podle tabulky 7.

Tabulka 7: Doporučení pro opětovné zahájení léčby přípravkem LYNOZYFIC po zmeškané dávce

Poslední podaná dávka	Čas od poslední podané dávky ^a	Opatření pro další dávku.
5 mg	≤ 14 dnů	Podejte 25 mg
	> 14 dnů	Začněte znovu step-up dávkování od 5 mg
25 mg	≤ 14 dnů	Podejte 200 mg
	> 14 dnů a ≤ 28 dnů	Začněte znovu step-up dávkování od 25 mg
	> 28 dnů	Začněte znovu step-up dávkování od 5 mg
200 mg	≤ 49 dnů	Podejte 200 mg
	> 49 dnů	Začněte znovu step-up dávkování od 5 mg
POZNÁMKA: Podejte léčivé přípravky k premedikaci podle tabulky 1.		
^a U pacientů, kteří vyžadují odložení dávky o více než 30 dní, zvažte při opětovném zahájení léčby přípravkem LYNOZYFIC poměr přínosů a rizik.		

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů se nedoporučuje úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou ($\text{CrCl} \geq 60$ až < 90 ml/min), středně těžkou ($\text{CrCl} \geq 30$ až < 60 ml/min) ani těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} \geq 15$ až < 30 ml/min) se nedoporučuje žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $> \text{ULN}$ až $1,5 \times \text{ULN}$ nebo AST $> \text{ULN}$) se nedoporučuje úprava dávky. Přípravek LYNOZYFIC nebyl hodnocen u pacientů se středně těžkou (celkový bilirubin $> 1,5$ až $3 \times \text{ULN}$, jakákoli hladina AST) nebo těžkou (celková hladina bilirubinu > 3 až $10 \times \text{ULN}$, jakákoli hladina AST) poruchou funkce jater. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nelze dát žádné doporučení ohledně dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Použití přípravku LYNOZYFIC u pediatrické populace k léčbě mnohočetného myelomu není relevantní.

Způsob podání

Přípravek LYNOZYFIC je určen pouze k intravenóznímu podání.

Přípravek LYNOZYFIC musí být podáván formou intravenózní infuze prostřednictvím vyhrazené infuzní linky. Doporučuje se použít polyethersulfonový (PES) filtr o velikosti 0,2 mikronu až 5 mikronů (viz bod 6.6).

- Léčebná step-up dávka 1, léčebná step-up dávka 2 a první plná léčebná dávka přípravku LYNOZYFIC se podávají ve formě 4hodinové infuze. Pokud je první plná léčebná dávka přípravku LYNOZYFIC tolerována, doba infuze může být zkrácena na 1 hodinu pro další plnou léčebnou dávku a následně na 30 minut pro všechny následující plné léčebné dávky.
- Doporučení pro infuzi po opětovném zahájení léčby kvůli nežádoucímu účinku naleznete v tabulce 6.
- Přípravek LYNOZYFIC se nesmí podávat jako intravenózní push (podání rychlým vstříknutím do žíly) nebo bolus.

Návod k ředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)

U pacientů dostávajících linvoseltamab byly hlášeny případy CRS (viz bod 4.8). CRS je stav, který může být závažný nebo život ohrožující.

Klinické známky a příznaky CRS zahrnovaly mimo jiné pyrexii, zimnici, hypoxii, tachykardii a hypotenzi.

Podejte premedikaci (viz tabulka 1) a zahajte léčbu podle step-up schématu (postupného zvyšování) dávky přípravku LYNOZYFIC (viz tabulka 2), aby se snížilo riziko CRS.

Během infuze a po ní mají být u všech pacientů sledovány známky a příznaky CRS. Všichni pacienti musí být poučeni, aby vyhledali okamžitou lékařskou pomoc, pokud se kdykoli objeví příznaky CRS.

Při první léčebné step-up dávce přípravku LYNOZYFIC musí být všichni pacienti poučeni, aby zůstali s pečovatelem v těsné blízkosti kvalifikovaného léčebného centra po dobu 24 hodin po ukončení infuze.

Při druhé léčebné step-up dávce a následujících dávkách musí být pacienti poučeni, aby zůstali s pečovatelem v těsné blízkosti kvalifikovaného léčebného centra po dobu 24 hodin po ukončení infuze:

- při druhé léčebné step-up dávce přípravku LYNOZYFIC, pokud se u pacienta při první léčebné step-up dávce vyskytl CRS
- při následující dávce, pokud se u pacienta při předchozí dávce vyskytl CRS stupně 2.

Pacienti, u kterých se kdykoli vyskytne první příhoda CRS stupně 3, mají být po obdržení další dávky hospitalizováni po dobu 24 hodin.

Při první známce CRS u pacientů je třeba okamžitě vyhodnotit, zda je nutná hospitalizace, pacienti mají být léčeni podle současných pokynů pro praxi a má jim být podávána podpůrná péče; přípravek LYNOZYFIC je třeba vysadit, dokud CRS nevymizí, a podle závažnosti se má upravit další dávka nebo trvale ukončit podávání přípravku LYNOZYFIC (viz tabulka 3).

Reakce spojená s infuzí (IRR)

IRR může být klinicky nerozlišitelná od projevů CRS. U IRR přerušete nebo zpomalte rychlost infuze nebo trvale ukončete podávání přípravku LYNOZYFIC podle závažnosti reakce (viz tabulka 5).

Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS)

U pacientů dostávajících linvoseltamab byly hlášeny případy ICANS (viz bod 4.8).

Klinické známky a příznaky ICANS mohou mimo jiné zahrnovat afázii, mozkový edém, zmatenost, snížený stupeň vědomí, dezorientaci, encefalopatii a epileptické záchvaty.

Během léčby mají být u pacientů sledovány známky a příznaky ICANS.

Při první léčebné step-up dávce přípravku LYNOZYFIC musí být všichni pacienti poučeni, aby zůstali s pečovatelem v těsné blízkosti kvalifikovaného léčebného centra po dobu 24 hodin po ukončení infuze.

Při druhé léčebné step-up dávce a následujících dávkách musí být pacienti poučeni, aby zůstali s pečovatelem v těsné blízkosti kvalifikovaného léčebného centra po dobu 24 hodin po ukončení infuze:

- při druhé léčebné step-up dávce přípravku LYNOZYFIC, pokud se u pacienta při první léčebné step-up dávce vyskytl ICANS,
- pro následující dávku, pokud se u pacienta při předchozí dávce vyskytl ICANS stupně 2.

Pacienti, u kterých se kdykoli vyskytne první příhoda ICANS stupně 3, mají být po obdržení další dávky hospitalizováni po dobu 24 hodin.

Při první známce ICANS mají být pacienti okamžitě vyhodnoceni; má být poskytnuta podpůrná léčba a má se zvážit další léčba podle současných pokynů pro praxi. Přípravek LYNOZYFIC je třeba vysadit, dokud ICANS nevymizí, a podle závažnosti se má upravit další dávka nebo trvale ukončit podávání přípravku LYNOZYFIC (viz tabulka 4). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali okamžitou lékařskou pomoc, pokud se kdykoli objeví známky nebo příznaky ICANS.

Vzhledem k možnosti ICANS jsou pacienti dostávající přípravek LYNOZYFIC ohroženi zmateností a depresí. Poučte pacienty, aby po dobu 24 hodin po dokončení každé z vyšších léčebných dávek neřídili ani neobsluhovali těžké nebo potenciálně nebezpečné stroje, což platí rovněž v případě nového nástupu jakýchkoli neurologických příznaků, dokud příznaky nevymizí (viz bod 4.7).

Infekce

U pacientů dostávajících linvoseltamab byly hlášeny případy závažných, život ohrožujících nebo fatálních infekcí. Během léčby přípravkem LYNOZYFIC se také vyskytla progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) (viz bod 4.8).

U pacientů s aktivní infekcí nemá být léčba zahájena. Před léčbou a během léčby přípravkem LYNOZYFIC je nutno pacienty sledovat s ohledem na známky a příznaky infekce a příslušně je léčit. U všech pacientů se podle místních předpisů zdravotnického zařízení doporučuje profylaktická léčba pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii* (PJP) a viry herpes simplex a zoster. Na základě místních předpisů zdravotnického zařízení je třeba podat profylaktické antimikrobiální látky a antivirotika, včetně profylaxe proti CMV. Vakcinace proti sezónní chřipce, covid-19, infekci *Haemophilus influenzae* a *Pneumococcus* má být podána všem pacientům podle místních předpisů zdravotnického zařízení.

Podle závažnosti infekce je třeba přípravek LYNOZYFIC vysadit nebo zvážit trvalé ukončení podávání přípravku LYNOZYFIC (viz tabulka 5).

Hypogamaglobulinemie

U pacientů léčených linvoseltamabem byla hlášena hypogamaglobulinemie (viz bod 4.8).

Před léčbou i během ní je nutno sledovat hladiny imunoglobulinů (Ig). Léčba subkutánními Ig nebo i.v. Ig může být zvážena, pokud hladiny IgG klesnou pod 400 mg/dl, a pacienti mají být léčeni podle místních předpisů zdravotnického zařízení, včetně opatření proti infekcím a antimikrobiální profylaxe.

Neutropenie

U pacientů dostávajících linvoseltamab byly hlášeny případy neutropenie a febrilní neutropenie (viz bod 4.8). Při zahájení léčby je nutno vyšetřit kompletní krevní obraz a je nutno tak činit pravidelně během ní. Má být poskytována podpůrná péče podle místních pokynů. U pacientů s neutropenií je třeba sledovat případné známky infekce. Podle závažnosti je třeba přípravek LYNOZYFIC vysadit (viz tabulka 5).

Vakcíny

Imunitní odpověď na vakcíny může být při užívání přípravku LYNOZYFIC snížena.

Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby přípravkem LYNOZYFIC nebo po ní nebyla hodnocena. Vakcinace živými virovými vakcínami se mají podávat alespoň 4 týdny před zahájením léčby nebo po zotavení imunity po léčbě.

Karta pacienta

Předepisující lékař musí s pacientem prodiskutovat rizika léčby přípravkem LYNOZYFIC. Pacientům má být předána karta pacienta a musí být poučeni, aby ji vždy nosili u sebe a ukázali ji všem zdravotnickým pracovníkům. Karta pacienta popisuje běžné známky a příznaky CRS a ICANS, poskytuje pokyny, kdy má pacient vyhledat okamžitou lékařskou pomoc, poskytuje pokyny pro sledování a obsahuje podrobné kontakty na předepisující lékaře.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje polysorbát 80, který může způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S přípravkem LYNOZYFIC nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí.

Přechodné zvýšení cytokinů může potlačit aktivity enzymu CYP450. Nejvyšší riziko lékové interakce je během step-up dávkovacího režimu a první plné dávky 200 mg u pacientů, kteří souběžně dostávají substráty CYP450. Sledujte toxicitu nebo koncentrace léčivých přípravků, které jsou substráty CYP, kde minimální změny koncentrace mohou vést k závažným nežádoucím účinkům (např. cyklosporin, fenytoin, sirolimus a warfarin).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

Před zahájením léčby přípravkem LYNOZYFIC je třeba ověřit těhotenský stav pacientek ve fertilním věku.

Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem LYNOZYFIC a ještě nejméně 5 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku LYNOZYFIC těhotným ženám nejsou k dispozici. S linvoseltamabem nebyly provedeny žádné studie reprodukční nebo vývojové toxicity na zvířatech. Linvoseltamab způsobuje aktivaci T-buněk a uvolnění cytokinů; aktivace imunity může narušit udržení těhotenství. Je známo, že lidský imunoglobulin G (IgG) prochází placentou; proto má linvoseltamab potenciál být přenesen z těhotné ženy na vyvíjející se plod. Podávání přípravku LYNOZYFIC se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Na základě mechanismu účinku může přípravek LYNOZYFIC způsobit poškození plodu, včetně lymfocytopenie B-buněk a plazmatických buněk, pokud je podáván těhotné pacientce.

Kojení

Nejsou k dispozici žádné informace týkající se přítomnosti linvoseltamabu v lidském mléce, účinků na kojené dítě nebo účinků na tvorbu mléka. Je známo, že lidský IgG může být vylučován do lidského mateřského mléka. Během léčby přípravkem LYNOZYFIC a nejméně 5 měsíců po poslední dávce je třeba přerušit kojení z důvodu možného rizika závažných nežádoucích účinků u kojeného dítěte.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku linvoseltamabu na fertilitu u člověka (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek LYNOZYFIC má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Vzhledem k možnosti ICANS jsou pacienti dostávající LYNOZYFIC vystaveni riziku zmatenosti a depresivního vědomí (viz bod 4.4). Pacienti musí být poučeni, aby po dobu 24 hodin po dokončení každé z léčebných step-up dávek a v případě nového nástupu jakýchkoli neurologických příznaků až do vymizení příznaků neřídili ani neobsluhovali těžké nebo potenciálně nebezpečné stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly muskuloskeletální bolest (52 %), syndrom z uvolnění cytokinů (46 %), neutropenie (43 %), kašel (42 %), průjem (39 %), anémie (38 %), únava (36 %), pneumonie (32 %) a infekce horních cest dýchacích (30 %).

Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 75 % pacientů, kteří dostávali přípravek LYNOZYFIC. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly syndrom z uvolnění cytokinů (27 %), pneumonie (13 %), covid-19 (7 %) a akutní poškození ledvin (5 %).

Trvalé vysazení přípravku LYNOZYFIC z důvodu nežádoucích účinků se vyskytlo u 19 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby byly pneumonie způsobená covid-19 (1,7 %), pneumonie způsobená *Pneumocystis jirovecii* (1,7 %) a pseudomonádová seps (1,7 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Popsaná bezpečnostní populace zahrnuje 117 pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří dostávali přípravek LYNOZYFIC v doporučené léčebné dávce pro step-up dávky a plnou léčebnou dávku (viz bod 5.1). Pokud není uvedeno jinak, frekvence nežádoucích účinků v tabulce 8 jsou založeny na frekvencích nežádoucích příhod ze všech příčin zjištěných u 117 pacientů v klinické studii vystavených linvoseltamabu během mediánu trvání 53 týdnů (rozmezí 1, 167).

Nežádoucí účinky pozorované během klinické studie jsou uvedeny níže podle klasifikace tříd orgánových systémů dle databáze MedDRA a podle frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány

následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí reakce uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 8: Nežádoucí účinky vyskytující se u pacientů s mnohočetným myelomem léčených přípravkem LYNOSYFIC

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinek	Kategorie frekvence (všechny stupně)	Jakýkoliv stupeň (%)	Stupeň 3 nebo 4 (%)
Infekce a infestace	Pneumonie ^a	Velmi časté	32	21
	Covid-19	Velmi časté	17	7
	Infekce horních cest dýchacích ^c	Velmi časté	30	2,6
	Infekce močových cest ^d	Velmi časté	19	8
	Sepse ^d	Časté	8	3,4
	Infekce cytomegalovirem ^e	Časté	4,2	2,6
	Progresivní multifokální leukoencefalopatie	Méně časté	0,9	0
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie	Velmi časté	43	42
	Trombocytopenie	Velmi časté	20	15
	Anémie	Velmi časté	38	31
	Lymfopenie	Velmi časté	12	11
	Febrilní neutropenie	Časté	7	7
Poruchy imunitního systému	Syndrom z uvolnění cytokinů	Velmi časté	46	0,9
	Hypogamaglobulinemie	Velmi časté	16	0,9
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu	Velmi časté	15	0,9
	Hyperurikemie	Velmi časté	10	1,7
	Hypofosfatemie	Velmi časté	14	0,9
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Velmi časté	13	0
Poruchy nervového systému	Encefalopatie (kromě ICANS) ^f	Velmi časté	16	3,4
	Muskuloskeletální bolest	Velmi časté	52	3,4
	Bolest	Velmi časté	22	1,7
	Motorická dysfunkce ⁱ	Velmi časté	18	1,7
	Bolest hlavy ^j	Velmi časté	23	0,9
	ICANS ^j	Časté	8	2,6
Cévní poruchy	Hypertenze	Velmi časté	10	4,3
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Velmi časté	42	0
	Dyspnoe	Velmi časté	23	0,9
	Nazální kongesce	Velmi časté	18	0

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinek	Kategorie frekvence (všechny stupně)	Jakýkoliv stupeň (%)	Stupeň 3 nebo 4 (%)
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté	39	1,7
	Zácpa	Velmi časté	18	0
	Nauzea	Velmi časté	23	0
	Zvracení	Velmi časté	20	0
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka ^k	Velmi časté	19	2,6
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Edém ^l	Velmi časté	21	0,9
	Pyrexie	Velmi časté	17	0
	Únava ^m	Velmi časté	36	0
	Zimnice	Velmi časté	10	0
Vyšetření	Zvýšení kreatininu v krvi	Velmi časté	12	0
	Snížení tělesné hmotnosti	Velmi časté	10	0
	Zvýšení aminotransferáz	Časté	9,4	2,6
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Reakce spojené s infuzí ⁿ	Časté	9	1,7
^a Pneumonie zahrnuje atypickou pneumonii, pneumonii způsobenou covid-19, hemofilovou infekci, chřipku, metapneumovirovou infekci, PJP, pneumonii, pneumonii způsobenou cytomegaloviry, mykotickou pneumonii, chřipkovou pneumonii a virovou pneumonii. ^b Infekce horních cest dýchacích zahrnuje akutní sinusitidu, bronchitidu, nazofaryngitidu, faryngitidu, infekci dýchacích cest, rinitidu, rinovirovou infekci, sinobronchitidu, sinusitidu, infekci horních cest dýchacích a virovou infekci horních cest dýchacích. ^c Infekce močových cest zahrnuje cystitidu, escherichiovou infekci močových cest, klebsielovou infekci močových cest, infekci močových cest, bakteriální infekci močových cest a enterokokovou infekci močových cest a stafylokokovou infekci močových cest. ^d Sepse zahrnuje sepsi, septický šok, pseudomonádovou sepsi, streptokokovou sepsi, escherichiovou sepsi a hemofilovou sepsi. ^e Infekce CMV zahrnuje reaktivaci cytomegalovirové infekce, cytomegalovirovou infekci a viremii způsobenou cytomegaloviry a nezahrnuje pneumonii způsobenou cytomegaloviry. ^f Encefalopatie zahrnuje agitovanost, amnézii, afázii, kognitivní poruchu, stav zmatenosti, delirium, snížený stupeň vědomí, encefalopatii, poruchu paměti, změny duševního stavu, změněnou náladu, somnolenci, toxickou encefalopatii a nezahrnuje ICANS. ^g Bolest zahrnuje bolest ucha, bolest v boku, bolest třísel, orofaryngeální bolest, bolest a bolest zubů. ^h Motorická dysfunkce zahrnuje dysartrii, dysfonii, poruchu chůze, svalové spazmy, svalovou slabost a tremor. ⁱ Bolest hlavy zahrnuje bolest hlavy a migrénu. ^j ICANS je založen na posouzených syndromech ICANS, které byly hlášeny s termíny ICANS, sníženým stupněm vědomí, encefalopatií a toxickou encefalopatií. ^k Vyrážka zahrnuje akneiformní dermatitidu, kontaktní dermatitidu, polékový kožní výsev, erytém, vyrážku, erytematózní vyrážku, makulopapulózní vyrážku, svědící vyrážku a varikózní dermatitidu. ^l Edém zahrnuje edém obličeje, edém rtů, lokalizovaný edém, edém a periferní edém. ^m Únava zahrnuje únavu, letargii a malátnost. ⁿ Reakce spojené s infuzí související s podáním i.v. Ig nejsou zahrnuty.				

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Syndrom z uvolnění cytokinů

CRS se vyskytl u 46 % pacientů, kteří dostávali přípravek LYNOZYFIC v doporučené dávce, přičemž CRS stupně 1 se vyskytl u 35 % pacientů, stupně 2 u 10 % a stupně 3 u 0,9 %. Třicet osm procent ze všech pacientů mělo CRS po léčebné step-up dávce 1; 8 % všech pacientů mělo počáteční příhodu CRS po následné dávce. U sedmnácti procent pacientů dostávajících léčebnou step-up dávku 2 se rozvinul CRS po léčebné step-up dávce 2, u 10 % pacientů se CRS rozvinul po první plné léčebné dávce přípravku LYNOZYFIC a u 3,6 % pacientů, kteří dostali druhou plnou léčebnou dávku, se rozvinul CRS po plné druhé léčebné dávce. Příklad CRS stupně 3 byl hlášen po první léčebné step-up dávce. U devíti pacientů došlo k CRS stupně 2 po podání buď po léčebné step-up dávce 1, nebo léčebné step-up dávce 2 a u tří pacientů došlo k CRS stupně 2 po léčebné dávce, která následovala po léčebné step-up dávce 2. Recidivující CRS se vyskytl u 20 % pacientů. CRS u všech pacientů vymizel a medián doby do nástupu CRS od konce infuze byl 11 hodin (rozmezí: -1,1 až 184) po poslední dávce s mediánem trvání 16 hodin (rozmezí: 1 až 96).

Klinické známky a příznaky CRS zahrnovaly mimo jiné pyrexii, zimnici, hypoxii, tachykardii a hypotenzi.

V klinické studii dostalo 19 % pacientů tocilizumab a 11 % dostalo kortikosteroidy k léčbě CRS.

Reakce spojené s infuzí

IRR může být klinicky nerozlišitelná od projevů CRS. U pacientů, kteří byli léčeni doporučeným dávkovacím step-up režimem a premedikací, byla míra IRR 9 %, včetně 4,3 % IRR stupně 2 a 1,7 % IRR stupně 3. Při podezření na IRR mají být pacienti léčeni podle doporučení v tabulce 5.

Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS)

Syndrom ICANS se vyskytl u 8 % pacientů, kteří dostávali LYNOZYFIC v doporučeném dávkovacím režimu, včetně příhod stupně 3 u 2,6 % pacientů. Většina pacientů zaznamenala ICANS po léčebné step-up dávce 1 (5 %). U 1,8 % pacientů došlo k počátečnímu výskytu ICANS po léčebné step-up dávce 2 a u 0,9 % pacientů se rozvinul první výskyt ICANS po následné plné léčebné dávce přípravku LYNOZYFIC. Recidivující ICANS se vyskytl u 0,9 % pacientů. ICANS vymizel u všech pacientů s výjimkou jednoho, který odvolal souhlas s následným sledováním. Medián doby do nástupu ICANS byl 1 den (rozmezí: 1 až 4) po poslední dávce s mediánem trvání 2 dny (rozmezí: 1 až 11). Nástup ICANS může být souběžný s CRS, po vymizení CRS nebo při absenci CRS. Všechny případy ICANS se vyskytly u pacientů souběžně s CRS nebo IRR nebo po jejich vymizení.

Infekce

Závažné infekce se vyskytly u 43 % pacientů, kteří dostávali přípravek LYNOZYFIC v doporučené dávce, přičemž infekce stupně 3 nebo 4 vyskytly ve 36 %. Infekce, které byly fatální během 30 dnů od poslední dávky, se vyskytly u 4 % pacientů. Závažné oportunní infekce se vyskytly u 6 % pacientů. U pacientů užívajících LYNOZYFIC se vyskytly dva případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), v obou případech byly fatální.

Neutropenie

U pacientů, kteří dostávali přípravek LYNOZYFIC v doporučené dávce v klinické studii, se neutropenie (včetně sníženého počtu neutrofilů) vyskytla u 43 % pacientů, včetně 42 % příhod stupně 3–4. Medián doby do nástupu neutropenie byl 73 dní (rozmezí: 0 až 421 dní). Sedmdesát čtyři procent pacientů s neutropenií dostalo léčbu pomocí G-CSF (*granulocyte colony stimulating factor*, faktor stimulující granulocytární kolonie). Febrilní neutropenie se vyskytla u 8 % pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování mají být pacienti pečlivě sledováni s ohledem na známky nebo příznaky nežádoucích účinků a má být zahájena vhodná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, monoklonální protilátky a konjugáty protilátka-léčivo, ATC kód: **dosud nepřidělen**

Mechanismus účinku

Linvoseltamab je lidská bispecifická protilátka na bázi IgG4, která se váže na diferenciační skupinu 3 (*cluster of differentiation 3*, CD3), antigen T-buněk asociovaný s komplexem receptorů pro T-buňky a antigen zrání B-buněk (*B-cell maturation antigen*, BCMA), který je exprimován na povrchu linie B-buněk maligního mnohočetného myelomu, stejně jako B-buněk a plazmatických buněk pozdního stádia. Souběžné zapojení obou ramen linvoseltamabu vede k vytvoření synapse mezi T-buňkou a buňkou exprimující BCMA, což vede k aktivaci T-buněk a tvorbě polyklonální cytotoxické T-buněčné odpovědi, což vede k přesměrované lýze cílových buněk, včetně buněk B-linie maligního mnohočetného myelomu. K tomuto účinku dochází bez ohledu na specifitu T-buněčného receptoru nebo spoléhání se na molekuly hlavního histokompatibilního komplexu (*major histocompatibility complex*, MHC) třídy I na povrchu antigen prezentujících buněk.

Farmakodynamické účinky

Přechodné zvýšení cirkulujících cytokinů (IL-2, IL-6 a IFN- γ) bylo primárně pozorováno během step-up režimu a první plné dávky 200 mg. Nejvyšší zvýšení cytokinů bylo obecně pozorováno 4 hodiny po každé infuzi a obecně se před další dávkou vrátilo na výchozí hodnotu. Po následných dávkách bylo pozorováno omezené uvolnění cytokinů (viz bod 4.4).

Imunogenita

Během léčby ve studii LINKER-MM1 (hodnocené během 30 měsíců) byla u pacientů léčených linvoseltamabem celková incidence protilátek proti linvoseltamabu vznikajících při léčbě 1,0 % (2/192). Nebyly pozorovány žádné důkazy o vlivu protilátek proti léku na farmakokinetiku nebo bezpečnost; údaje jsou však stále omezené.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost linvoseltamabu byla hodnocena u pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem v otevřené multicentrické studii fáze 1/2 s více kohortami: studie LINKER-MM1. Do studie byli zařazeni pacienti, kteří dříve podstoupili nejméně 3 předchozí terapie, včetně inhibitoru proteazomu (*proteasome inhibitor*, PI), imunomodulačního přípravku (*immunomodulatory agent*, IMiD) a protilátky anti-CD38.

Ze studie byli vyloučeni pacienti se známými mozkovými lézemi mnohočetného myelomu nebo meningeálním postižením, neurodegenerativním stavem v anamnéze, poruchami hybnosti s příčinou v CNS, anamnézou epileptického záchvatu během 12 měsíců před zařazením do studie, jakoukoli infekcí vyžadující hospitalizaci nebo i.v. antiinfektiva během 2 týdnů před prvním podáním hodnoceného přípravku, nekontrolovanou infekcí HIV nebo HBV, alogenní transplantací kmenových buněk v anamnéze nebo autologní transplantací kmenových buněk během 12 týdnů před zahájením hodnocené léčby, plazmocelulární leukemií, primární systémovou amyloidózou z lehkých řetězců, Waldenströmovou makroglobulinémií, syndromem POEMS (*polyradiculoneuropathy*), *organomegaly*, *endocrinopathy*, *clonal plasma cell disorder*, *skin changes*; polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, monoklonální gamapatie, kožní změny), a pacienti s výkonnostním skóre podle Východní skupiny pro spolupráci v onkologii (*Eastern Cooperative Oncology Group performance score*, ECOG PS) ≥ 2 . Byli vyloučeni pacienti předtím léčení bispecifickými protilátkami cílenými na BCMA, bispecifickými terapiemi zapojujícími T-buňky a T-buňkami BCMA CAR. Pacienti mohli dostat konjugát BCMA protilátky a léčiva.

Všichni pacienti v části studie fáze 1 i fáze 2 dostávali i.v. infuzi jednu 5mg dávku přípravku LYNOZYFIC pro step-up dávkovací režim během týdne 1 a 25 mg během týdne 2. Po step-up dávkách dostávali pacienti 200 mg přípravku LYNOZYFIC týdně po dobu 14 týdnů ve fázi 1 studie a 12 týdnů ve fázi 2 studie. Potom pacienti dostávali 200 mg jednou za dva týdny. Nejméně po 24 týdnech dostávali pacienti ve fázi 2, kteří dosáhli VGPR nebo vyšší, 200 mg přípravku LYNOZYFIC každé 4 týdny. Pacienti byli léčeni až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Pacienti ve studii mohli dostávat tocilizumab a kortikosteroidy k léčbě CRS.

Populace pro hodnocení účinnosti zahrnovala 12 pacientů z fáze 1 a 105 pacientů z fáze 2 studie, kteří dostávali doporučenou dávku přípravku LYNOZYFIC.

Medián věku byl 70 let (rozmezí: 37 až 91) s 26 % pacientů ve věku 75 let nebo starších; 55 % byli muži a 45 % ženy; 71 % byli běloši, 17 % byli černoši nebo Afroameričané a 9 % byli Asijci.

Prognostický systém mnohočetného myelomu (*International Staging System*, ISS) při vstupu do studie byl fáze I ve 42 %, fáze II v 35 % a fáze III v 18 %. U 39 % pacientů byla přítomna vysoce riziková cytogenetika (přítomnost del(17p), t(4;14) a t(14;16)). Šestnáct procent pacientů mělo extramedulární plasmocytomy a 21 % mělo paramedulární plasmocytomy. Dvacet procent pacientů mělo ≥ 60 % plazmatických buněk v kostní dřeni.

Medián počtu předchozích linií léčby byl 5 (rozmezí: 2 až 16); 97 % pacientů absolvovalo nejméně 3 předchozí linie léčby. Šedesát šest procent pacientů podstoupilo předchozí transplantaci kmenových buněk. Všichni pacienti podstoupili předchozí léčbu inhibitory proteazomu, imunomodulační látkou a monoklonální protilátkou proti CD38. Osmdesát dva procent pacientů bylo refrakterních na tři třídy léků (refrakterní na inhibitor proteazomu, imunomodulační látku a monoklonální protilátku anti-CD38). Devět procent pacientů bylo dříve léčeno konjugátem BCMA protilátky a léčiva. Osmdesát pět procent pacientů bylo refrakterních k poslední linii léčby.

Účinnost byla hodnocena na základě míry objektivní odpovědi (*objective response rate*, ORR) stanovené zaslepenou nezávislou hodnotící komisí (*independent review committee*, IRC) měřenou pomocí kritérií mezinárodní pracovní skupiny pro myelom (*International Myeloma Working Group*, IMWG). Sekundární cílové parametry zahrnovaly trvání odpovědi (*duration of response*, DOR) a míru negativního stavu minimální reziduální nemoci (*minimal residual disease*, MRD). Údaje jsou uvedeny v tabulce 9. Medián sledování (rozmezí) od počáteční dávky u respondérů byl 16 měsíců (2,5 až 38).

V části studie fáze 2 přešlo 97 % respondérů po nejméně 12 měsících na 4týdenní dávkování.

Medián doby do úplné odpovědi (*complete response*, CR) nebo lepší byl 8 měsíců (rozmezí: 2 až 14 měsíců).

Tabulka 9: Výsledky účinnosti pro LINKER-MM1

Cílové parametry účinnosti	LYNOZYFIC n = 117
Míra objektivní odpovědi (ORR) % (n) (95% IS)	71 % (83) (62; 79)
Úplná odpověď (CR) nebo lepší, % (n) (95% IS)	50 % (58) (40; 59)
Přísná úplná odpověď (sCR), % (n)	44 % (52)
Úplná odpověď (CR), % (n)	5 % (6)
Velmi dobrá částečná odpověď (VGPR), % (n)	14 % (16)
Částečná odpověď (PR), % (n)	8 % (9)
Trvání odpovědi (DOR) ^a	n = 83
Medián, měsíce (95% IS)	29 (19; NO)
Doba do první odpovědi (měsíce)	n = 83
Medián, měsíce (rozsah)	0,95 (0,5; 6)
Míra negativity MRD u pacientů, kteří dosáhli CR nebo sCR, % (n) [N = 58] ^b (95% IS)	41 % (24) (29; 55)
^a DOR byla definována jako doba od počátečního výskytu zdokumentované PR nebo CR do okamžiku, kdy se u pacienta vyskytne příhoda (zdokumentovaná progresse onemocnění nebo úmrtí z jakékoli příčiny, podle toho, co nastane dříve). ^b Negativita MRD byla definována jako podíl pacientů s CR nebo sCR, kteří mají negativní test MRD. Negativita MRD byla hodnocena sekvenčním testem nové generace (ClonoSEQ) na základě prahu 10 ⁻⁵ nebo stanovení Euroflow pomocí prahu 10 ⁻⁵ . IS = interval spolehlivosti; MRD = minimální reziduální nemoc, NO = nelze odhadnout	

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem LYNOZYFIC u všech podskupin pediatrické populace k léčbě mnohočetného myelomu (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika linvoseltamabu byla charakterizována u pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem v rozmezí dávek 1 mg až 800 mg po intravenózní infuzi. Hodnoty C_{max}, C_{trough} a AUC_τ linvoseltamabu na konci dávkovacího režimu jednou týdně, režimu každý druhý týden a v ustáleném stavu v dávkovacím režimu každé 4 týdny jsou uvedeny na úrovni dávky 200 mg v tabulce 10.

Tabulka 10: Geometrický průměr (CV %) modelových parametrů expozice doporučené dávky pro linvoseltamab

Období dávkování	C _{max} (mg/l)	C _{trough} (mg/l)	AUC τ ^a (mg*den/l)
Konec týdenní dávky 200 mg (týden 14)	124 (50,4)	61,8 (123)	592 (74,6)

Období dávkování	C _{max} (mg/l)	C _{trough} (mg/l)	AUC τ ^a (mg*den/l)
Konec dávky 200 mg každý druhý týden (týden 24)	97,9 (52,7)	30,2 (213)	727 (95,3)
Konec dávky 200 mg každé 4 týdny (týden 48)	64,8 (45,1)	6,3 (362)	574 (84,6)
^a AUCτ pro specifikovaný interval dávkování.			

Distribuce

Na základě populačního farmakokinetického modelu je odhadovaný geometrický průměr (CV %) distribučního objemu v ustáleném stavu (V_{dss}) linvoseltamabu 7,05 l (33,6 %).

Biotransformace

Očekává se, že linvoseltamab bude metabolizován katabolickými dráhami na malé peptidy.

Eliminace

Eliminace linvoseltamabu je zprostředkována dvěma paralelními procesy, lineárním, nesaturovatelným katabolickým procesem a nelineární, saturovatelnou dráhou zprostředkovanou cílovým místem.

Na základě populačního farmakokinetického modelu je čas do dosažení dolní meze stanovitelnosti (*lower limit of quantitation*; LLOQ) (0,078 mg/l) po poslední dávce 200 mg podávané týdně, každý druhý týden a každé 4 týdny uveden v tabulce 11.

Tabulka 11: Eliminace linvoseltamabu při doporučených dávkách

Období dávkování	Doba do dosažení LLOQ (0,078 mg/l) ^a (týdny)
200 mg týdně	20,1 [5,86; 40,3]
200 mg každý druhý týden	18,9 [5,43; 40,3]
200 mg každé 4 týdny	15,6 [5,15; 36,4]
^a Hodnoty jsou medián [5. a 95. percentil]	

Zvláštní populace

Výsledky populačních farmakokinetických analýz nenaznačují žádné klinicky významné rozdíly v expozici (jako je C_{trough}, AUC τ) linvoseltamabu na základě věku (37 až 91 let; n = 282), pohlaví a rasy [bílá (n = 205), asijská (N = 18) nebo černá (n = 44)].

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné formální studie s linvoseltamabem u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Výsledky populačních farmakokinetických analýz nenaznačují žádné klinicky významné rozdíly v expozici linvoseltamabu mezi pacienty s normální funkcí ledvin (n = 78; CrCl ≥ 90 ml/min) a s lehkou (n = 116; CrCl ≥ 60 až < 90 ml/min), středně těžkou (n = 76; CrCl ≥ 30 až < 60 ml/min) a těžkou (n = 11; CrCl ≥ 15 až < 30 ml/min) poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny žádné formální studie s linvoseltamabem u pacientů s poruchou funkce jater.

Výsledky populačních farmakokinetických analýz nenaznačují žádné klinicky významné rozdíly v expozici linvoseltamabu mezi pacienty s normální (n = 255) a lehkou poruchou funkce jater (n = 27; celkový bilirubin > ULN až 1,5násobek ULN nebo AST > ULN). Účinky středně těžké (celkový bilirubin > 1,5 až 3× ULN, jakákoli AST) a těžké poruchy funkce jater (celkový bilirubin > 3 až 10× ULN, jakákoli AST) na FK linvoseltamabu nejsou známy.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U linvoseltamabu nebyly provedeny žádné studie kancerogenity ani genotoxicity.

Nebyly provedeny žádné specifické studie hodnotící možné účinky linvoseltamabu na fertilitu.

Nebyly provedeny žádné studie vývojové toxicity u zvířat s linvoseltamabem. Je známo, že lidský IgG prochází placentou; proto má linvoseltamab potenciál k přenosu z matky na vyvíjející se plod. Na základě mechanismu účinku může linvoseltamab způsobit fetální lymfocytopenii B buněk a plazmatických buněk, která může být škodlivá pro plod, a přechodný CRS, který může být škodlivý pro udržení těhotenství.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Sacharóza
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

18 měsíců

Infuzní roztok

Zředěný roztok podejte ihned potom, co je připraven. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla pro zředěný infuzní roztok prokázána následovně:

- Až 8 hodin při pokojové teplotě (20 až 25 °C) od přípravy do zahájení infuze.
- Až 48 hodin v chladničce při teplotě 2 až 8 °C od přípravy do zahájení infuze.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Během uchovávání chraňte infuzní roztok před světlem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce při 2 °C až 8 °C.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5 mg koncentrát pro infuzní roztok

2,5 ml koncentráту v 5ml injekční lahvičce z čirého skla třídy 1 s šedou chlorbutylovou potaženou zátkou a 20mm hliníkovým těsnicím uzávěrem s bílým odtrhovacím tlačítkem.

Balení po jedné injekční lahvičce.

200 mg koncentrát pro infuzní roztok

10 ml koncentráту ve 20ml injekční lahvičce z čirého skla třídy 1 s šedou chlorbutylovou potaženou zátkou a 20mm hliníkovým těsnicím uzávěrem s modrým odtrhovacím tlačítkem.

Balení po jedné injekční lahvičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokyny k ředění

K přípravě přípravku LYNOZYFIC použijte aseptickou techniku. Každá injekční lahvička je určena pouze pro jednu dávku. Veškerou nepoužitou část, která zbyla v injekční lahvičce, zlikvidujte.

Injekční lahvičkou netřepejte.

Před podáním vizuálně zkontrolujte, zda nejsou přítomné částice nebo zda nedošlo ke změně barvy. Přípravek LYNOZYFIC je čirá až mírně opalizující, bezbarvá až světle žlutá kapalina, prakticky bez viditelných částic. Pokud je roztok zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje částice, injekční lahvičku zlikvidujte.

Natáhněte požadovanou dávku z injekční lahvičky přípravku LYNOZYFIC podle tabulky 12 a přeneste ji do intravenózního infuzního vaku s injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %). Přípravek LYNOZYFIC je kompatibilní s infuzními vaky z polyvinylchloridu (PVC) bez diethylhexylftalátu (bez DEHP), z polyolefinu (PO) nebo ethylvinylacetátu (EVA). Naředěný roztok promíchejte jemným převrácením. Roztok neprotřepávejte.

Tabulka 12: Objemy přípravku LYNOZYFIC pro přidání do infuzního vaku

Dávka přípravku LYNOZYFIC (mg)	Množství přípravku LYNOZYFIC v injekční lahvičce (mg)	Koncentrace v injekční lahvičce (mg/ml)	Požadovaný počet injekčních lahviček	Celkový objem přípravku LYNOZYFIC pro přípravu dávky (ml)	Injekce chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), infuzní vak USP (<i>United States Pharmacopeia</i> ; (Lékopis Spojených států) (PVC nebo PO) objem (ml)
5	5	2	1	2,5	50 nebo 100
25	5	2	5	12,5	50 nebo 100
200	200	20	1	10	50 nebo 100
Upravená dávka z důvodu nežádoucího účinku ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a Pokyny k tomu, kdy použít upravenou dávku, viz tabulky 3, 4 a 5.					

Podmínky uchovávání infuzního roztoku viz bod 6.3.

Po nařazení přípravku LYNOZYFIC podle pokynů jej podávejte následujícím způsobem:

- Připojte připravený intravenózní infuzní vak obsahující konečný roztok přípravku LYNOZYFIC k intravenózní hadičce vyrobené z PVC, z PVC s polyetylenovou (PE) vrstvou nebo z polyuretanu (PU). Doporučuje se použít polyethersulfonový (PES) filtr o velikosti 0,2 mikronu až 5 mikronů.
- Naplňte přípravek LYNOZYFIC až do konce intravenózní hadičky.
- Nemíchejte přípravek LYNOZYFIC s jinými léky ani nepodávejte jiné léky současně stejnou intravenózní hadičkou.
- Po dokončení infuze přípravku LYNOZYFIC propláchněte infuzní hadičku dostatečným objemem sterilního injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), aby se zajistilo podání celého obsahu infuzního vaku.
- Celková doba infuze zahrnuje i propláchnutí infuzní hadičky.

Likvidace

Všecký nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1917/001

EU/1/25/1917/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Regeneron Pharmaceuticals Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Spojené státy americké

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Irsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek LYNOZYFIC uveden na trh, měli všichni pacienti/pečovatelé, u nichž se očekává, že budou přípravek LYNOZYFIC používat, přístup ke kartě pacienta, která bude pacienty informovat a vysvětlí jim rizika syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) a syndromu neurotoxicity souvisejícího s imunitními efektorovými buňkami (ICANS). Karta pacienta také obsahuje varovnou zprávu pro zdravotnické pracovníky, kteří léčí pacienta, že pacient dostává přípravek LYNOZYFIC, což může způsobit CRS nebo ICANS.

Karta pacienta bude obsahovat následující klíčová sdělení:

- Popis klíčových známek a příznaků CRS a ICANS
- Pokyny pro pacienta, aby v případě výskytu známek a příznaků CRS anebo ICANS okamžitě vyhledal lékaře.
- Připomínku, že všichni pacienti musí být poučeni, že po první step-up dávce přípravku LYNOZYFIC se musí zdržovat s pečovatelem v těsné blízkosti kvalifikovaného léčebného centra po dobu 24 hodin po skončení infuze.
- Připomínku, že při druhé step-up dávce nebo jakýchkoli následných dávkách přípravku LYNOZYFIC, bude-li to považovat za nezbytné, ošetřující lékař oznámí pacientovi, že se musí zdržovat s pečovatelem v těsné blízkosti kvalifikovaného léčebného centra po dobu 24 hodin po skončení infuze.
- Kontaktní údaje předepisujícího lékaře

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14-a(4) nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Aby bylo možné dále charakterizovat trvání odpovědi a dlouhodobou bezpečnost u subjektů s mnohočetným myelomem, které podstoupily nejméně 3 předchozí terapie, včetně inhibitoru proteazomu, imunomodulační látky a protilátky anti-CD38, předloží držitel rozhodnutí o registraci závěrečnou zprávu o studii R5458-ONC-1826, otevřené studii první u lidí, fáze 1/2 s monoterapií linvoseltamabem u účastníků s RRMM.	Leden 2027
Pro potvrzení účinnosti a bezpečnosti linvoseltamabu indikovaného jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili nejméně 3 předchozí léčby, včetně inhibitoru proteazomu, imunomodulační látky a monoklonální protilátky anti-CD38, a při poslední léčbě prokázali progresi onemocnění; držitel rozhodnutí o registraci předloží výsledky studie R5458-ONC-2245, otevřené, randomizované aktivně kontrolované studie fáze 3 navržené k vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti monoterapie linvoseltamabem oproti elotuzumabu, pomalidomidu a dexamethasonu (EPd) u účastníků s RRMM, kteří podstoupili 1 až 4 předchozí linie léčby včetně inhibitoru proteazomu a lenalidomidu.	Červen 2027

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

LYNOZYFIC 5 mg koncentrát pro infuzní roztok
linvoseltamab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 5 mg linvoseltamabu ve 2,5 ml o koncentraci 2 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharóza, polysorbát 80, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
5 mg/2,5 ml
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednu dávku
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní infuze po naředění
Injekční lahvičkou netřepejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1917/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**OZNAČENÍ INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

LYNOZYFIC 5 mg koncentrát pro infuzní roztok
linvoseltamab
i.v. po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 mg/2,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

LYNOZYFIC 200 mg koncentrát pro infuzní roztok
linvoseltamab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 200 mg linvoseltamabu v 10 ml o koncentraci 20 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharóza, polysorbát 80, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
200 mg/10 ml
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednu dávku
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní infuze po naředění
Injekční lahvičkou netřepejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1917/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**OZNAČENÍ INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

LYNOZYFIC 200 mg koncentrát pro infuzní roztok
linvoseltamab
i.v. po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

200 mg/10 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

LYNOZYFIC 5 mg koncentrát pro infuzní roztok LYNOZYFIC 200 mg koncentrát pro infuzní roztok linvoseltamab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek LYNOZYFIC a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek LYNOZYFIC podán
3. Jak se přípravek LYNOZYFIC podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek LYNOZYFIC uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek LYNOZYFIC a k čemu se používá

LYNOZYFIC je přípravek k léčbě nádorového onemocnění, který obsahuje léčivou látku linvoseltamab.

Linvoseltamab se používá k léčbě dospělých s typem nádorového onemocnění kostní dřeně nazývaným mnohočetný myelom. Linvoseltamab se používá samostatně u pacientů, kteří dostali předtím alespoň tři další druhy léčby svého nádorového onemocnění, včetně imunomodulačního přípravku, inhibitoru proteazomu a protilátky proti CD38, a jejichž nádorové onemocnění se od poslední léčby zhoršilo.

Léčivá látka přípravku LYNOZYFIC, linvoseltamab, je bispecifická monoklonální protilátka. To je druh bílkoviny, která je navržena, aby rozpoznala a vážala se na dva cíle v těle: antigen zrání B buněk (anglická zkratka je BCMA) na povrchu nádorových buněk mnohočetného myelomu a CD3 na povrchu T buněk (buněk imunitního systému). Navázáním na tyto cílové bílkoviny linvoseltamab spojuje nádorové buňky a T buňky. Tím se aktivují T buňky, které pak ničí nádorové buňky mnohočetného myelomu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek LYNOZYFIC podán

Přípravek LYNOZYFIC nesmíte dostat, jestliže:

- jste alergický(á) na linvoseltamab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si nejste jistý(á), zda jste alergický(á), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude přípravek LYNOZYFIC podán.

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku LYNOZYFIC se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, pokud:

- jste v uplynulých 12 měsících měl(a) epileptický záchvat, protože přípravek LYNOZYFIC může způsobit neurologické nežádoucí účinky.

Vyšetření a kontroly

Než Vám bude podán přípravek LYNOZYFIC:

- Lékař Vám zkontroluje krev, zda se u Vás nevyskytují známky infekce. Pokud máte jakoukoli infekci, bude před zahájením léčby přípravkem LYNOZYFIC léčena.
- Lékař také zkontroluje, zda nejste těhotná nebo zda nekojíte (viz odstavec „Těhotenství a kojení“ v bodě 2).

Během léčby přípravkem LYNOZYFIC

Lékař Vás bude sledovat s ohledem na nežádoucí účinky. Lékař Vám bude pravidelně kontrolovat krevní obraz, protože počet krvinek a dalších krevních složek může klesat.

Dávejte pozor na závažné nežádoucí účinky

- Léčba přípravkem LYNOZYFIC může způsobit syndrom z uvolnění cytokinů (anglická zkratka je CRS). CRS je imunitní reakce, která může být závažná nebo život ohrožující. Ihned vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás objeví příznaky CRS, včetně: horečky, zimnice, obtížného dýchání, rychlého srdečního tepu nebo pocitů závratě nebo točení hlavy.
- Léčba přípravkem LYNOZYFIC může způsobit závažnou imunitní reakci nazývanou syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (anglická zkratka je ICANS). Kontaktujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás objeví příznaky ICANS, včetně: problémů s mluvením, psaním nebo porozuměním věcem, pocitu zmatenosti, nižší bdělosti nebo vědomí, pocitů dezorientace nebo epileptických záchvatů.

Vzhledem k možnosti vzniku ICANS při léčbě přípravkem LYNOZYFIC nesmíte po dobu 24 hodin po ukončení léčby první a druhou dávkou přípravku LYNOZYFIC řídit ani obsluhovat těžké stroje, nebo pokud máte během léčby přípravkem LYNOZYFIC jakékoli příznaky, jako je pocit únavy, závratě nebo zmatenost.

- Léčba přípravkem LYNOZYFIC může způsobit závažné, život ohrožující infekce, které mohou vést k úmrtí, včetně vzácné, ale závažné infekce mozku nazývané progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Kontaktujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás objeví příznaky infekce, včetně: horečky, zimnice, třesavky, únavy, kašle, dušnosti, zrychleného dýchání, zrychleného srdečního tepu, nemotornosti, slabosti, potíží s chůzí, změn vidění, ztráty paměti nebo problémů s mluvením či myšlením.
- Léčba přípravkem LYNOZYFIC může způsobit hypogamaglobulinemii, což je stav, kdy tělo neprodukuje dostatek imunoglobulinů (známých také jako protilátky), které jsou důležité při boji proti infekcím.
- Léčba přípravkem LYNOZYFIC může způsobit neutropenii (nízká hladina neutrofilů, což je druh bílých krvinek), která může zvýšit riziko infekce, a febrilní neutropenii (nízká hladina neutrofilů s horečkou).

Pokud se u Vás během léčby přípravkem LYNOZYFIC vyskytne kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, ihned informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru – více informací viz „Závažné nežádoucí účinky“ v bodě 4. Dostanete také kartu pacienta, která obsahuje informace o nežádoucích účincích CRS a ICANS, které se mohou při léčbě přípravkem LYNOZYFIC vyskytnout,

a o tom, jak je rozpoznat. Kartu pacienta musíte mít stále u sebe a ukázat ji každému zdravotnickému pracovníkovi, který Vás léčí.

Děti a dospívající

Nepodávejte přípravek LYNOZYFIC dětem ani dospívajícím do 18 let. Je to proto, že přípravek LYNOZYFIC nebyl v této věkové skupině studován.

Další léčivé přípravky a přípravek LYNOZYFIC

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Patří sem léky, které můžete dostat bez lékařského předpisu, a rostlinné přípravky.

Promluvte si se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude podán přípravek LYNOZYFIC, pokud jste nedávno podstoupil(a) očkování nebo se chystáte očkování podstoupit.

Živé vakcíny můžete obdržet více než čtyři týdny před první dávkou přípravku LYNOZYFIC a nejméně měsíc po ukončení léčby přípravkem LYNOZYFIC. Lékař zkontroluje, zda můžete obdržet živou vakcínu po ukončení léčby.

Těhotenství a kojení

Není známo, zda přípravek LYNOZYFIC ovlivňuje nenarozené dítě nebo zda přechází do mateřského mléka. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru. Lékař Vám může také provést těhotenský test, než Vám podá přípravek LYNOZYFIC.

Antikoncepce

Pokud byste mohla otěhotnět, musíte během léčby a po dobu nejméně 5 měsíců po ukončení léčby přípravkem LYNOZYFIC používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Přípravek LYNOZYFIC se nedoporučuje během těhotenství ani ženám, které mohou otěhotnět a nepoužívají antikoncepci. Tento přípravek může poškodit nenarozené dítě, pokud se používá během těhotenství. Pokud během léčby tímto přípravkem otěhotníte, informujte ihned svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Kojení

Během léčby a nejméně 5 měsíců po poslední léčbě přípravkem LYNOZYFIC nekojte. Je to proto, že není známo, zda přípravek LYNOZYFIC přechází do mateřského mléka a zda může ovlivnit dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek LYNOZYFIC má velký vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Neřid'te, nepoužívejte nástroje, neobsluhujte těžké stroje ani nedělejte věci, které by pro Vás mohly představovat nebezpečí:

- po dobu 24 hodin po podání první a druhé dávky přípravku LYNOZYFIC, nebo
- pokud se u Vás kdykoli během léčby přípravkem LYNOZYFIC objeví nové příznaky, jako jsou závratě nebo zmatenost (viz „Možné nežádoucí účinky“ v bodě 2), nebo
- pokud Vám lékař řekne, abyste to nedělal(a).

Přípravek LYNOZYFIC obsahuje polysorbát 80:

Injekční lahvička s 5 mg linvoseltamabu obsahuje 2,5 mg polysorbátu 80 v jedné 2,5ml injekční lahvičce, což odpovídá 1 mg/ml.

Injekční lahvička s 200 mg linvoseltamabu obsahuje 10 mg polysorbátu 80 v jedné 10ml injekční lahvičce, což odpovídá 1 mg/ml.

Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Sdělte svému lékaři, pokud víte, že máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek LYNOZYFIC podává

Přípravek LYNOZYFIC Vám bude podáván pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou mnohočetného myelomu. Dodržujte rozpis léčby, který Vám vysvětlil lékař. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Když se podává přípravek LYNOZYFIC

Tento léčivý přípravek se nejprve podává v nižších dávkách, tzv. léčebných step-up dávkách (postupně se zvyšujících), a teprve poté se podávají plné léčebné dávky.

- V týdnů 1, den 1, dostanete první léčebnou step-up dávku 5 mg.
- V týdnů 2, den 1, dostanete druhou léčebnou step-up dávku 25 mg.
- V týdnů 3, den 1, dostanete první plnou léčebnou dávku 200 mg.

Poté budete dostávat plné léčebné dávky 200 mg:

- jednou týdně celkem 10 dávek (týden 4 až 13).
- a poté každý druhý týden (týden 14 až 24).

Pokud po nejméně 17 léčebných dávkách budete mít z přípravku LYNOZYFIC i nadále prospěch, může lékař rozhodnout, že bude v podávání plných léčebných dávek pokračovat:

- každé 2 týdny nebo
- každé 4 týdny (pokud bude Vaše odpověď na léčbu velmi dobrá)

Lékař může v léčbě pokračovat tak dlouho, dokud budete na přípravek LYNOZYFIC odpovídat nebo dokud nebudou nežádoucí účinky příliš závažné. Pokud se u Vás vyskytnou určité nežádoucí účinky, může Vám lékař upravit dávku nebo dobu, kdy budete přípravek LYNOZYFIC dostávat.

Jak se přípravek LYNOZYFIC podává a jak je monitorován

Přípravek LYNOZYFIC se podává do žíly jako kapačka (intravenózní infuze). Lékař Vám upraví dobu potřebnou pro infuzi v závislosti na tom, jak budete na léčbu reagovat.

- Léčebná step-up dávka 1, léčebná step-up dávka 2 a první plná léčebná dávka budou podávány po dobu 4 hodin.
- Během podávání a po dobu 24 hodin po první infuzi budete sledován(a) kvůli možným nežádoucím účinkům.
 - Cílem je sledovat jakékoli známky nebo příznaky CRS, reakce spojené s infuzí nebo ICANS (viz část „Dávejte pozor na závažné nežádoucí účinky“ v bodě 2).
- Pokud jste měl(a) po první dávce CRS, ICANS nebo jakékoli jiné středně těžké nebo těžké nežádoucí účinky, musíte být po druhé dávce sledován(a) po dobu 24 hodin.
- Musíte si naplánovat, že během 24hodinového období sledování zůstanete s nějakou osobou, která o Vás bude pečovat, v blízkosti místa, kde jste podstoupil(a) léčbu.
- Pokud se u Vás po léčebných step-up dávkách a první plné léčebné dávce neobjeví žádné nežádoucí účinky, může Vám lékař podat další infuzi po dobu 1 hodiny. Pokud budete přípravek tolerovat, může Vám lékař podávat další infuze po dobu 30 minut.

Další léčivé přípravky podávané před léčbou přípravkem LYNOZYFIC

Před každou z prvních čtyř dávek přípravku LYNOZYFIC Vám budou podány další léky. Ty pomáhají snižovat pravděpodobnost nežádoucích účinků, jako je syndrom z uvolnění cytokinů nebo reakce spojená s infuzí. Mohou zahrnovat léky ke snížení rizika:

- alergické reakce (antihistaminika)
- zánětu (kortikosteroidy)
- horečky (například paracetamol)

Tyto přípravky Vám také mohou být podávány před pozdějšími dávkami přípravku LYNOZYFIC na základě nežádoucích účinků, které se u Vás vyskytnou.

Je možné, že budete také dostávat další léky, aby se snížila pravděpodobnost, že dostanete infekci, a/nebo na základě jakýchkoli nežádoucích účinků, které se u Vás vyskytnou, nebo na základě Vaší anamnézy.

Jestliže jste dostal(a) více přípravku LYNOZYFIC, než jste měl(a)

Tento přípravek Vám podá lékař nebo zdravotní sestra a není pravděpodobné, že byste ho dostal(a) příliš mnoho. V případě, že Vám bude podáno příliš mnoho přípravku (dojde k předávkování), lékař Vás zkontroluje s ohledem na nežádoucí účinky.

Jestliže jste zapomněl(a) na návštěvu s podáním přípravku LYNOZYFIC

Je velmi důležité chodit na všechny návštěvy. Pokud návštěvu zmeškáte, domluvte si novou co nejdříve.

Jestliže jste přestal(a) dostávat přípravek LYNOZYFIC

Nepřerušujte léčbu přípravkem LYNOZYFIC, pokud jste se o tom neporadil(a) se svým lékařem, protože přerušení léčby může Váš stav zhoršit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Ihned vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, které mohou být závažné a mohou ve vzácných případech vést k úmrtí, pokud se správně a včas nebudou léčit.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- syndrom z uvolnění cytokinů – což může zahrnovat horečku, závratě nebo točení hlavy, zimnici, ztížené dýchání nebo rychlý srdeční tep
- infekce plic (zápal plic) s příznaky, jako je například kašel, horečka, ztížené dýchání nebo bolest na hrudi
- infekce covid-19 s příznaky, jako je například horečka, zimnice, kašel, ztížené dýchání, bolest v krku, únava nebo ztráta chuti nebo čichu
- infekce močových cest s příznaky, jako je například horečka, zimnice, bolest nebo pocit pálení při močení, zvýšené nutkání močit nebo bolest zad
- nízké hladiny protilátek zvaných imunoglobuliny v krvi (hypogamaglobulinemie), což může zvýšit pravděpodobnost infekcí
- nízká hladina určitého typu leukocytů (neutropenie), což může zvýšit pravděpodobnost infekce – ukáže se v krevních testech

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- reakce spojená s infuzí, což může zahrnovat horečku, závratě nebo točení hlavy, zimnici, ztížené dýchání nebo rychlý srdeční tep
- známky závažné imunitní reakce nazývané syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými (ICANS) – mezi její známky patří:
 - potíže s mluvením, psaním nebo porozuměním věcem
 - pocit zmatenosti nebo nižší bdělosti či vědomí
 - pocit dezorientace
 - epileptické záchvaty
- nízký počet určitého typu bílých krvinek s horečkou (febrilní neutropenie)

- závažná infekce v celém těle (sepsa)
- infekce CMV (může způsobit závažné infekce krve a tkání)

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Příznaky PML mohou zahrnovat nemotornost, slabost, potíže s chůzí, změny vidění, ztrátu paměti nebo potíže s mluvením či myšlením.

Pokud zaznamenáte kterýkoli z výše uvedených závažných nežádoucích účinků, ihned to sdělte svému lékaři.

Další nežádoucí účinky

Další nežádoucí účinky jsou uvedeny níže. Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás kterýkoli z těchto nežádoucích účinků vyskytne.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- infikovaný nos, vedlejší nosní dutiny nebo hrdlo (infekce horních cest dýchacích)
- nízká hladina krevních destiček (trombocytopenie), která může zvýšit pravděpodobnost vzniku modřin nebo krvácení
- nízká hladina červených krvinek (anémie)
- nízký počet bílých krvinek (lymfopenie)
- snížená chuť k jídlu
- zvýšené hladiny kyseliny močové v krvi
- nízké hladiny fosfátu (hypofosfatemie)
- potíže se spánkem (nespavost)
- změna funkce mozku (encefalopatie)
- bolest svalů
- bolest
- svalová slabost nebo změny svalového pohybu
- bolest hlavy
- vysoký krevní tlak (hypertenze)
- kašel
- dušnost
- překrvení nosní sliznice (ucpaný nos)
- průjem
- zácpa
- pocit na zvracení
- zvracení
- vyrážka
- otok rukou, kotníků nebo chodidel (edém)
- horečka
- pocit velké únavy (vyčerpání)
- zimnice
- zvýšené hladiny kreatininu v krvi
- snížení tělesné hmotnosti

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- zvýšená hladina jaterních enzymů aminotransferáz v krvi

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek LYNOZYFIC uchovávat

Přípravek LYNOZYFIC bude lékař uchovávat v nemocnici nebo na klinice.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřená injekční lahvička

- Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).
- Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Infuzní roztok

Zředěný roztok podejte ihned potom, co je připraven. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla pro zředěný infuzní roztok prokázána následovně:

- Až 8 hodin při pokojové teplotě (20 až 25 °C) od přípravy do zahájení infuze.
- Až 48 hodin v chladničce při teplotě 2 až 8 °C od přípravy do zahájení infuze.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Během uchovávání chraňte infuzní roztok před světlem.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek lékař řádně zlikviduje. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Léčivou látkou je linvoseltamab.

- Jedna injekční lahvička obsahuje 5 mg linvoseltamabu ve 2,5 ml (2 mg/ml).
 - Jedna injekční lahvička obsahuje 200 mg linvoseltamabu v 10 ml (20 mg/ml).
- Dalšími složkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharóza, polysorbát 80 a voda pro injekci (viz „Přípravek LYNOZYFIC obsahuje polysorbát 80“ v bodu 2).

Jak přípravek LYNOZYFIC vypadá a co obsahuje toto balení

Koncentrát pro infuzní roztok LYNOZYFIC se dodává jako čirá až mírně opalizující, bezbarvá až světle žlutá kapalina, prakticky bez viditelných částic, ve skleněné injekční lahvičce.

Přípravek LYNOZYFIC se dodává ve dvou silách (5 mg a 200 mg). Balení přípravku LYNOZYFIC obsahuje jednu injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Irsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Je třeba brát v úvahu postupy pro správné zacházení s protinádorovými léčivými přípravky a jejich likvidaci.

Pokyny k ředění

K přípravě přípravku LYNOZYFIC použijte aseptickou techniku. Každá injekční lahvička je určena pouze pro jednu dávku. Veškerou nepoužitou část, která zbyla v injekční lahvičce, zlikvidujte.

Injekční lahvičkou netřepejte.

Před podáním vizuálně zkontrolujte, zda nejsou přítomné částice nebo zda nedošlo ke změně barvy. Přípravek LYNOZYFIC je čirá až mírně opalizující, bezbarvá až světle žlutá kapalina, prakticky bez viditelných částic. Pokud je roztok zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje částice, injekční lahvičku zlikvidujte.

Natáhněte požadovanou dávku z injekční lahvičky přípravku LYNOZYFIC podle tabulky 1 a přeneste ji do intravenózního infuzního vaku s injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %). Přípravek LYNOZYFIC je kompatibilní s infuzními vaky z polyvinylchloridu (PVC) bez diethylhexylftalátu (bez DEHP [*non-di-ethylhexylphthalate*]), z polyolefinu (PO) nebo ethylvinylacetátu (EVA). Naředěný roztok promíchejte jemným převrácením. Roztok neprotřepávejte.

Tabulka 1: Objemy přípravku LYNOZYFIC pro přidání do infuzního vaku

Dávka přípravku LYNOZYFIC (mg)	Množství přípravku LYNOZYFIC v injekční lahvičce (mg)	Koncentrace v injekční lahvičce (mg/ml)	Požadovaný počet injekčních lahviček	Celkový objem přípravku LYNOZYFIC pro přípravu dávky (ml)	Injekce chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), infuzní vak USP (<i>United States Pharmacopeia</i> ; Lékopis Spojených států) (PVC nebo PO) objem (ml)
5	5	2	1	2,5	50 nebo 100
25	5	2	5	12,5	50 nebo 100
200	200	20	1	10	50 nebo 100
Upravená dávka z důvodu nežádoucího účinku ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a Pokyny k tomu, kdy použít upravenou dávku, naleznete v tabulce 3, tabulce 4 a tabulce 5 SmPC.					

Po nařazení přípravku LYNOZYFIC podle pokynů jej podávejte následujícím způsobem:

- Připojte připravený intravenózní infuzní vak obsahující konečný roztok přípravku LYNOZYFIC k intravenózní hadičce vyrobené z PVC, z PVC s polyetylenovou (PE) vrstvou nebo z polyuretanu (PU). Doporučuje se použít polyethersulfonový (PES) filtr o velikosti 0,2 mikronu až 5 mikronů.
- Naplňte přípravek LYNOZYFIC až do konce intravenózní hadičky.
- Nemíchejte přípravek LYNOZYFIC s jinými léky ani nepodávejte jiné léky současně stejnou intravenózní hadičkou.
- Po dokončení infuze přípravku LYNOZYFIC propláchněte infuzní hadičku dostatečným objemem sterilního injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), aby se zajistilo podání celého obsahu infuzního vaku.
- Celková doba infuze zahrnuje propláchnutí infuzní hadičky.

Zředěný roztok podejte ihned potom, co je připraven. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla pro zředěný infuzní roztok prokázána následovně:

- Až 8 hodin při pokojové teplotě (20 až 25 °C) od přípravy do zahájení infuze.
- Až 48 hodin v chladničce při teplotě 2 až 8 °C od přípravy do zahájení infuze.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Během uchovávání chraňte infuzní roztok před světlem.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

PŘÍLOHA IV

ZÁVĚRY O UDĚLENÍ PODMÍNEČNÉ REGISTRACE PŘÍPRAVKU

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Podmínečná registrace přípravku**

Výbor CHMP posoudil žádost a je toho názoru, že poměr přínosů a rizik je příznivý, a proto doporučuje, aby přípravku byla udělena podmíněčná registrace, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.