

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

LYNOZYFIC 5 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
LYNOZYFIC 200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

LYNOZYFIC 5 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 5 mg linvoseltamab i 2,5 ml ved en koncentration på 2 mg/ml.

LYNOZYFIC 200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 200 mg linvoseltamab i 10 ml ved en koncentration på 20 mg/ml.

Livoseltamab er et rekombinant, humant immunglobulin (Ig)G4-baseret bispecifikt antistof produceret af rekombinant DNA-teknologi i kinesisk hamsters ovarie (CHO) cellesuspensionskultur.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

5 mg hætteglasset med linvoseltamab indeholder 2,5 mg polysorbat 80 i hvert 2,5 ml hætteglas, hvilket svarer til 1 mg/ml.

200 mg hætteglasset med linvoseltamab indeholder 10 mg polysorbat 80 i hvert 10 ml hætteglas, hvilket svarer til 1 mg/ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Klar til let opaliserende, farveløs til svagt gul væske, som i alt væsentligt er fri for synlige partikler, med en pH på 6,0 og osmolaritet på ca. 358 mmol/l (2 mg/ml) og ca. 372 mmol/l (20 mg/ml).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

LYNOZYFIC er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, som har fået mindst tre tidligere behandlinger, herunder en proteasomhæmmer, et immunmodulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistof og har udviklet sygdomsprogression ved den sidste behandling.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal påbegyndes og overvåges af læger med erfaring i behandling af myelomatose.

LYNOZYFIC skal administreres af sundhedspersonale med øjeblikkelig adgang til nødudstyr og passende medicinsk støtte til håndtering af alvorlige reaktioner, såsom cytokin-release-syndrom (CRS), infusionsrelaterede reaktioner (IRR) eller immuneffektorcelleassocieret neurotoksicitetssyndrom (ICANS), hvis de forekommer (se pkt. 4.4).

Før behandlingen påbegyndes, skal der udføres en komplet blodtælling. Enhver aktiv infektion bør udelukkes (se pkt. 4.4). Graviditet hos kvinder i den fødedygtige alder bør også udelukkes (se pkt. 4.6).

Dosering

Forbehandlingssterapi

Forbehandlingslægemidler i tabel 1 skal administreres for at reducere risikoen for CRS og/eller IRR (se pkt. 4.4 og 4.8). Forbehandlingslægemidler skal administreres, indtil to fulde doser tolereres uden CRS og/eller IRR.

Tabel 1: Forbehandlingslægemidler

Dosis	Forbehandlingslægemidler	Administration i forhold til LYNOZYFIK-infusion
Optrapning af dosering (inklusive den 1. dosis på 200 mg)	40 mg dexamethason IV	1 til 3 timer før infusion
	Antihistamin (f.eks. diphenhydramin 25 mg oralt eller intravenøst)	30 til 60 minutter før infusion
	Paracetamol (f.eks. 500 til 1000 mg oralt)	30 til 60 minutter før infusion
2. dosis på 200 mg	Dexamethason	1 til 3 timer før infusion
	40 mg dexamethason intravenøst hos patienter, som oplevede CRS og/eller IRR med tidligere infusion	
	10 mg dexamethason intravenøst hos patienter, som ikke oplevede CRS og/eller IRR med tidligere infusion	
	Antihistamin (f.eks. diphenhydramin 25 mg oralt eller intravenøst)	30 til 60 minutter før infusion
	Paracetamol (f.eks. 500 til 1000 mg oralt)	30 til 60 minutter før infusion
Efterfølgende doser på 200 mg	- Hvis patienten oplevede CRS og/eller IRR med den tidligere infusion, gentages forbehandlingslægemidler som beskrevet ovenfor for den anden 200 mg dosis. - Når 200 mg dosis tolereres uden CRS og/eller IRR: - Hvis patienten modtog 40 mg dexamethason IV med den tidligere infusion, nedtrappes til 10 mg dexamethason IV og fortsættes med andre forbehandlingslægemidler som beskrevet ovenfor, indtil behandlingsdosis tolereres uden CRS og/eller IRR. - Hvis patienten modtog 10 mg dexamethason IV med den tidligere infusion, seponeres alle forbehandlingslægemidler.	

Profylaktisk behandling

Profylaktisk behandling i henhold til lokale, institutionelle retningslinjer for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP) og herpes simplex og zoster-virus anbefales for alle patienter. Profylaktiske antimikrobielle stoffer og antivirale stoffer, herunder profylakse mod cytomegalovirusinfektion (CMV-infektion), bør overvejes på grundlag af lokale institutionelle retningslinjer (se pkt. 4.4).

Anbefalet dosering

De anbefalede step-up-behandlingsdoser, fuld behandlingsdosis og behandlingshyppighed er vist i tabel 2. Hver dosis bør kun administreres, hvis den tidligere dosis tolereres. Se tabel 3, tabel 4 og tabel 5 for doser, der ikke tolereres.

Alle patienter skal monitoreres for tegn og symptomer på potentielle CRS, IRR og ICANS under administration og i 24 timer efter afslutningen af infusionen af den første *step-up*-behandlingsdosis. Patienterne skal instrueres i at forblive med en omsorgsgiver tæt på det kvalificerede behandlingscenter i 24 timer efter den første step-up-behandlingsdosis (se pkt. 4.4).

Patienter, som har oplevet CRS, IRR, en neurologisk bivirkning eller en bivirkning af en grad ≥ 2 ved administration af den første *step-up*-behandlingsdosis, skal monitoreres under administration og i 24 timer efter administrationen af den anden step-up-behandlingsdosis, og skal instrueres i at forblive med en omsorgsgiver tæt på det kvalificerede behandlingscenter i 24 timer (se pkt. 4.4).

Tabel 2: Anbefalet dosering

Doseringsplan	Dag ^a	LYNOZYFIC-dosis	
Step-up-doseringsplan	Uge 1 dag 1	Step-up-behandlingsdosis 1	5 mg
	Uge 2 dag 1	Step-up-behandlingsdosis 2	25 mg
	Uge 3 dag 1	Første fulde behandlingsdosis	200 mg
Ugentlig doseringsplan	Uge 4 til uge 13 for 10 behandlingsdoser	Fulde behandlingsdoser	200 mg
Doseringsplan hver 2. uge	Uge 14 og hver 2. uge derefter	Fulde behandlingsdoser	200 mg
Patienter, som har modtaget mindst 17 doser på 200 mg og har bekræftet meget god, delvis respons (VGPR) eller bedre i henhold til kriterierne fra den internationale myelom-arbejds-gruppe (IMWG) ved eller efter uge 24^b			
Doseringsplan hver 4. uge	I uge 24 eller senere og hver 4. uge derefter	Behandlingsdoser	200 mg
^a Ugentlige doser skal være med mindst 5 dages mellemrum. ^b Patienter, som ikke har opnået VGPR eller bedre i uge 24, skal fortsætte med at modtage LYNOZYFIC hver 2. uge			

Behandlingsvarighed

Behandlingen bør fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Håndtering af bivirkninger

Tabel 3 beskriver behandlingen af CRS. Tabel 4 beskriver behandlingen af ICANS. Tabel 5 beskriver behandlingen af andre bivirkninger.

Cytokin-release-syndrom

Identificer CRS baseret på klinisk præsentation (se pkt. 4.4). Evaluer, og behandl andre årsager til feber, hypoksi og hypotension. Hvis der er mistanke om CRS, skal LYNOZYFIC seponeres, indtil CRS opklares. CRS skal håndteres i henhold til anbefalingerne i tabel 3 og i henhold til aktuelle retningslinjer for praksis. Der skal gives støttende behandling for CRS, hvilket kan omfatte intensiv behandling for svær eller livstruende CRS.

Tabel 3: Anbefalinger til behandling af cytokin-release-syndrom

Grad^a	Forekommende symptomer	Anbefalinger
Grad 1	Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$	• Seponér behandlingen, indtil CRS forsvinder. • Yd støttende pleje, som kan omfatte intensiv behandling. • Overvej anticytokinbehandling^c og/eller kortikosteroider^d. • Se tabel 6 ved genstart af behandling.
Grad 2	Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ med: Hypotension reagerer på væsker og kræver ikke vasopressorer og/eller hypoxi, der kræver ilttilførsel ved lavt flow ^a via næsekateter eller blow-by-teknik	• Seponér behandlingen, indtil CRS forsvinder. • Yd støttende pleje, som kan omfatte intensiv behandling. • Hvis symptomerne ikke forbedres inden for 4 timer, skal der gives anticytokinbehandling^c. • Hos patienter med organotoksiciteter administreres kortikosteroider^d. • Se tabel 6 ved genstart af behandling.
Grad 3	Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ med: Hypotension, der kræver en vasopressor (med eller uden vasopressin) og/eller hypoxi, der kræver ilttilførsel ved højt flow ^c via næsekateter, ansigtsmaske, ikke-genåndningsmaske eller Venturi-maske.	• Seponér behandlingen, indtil CRS forsvinder. • Yde støttende behandling, som kan omfatte intensiv behandling, herunder anticytokinbehandling^c og kortikosteroider^d. • Se tabel 6 ved genstart af behandling. • Seponer behandlingen permanent, hvis grad 3 CRS vender tilbage med efterfølgende infusioner.
Grad 4	Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ med: Hypotension, der kræver flere vasopressorer (undtagen vasopressin) og/eller hypoksi, der kræver ilt ved positivt tryk (f.eks. kontinuerligt positivt luftvejstryk (CPAP), totins positivt luftvejstryk (BiPAP), intubation og mekanisk ventilation).	• Seponer behandlingen permanent. • CRS skal håndteres i henhold til anbefalingerne i grad 3.
Andet	AST/ALT $> 5 \times \text{ULN}$ forbundet med CRS grad 3 eller mindre	• Seponér behandling, indtil CRS opklares, og AST/ALT er $< 3 \times \text{ULN}$, hvis baseline var normal eller 1,5 til $3 \times$ baseline, hvis baseline var unormal.

Grad ^a	Forekommende symptomer	Anbefalinger
		• Yd støttende pleje, som kan omfatte intensiv behandling, og monitorér. • Se tabel 6 ved genstart af behandling.
^a	Baseret på Lee-kriterier for klassificering af CRS (Lee et al., 2019).	
^b	Tilskrevet CRS. Feber er muligvis ikke altid til stede samtidig med hypotension eller hypoksi, da det kan være maskeret af interventioner, såsom steroider, antipyretika eller anticytokinbehandling.	
^c	8 mg/kg tocilizumab, administreret over 1 time må ikke overstige 800 mg, kan overvejes.	
^d	F.eks. 20 mg dexamethason pr. dag i opdelt doser eller tilsvarende.	
^e	Ilttilførsel ved lavt flow defineres som ilt tilført ved < 6 l/minut: Ilt tilført ved højt flow defineres som ilt tilført ved ≥ 6 l/minut.	

Immuneffektorcelleassocieret neurotoksicitetssyndrom (ICANS)

Behandlingsanbefalinger for ICANS er sammenfattet i tabel 4. Ved det første tegn på formodet ICANS skal LYNOSYFIC seponeres, og der bør overvejes konsultation med neurolog og andre specialister med henblik på yderligere evaluering og behandling. Udeluk andre årsager til neurologiske symptomer. Sørg for understøttende behandling, som kan omfatte intensiv behandling af alvorlige eller livstruende ICANS.

Tabel 4: Anbefalinger til behandling af ICANS

Grad ^a	Debutsymptomer ^b	Anbefalinger
Alle grader	Se oplysninger pr. grad.	• Yd støttende behandling, som kan omfatte intensiv behandling. Administrer iht. aktuelle retningslinjer for praksis. • Overvej ikke-sederende lægemidler mod krampeanfald til profylakse mod krampeanfald.
Grad 1	ICE ^c -score 7-9 eller nedsat bevidsthedsniveau ^d : Vågner spontant.	• Seponér behandlingen, indtil de neurologiske symptomer forsvinder eller vender tilbage til baseline. • Se tabel 6 ved genstart af behandling.
Grad 2	ICE ^c -score 3-6 eller nedsat bevidsthedsniveau ^d : Vågner op ved stemme.	• Seponér behandlingen, indtil de neurologiske symptomer forsvinder eller vender tilbage til baseline. • Administrer dexamethason^e 10 mg IV hver 6. time. Fortsæt brug af dexamethason indtil det afhjælpes til grad 1 eller mindre, nedtrap derefter. • Se tabel 6 ved genstart af behandling.
Grad 3	ICE ^c -score 0-2 eller nedsat bevidsthedsniveau ^d : Vågner kun op ved følestimulus eller krampeanfald, enten: • ethvert klinisk anfald, fokalt eller generaliseret, der hurtigt fortager sig, eller • ikke-konvulsive anfald på elektroencefalogram (EEG), der afhjælpes ved intervention	• Seponér behandlingen, indtil de neurologiske symptomer forsvinder eller vender tilbage til baseline. • Overvej neurologisk evaluering. • Administrer dexamethason^e 10 mg IV hver 6. time. Fortsæt brug af dexamethason indtil det afhjælpes til grad 1 eller mindre, nedtrap derefter. • Se tabel 6 ved genstart af behandling. • Seponér behandlingen permanent for recidiverende grad 3 ICANS.

Grad ^a	Debutsymptomer ^b	Anbefalinger
	eller forhøjet intrakranielt tryk: fokalt/lokalt ødem ved neuroimaging.	
Grad 4	ICE^c-score 0, eller nedsat bevidsthedsniveau^d: enten: • patienten kan ikke vækkes eller kræver kraftige eller gentagne taktile stimuli for at vækkes, eller • stupor eller koma eller krampeanfald, enten: • livstruende forlænget anfald (> 5 minutter), eller • gentagne kliniske eller elektriske anfald uden at vende tilbage til baseline imellem dem eller motoriske fund: • dyb, fokal motorisk svaghed, såsom hemiparese eller paraparese eller forhøjet intrakranielt tryk/cerebralt ødem med tegn/symptomer, såsom: • diffust cerebralt ødem på neuroimaging, eller • decerebrering eller dekortikation af stillinger, eller • parese af kranienerve VI, eller • papilødem, eller • Cushings triade.	• Seponer behandlingen permanent. • Overvej neurologisk evaluering. • Administrer dexamethason^e 10 mg IV hver 6. time. Fortsæt brug af dexamethason indtil det afhjælpes til grad 1 eller mindre, nedtrap derefter.
^a	Baseret på retningslinjer for scoring for ICANS fra American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) 2019.	
^b	Behandling bestemmes af den mest alvorlige hændelse, som ikke kan tilskrives nogen anden årsag.	
^c	Hvis patienten kan vækkes og i stand til at udføre immuneffektor celleassocieret encefalopati (ICE)-vurdering, vurderes: Orientering (orienteret mod år, måned, by, hospital=4 point). Benævnelse (nævne 3 genstande, f.eks. pege på ur, pen, knap=3 point). Følgende kommandoer (f.eks. ”vis mig 2 fingre” eller ”luk øjnene, og ræk din tunge ud”=1 point). Skrivning (evne til at skrive en standardsætning=1 point). Opmærksomhed (tælle tilbage fra 100 ti ad gangen=1 point). Hvis patienten ikke kan vækkes og ikke kan udføre ICE-vurdering (grad 4 ICANS)=0 point.	
^d	Kan ikke tilskrives nogen anden årsag.	
^e	Alle henvisninger til administration af dexamethason er dexamethason eller tilsvarende.	

Andre bivirkninger

Behandlingsanbefalinger for andre bivirkninger er sammenfattet i tabel 5.

Tabel 5: Anbefalinger til behandling af andre bivirkninger

Bivirkning	Grad	Anbefalinger
Infusionsrelaterede reaktioner (IRR)	Grad 2	• Stop infusion, og behandl symptomer. • Kan genoptage behandling med den resterende infusion (samlet infusionstid må ikke overstige 6 timer i alt), når symptomerne er grad 1 eller baseline. • Se tabel 6 ved genstart af behandling.
	Grad 3	• Stop infusion, og behandl symptomer. • Kan genoptage, når symptomerne er grad 1 eller baseline. • Se tabel 6 ved genstart af behandling. • Sponer behandlingen permanent, hvis grad 3 IRR vender tilbage med efterfølgende infusioner.
	Grad 4	• Sponer behandlingen permanent, og behandl symptomerne.
Neurologisk bivirkning (eksklusive ICANS)	Grad 2	• Sponér behandlingen, indtil symptomerne forsvinder til grad 1 eller baseline. • Se tabel 6 ved genstart af behandling.
	Grad 3	• Sponér behandlingen indtil grad 1 eller baseline. • Se tabel 6 ved genstart af behandling.
	Grad 4	• Overvej permanent behandlingsafbrydelse. • Hvis behandlingen ikke seponeres permanent, skal efterfølgende behandlingsdoser seponeres indtil grad 1 eller baseline, og der henvises til tabel 6 for genstart af behandling.
Infektioner	Grad 3	• Sponér behandling hos patienter med aktiv infektion, indtil infektionen forbedres til grad 1 eller mindre. • Se tabel 6 ved genstart af behandling.
	Grad 4	• Overvej permanent behandlingsafbrydelse. Hvis behandlingen ikke seponeres permanent, skal efterfølgende behandlingsdoser seponeres indtil grad 1 eller baseline og anbefalingerne i tabel 6 for genstart af dosering følges.

Bivirkning	Grad	Anbefalinger
Andre ikke-hæmatologiske bivirkninger	Grad 3	- Seponér behandlingen indtil grad 1 eller baseline. - Se tabel 6 ved genstart af behandling.
	Grad 4	- Overvej permanent behandlingsafbrydelse. - Hvis behandlingen ikke seponeres permanent, skal efterfølgende behandlingsdoser seponeres indtil grad 1 eller baseline og anbefalingerne i tabel 6 for genstart af dosering følges.
Hæmatologiske bivirkninger	Trombocytal mindre end 50.000/mcl med blødning ELLER mindre end 25.000/mcl	- Seponér behandling indtil 25.000/mcl eller højere og ingen tegn på blødning. - Se tabel 6 ved genstart af behandling.
	Absolut neutrofilal mindre end $1,0 \times 10^9/l$ med infektion af grad 2 eller højere infektion ELLER mindre end $0,5 \times 10^9/l$	- Seponér behandlingen indtil $0,5 \times 10^9/l$ eller højere, og infektionen forbedres til grad 1 eller mindre. - Se tabel 6 ved genstart af behandling.
	Febril neutropeni	- Seponér behandlingen, indtil neutrofilallet er større end $1,0 \times 10^9/l$, og feberen forsvinder. - Se tabel 6 ved genstart af behandling.

Dosisjusteringer baseret på bivirkninger

Dosisforsinkelser kan være nødvendige for at håndtere toksiciteter relateret til LYNOZYFIC (se pkt. 4.4). Se tabel 3, 4 og 5 for håndtering af bivirkninger. Anbefalingerne for genstart af behandling med LYNOZYFIC efter en bivirkning er anført i tabel 6.

Ved genstart af behandling skal doser administreres mindst 5 dage fra den tidligere administrerede dosis. *Step-up*-behandlingsdoser kan gentages baseret på klinisk vurdering. Doser bør ikke overstige dem, der anbefales i tabel 2. Administrer forbehandlingslægemidler i henhold til tabel 1. Hvis den administrerede dosis tolereres efter genoptagelse af behandlingen, fortsættes med den næste dosis af den anbefalede dosering i henhold til tabel 2.

Tabel 6: Anbefalinger for genstart af behandling med LYNOZYFIC efter en bivirkning

Sidste dosis administreret	Bivirkning og grad	Dosis for genstart af behandling ved næste planlagte dosis ^a	Yderligere anbefalinger for genstart af behandling ^b
5 mg	Grad 1: CRS og ICANS	Hvis ≤ 14 dage siden sidste dosis, administreres 25 mg	Administreres ved samme infusionshastighed fra tidligere dosis.
		Hvis > 14 dage siden sidste dosis, genstartes <i>step-up</i> -dosering fra 5 mg	
	Grad 2: CRS, IRR eller ICANS	Administrer 25 mg, hvis der er gået ≤ 14 dage siden sidste dosis	Hvis tidligere CRS eller IRR, overvej en reduktion i infusionshastigheden på op til 50 % (højst 6 timer i alt), når behandlingen genoptages.
		Hvis > 14 dage siden sidste dosis, genstartes <i>step-up</i> -dosering fra 5 mg	

Sidste dosis administreret	Bivirkning og grad	Dosis for genstart af behandling ved næste planlagte dosis ^a	Yderligere anbefalinger for genstart af behandling ^b
			Hvis tidligere CRS eller ICANS, monitoreres i 24 timer
	Grad 3: CRS, IRR eller ICANS	Administrer 2,5 mg	- Hvis tidligere CRS eller IRR, reducer infusionshastigheden op til 50 % (højst 6 timer i alt), når behandlingen genoptages. Øg hastigheden ved efterfølgende infusioner, hvis det tolereres. - Hvis tidligere CRS eller ICANS, hospitalsindlæggelse i 24 timer
	Tilbagevendende grad 3: CRS, IRR eller ICANS	Seponer behandlingen permanent	I/R
	Grad 4: CRS, IRR eller ICANS		
	AST/ALT > 5x ULN forbundet med CRS grad 2 eller mindre	Administrer 25 mg ved transaminaseniveauer, der udvikler sig mod baseline inden for 7 dage fra elevationsdebut	Overvej for grad 2 CRS at reducere infusionshastigheden op til 50 % (højst 6 timer i alt), når behandlingen genoptages.
		Administrer 2,5 mg ved transaminaseniveauer, der ikke udvikler sig mod baseline i 7 dage fra debut af elevation	
	Alle andre bivirkninger i tabel 5	Administrer 25 mg, hvis der er gået ≤ 14 dage siden sidste dosis	Administreres ved samme infusionshastighed fra tidligere dosis
		Hvis > 14 dage siden sidste dosis, genstartes <i>step-up</i> -dosering fra 5 mg	
25 mg	Grad 1: CRS og ICANS	Administrer 200 mg, hvis der er gået ≤ 14 dage siden sidste dosis.	Administreres ved samme infusionshastighed fra tidligere dosis.
		Hvis det er > 14 og ≤ 28 dage siden sidste dosis, genstartes <i>step-up</i> -dosering fra 25 mg	
		Hvis det er > 28 dage siden sidste dosis, genstartes <i>step-up</i> -dosering fra 5 mg	
	Grad 2: CRS, IRR eller ICANS	Administrer 200 mg, hvis der er gået ≤ 14 dage siden sidste dosis	- Hvis tidligere CRS eller IRR, overvej en reduktion i infusionshastigheden på op til 50 % (højst 6 timer i alt), når behandlingen genoptages. - Hvis tidligere CRS eller ICANS, monitorér i 24 timer
		Hvis det er > 14 og ≤ 28 dage siden sidste dosis, genstartes <i>step-up</i> -dosering fra 25 mg	
		Hvis det er > 28 dage siden sidste dosis, genstartes <i>step-up</i> -dosering fra 5 mg	

Sidste dosis administreret	Bivirkning og grad	Dosis for genstart af behandling ved næste planlagte dosis ^a	Yderligere anbefalinger for genstart af behandling ^b
	Grad 3: CRS, IRR eller ICANS	Administrer 5 mg	- Hvis tidligere CRS eller IRR, reducer infusionshastigheden op til 50 % (højst 6 timer i alt), når behandlingen genoptages. - Hvis tidligere CRS eller ICANS, hospitalsindlæggelse i 24 timer
	Tilbagevendende grad 3: CRS, IRR eller ICANS	Seponer behandlingen permanent	I/R
	Grad 4: CRS, IRR eller ICANS		
	AST/ALT > 5x ULN forbundet med CRS grad 2 eller mindre	Administrer 200 mg ved transaminaseniveauer, der udvikler sig mod baseline inden for 7 dage fra elevationsdebut	Overvej for grad 2 CRS at reducere infusionshastigheden op til 50 % (højst 6 timer i alt), når behandlingen genoptages.
		Genstart <i>step-up</i> -dosering fra 5 mg ved transaminaseniveauer, der ikke udvikler sig mod baseline inden for 7 dage fra debut af elevation	
	Alle andre bivirkninger i tabel 5	Administrer 200 mg, hvis der er gået ≤ 14 dage siden sidste dosis	Administreres ved samme infusionshastighed fra tidligere dosis
		Hvis det er > 14 og ≤ 28 dage siden sidste dosis, genstartes <i>step-up</i> -dosering fra 25 mg	
		Hvis det er > 28 dage siden sidste dosis, genstartes <i>step-up</i> -dosering fra 5 mg	
200 mg	Grad 1: CRS og ICANS	Hvis ≤ 49 dage siden sidste dosis administreres 200 mg	Administreres ved samme infusionshastighed fra tidligere dosis
		Hvis > 49 dage siden sidste dosis genstartes <i>step-up</i> -dosering fra 5 mg	
	Grad 2: CRS, IRR eller ICANS	Administrer 200 mg, hvis der er gået ≤ 49 dage siden sidste dosis	- Hvis tidligere CRS eller IRR, overvej en reduktion i infusionshastigheden på op til 50 % (højst 6 timer i alt), når behandlingen genoptages. - Hvis tidligere CRS eller ICANS, monitorér i 24 timer
		Hvis det er > 49 dage siden sidste dosis, genstartes <i>step-up</i> -dosering fra 5 mg	
	Grad 3: CRS, IRR eller ICANS	Administrer 25 mg, hvis der er gået ≤ 49 dage siden sidste dosis	- Hvis tidligere CRS eller IRR, reducer infusionshastigheden op til 50 % (højst 6 timer i alt), når behandlingen genoptages. - Hvis tidligere CRS eller ICANS, hospitalsindlæggelse i 24 timer
		Hvis det er > 49 dage siden sidste dosis, genstartes <i>step-up</i> -dosering fra 5 mg	

Sidste dosis administreret	Bivirkning og grad	Dosis for genstart af behandling ved næste planlagte dosis ^a	Yderligere anbefalinger for genstart af behandling ^b
	Tilbagevendende grad 3: CRS, IRR eller ICANS	Seponer behandlingen permanent	I/R
	Grad 4: CRS, IRR eller ICANS		
	AST/ALT > 5x ULN forbundet med CRS grad 2 eller mindre	Administrer 200 mg ved transaminaseniveauer, der udvikler sig mod baseline inden for 7 dage	Overvej for grad 2 CRS at reducere infusionshastigheden op til 50 % (højst 6 timer i alt), når behandlingen genoptages.
		Administrer 25 mg ved transaminaseniveauer, der ikke udvikler sig mod baseline i 7 dage, og der er gået ≤ 49 dage siden sidste dosis	
		Genstart <i>step-up</i> -dosering-dosering fra 5 mg ved transaminaseniveauer, der ikke udvikler sig mod baseline i 7 dage, og der er gået > 49 dage siden den sidste dosis	
	Alle andre bivirkninger i tabel 5	Administrer 200 mg, hvis der er gået ≤ 49 dage siden sidste dosis	Administreres ved samme infusionshastighed fra tidligere dosis
		Hvis det er > 49 dage siden sidste dosis, genstartes <i>step-up</i> -dosering fra 5 mg	

^a Ved genstart af behandling skal doser administreres mindst 5 dage fra den tidligere administrerede dosis.

^b Hvis infusionshastigheden blev sænket, og behandlingsdosen tolereres, kan infusionshastigheden øges gradvist baseret på klinisk vurdering ved efterfølgende infusioner (minimumsvarighed på 30 minutter).

Manglende doser

Hvis en dosis springes over af en årsag, der ikke er inkluderet i tabellerne 3, 4 og 5, skal dosen administreres så hurtigt som muligt baseret på tabel 7.

Tabel 7: Anbefalinger for genstart af behandling med LYNOZYFIC efter en oversprunget dosis

Sidste dosis administreret	Tid siden sidste administrerede dosis ^a	Handling ved næste dosis.
5 mg	≤ 14 dage	Administrer 25 mg
	> 14 dage	Genstart <i>step-up</i> -dosering fra 5 mg
25 mg	≤ 14 dage	Administrer 200 mg
	> 14 dage og ≤ 28 dage	Genstart <i>step-up</i> -dosering fra 25 mg
	> 28 dage	Genstart <i>step-up</i> -dosering fra 5 mg
200 mg	≤ 49 dage	Administrer 200 mg
	> 49 dage	Genstart <i>step-up</i> -dosering fra 5 mg
BEMÆRK: Administrer forbehandlingslægemidler i henhold til tabel 1.		
^a Overvej fordele og risici ved genstart af LYNOZYFIC hos patienter, der kræver en dosisforsinkelse på mere end 30 dage.		

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering anbefales ikke til ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der anbefales ingen dosisjustering for patienter med mild ($\text{CrCL} \geq 60$ til < 90 ml/min), moderat ($\text{CrCL} \geq 30$ til < 60 ml/min) eller svær nedsat nyrefunktion ($\text{CrCL} \geq 15$ til < 30 ml/min) (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der anbefales ingen dosisjustering for patienter med let nedsat leverfunktion (total bilirubin $> \text{ULN}$ til $1,5 \times \text{ULN}$ eller AST $> \text{ULN}$). LYNOZYFIC er ikke blevet undersøgt hos patienter med moderat (total bilirubin $> 1,5$ til $3 \times \text{ULN}$, enhver AST) eller svær (total bilirubin > 3 til $10 \times \text{ULN}$, enhver AST) nedsat leverfunktion. Der kan ikke gives dosisanbefalinger til patienter med moderat eller svær leversvækkelse (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Der er ingen relevant at anvende LYNOZYFIC hos den pædiatriske population til behandling af myelomatose.

Administration

LYNOZYFIC er kun til intravenøs brug.

LYNOZYFIC skal administreres som en intravenøs infusion gennem en dedikeret infusionsslange. Det anbefales at bruge et 0,2-mikron til 5-mikron polyethersulfon (PES)-filter (se pkt. 6.6).

- *Step-up*-behandlingsdosis 1, *step-up*-behandlingsdosis 2 og den første fulde behandlingsdosis af LYNOZYFIC administreres som en 4-timers infusion. Hvis den første fulde behandlingsdosis af LYNOZYFIC tolereres, kan infusionstiden reduceres til 1 time for den næste fulde behandlingsdosis og derefter 30 minutter for alle efterfølgende fulde behandlingsdoser.
- For infusionsanbefalinger ved genstart efter en bivirkning, se tabel 6.
- LYNOZYFIC må ikke administreres som intravenøs push eller bolus.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Cytokin-release-syndrom (CRS)

Der er rapporteret tilfælde af CRS hos patienter, som fik linvoseltamab (se pkt. 4.8). CRS er en tilstand, der kan være alvorlig eller livstruende.

Kliniske tegn og symptomer på CRS inkluderende, men var ikke begrænset til, pyreksi, kuldegysninger, hypoksi, takykardi og hypotension.

Administrer forbehandlingslægemidler (se tabel 1), og start behandling i henhold til LYNOZYFIC-*step-up*-dosering (se tabel 2) for at reducere risikoen for CRS.

Alle patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på CRS under og efter infusion. Alle patienter bør informeres om straks at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn eller symptomer på CRS på noget tidspunkt.

Ved den første *step-up*-behandlingsdosis af LYNOZYFIC bør alle patienter instrueres i at forblive tæt på det kvalificerede behandlingscenter med en omsorgsgiver i 24 timer efter afslutningen af infusionen.

Ved den anden *step-up*-behandlingsdosis og efterfølgende doser bør patienter instrueres i at forblive tæt på det kvalificerede behandlingscenter med en omsorgsgiver i 24 timer efter afslutningen af infusionen:

- Ved den anden *step-up*-behandlingsdosis af LYNOZYFIC, hvis patienten oplevede CRS med den første *step-up*-behandlingsdosis
- Ved en efterfølgende dosis, hvis patienten oplevede grad 2 CRS med den tidligere dosis.

Patienter, der oplever en første grad 3 CRS-hændelse på noget tidspunkt, bør indlægges på hospital i 24 timer efter at have modtaget den næste dosis.

Ved det første tegn på CRS skal patienter straks evalueres til hospitalsindlæggelse, behandles i henhold til aktuelle retningslinjer for praksis og gives understøttende behandling. LYNOZYFIC skal seponeres, indtil CRS opklares og den næste dosis skal modificeres, eller LYNOZYFIC skal seponeres permanent baseret på sværhedsgrad (se tabel 3).

Infusionsrelateret reaktion (IRR)

IRR kan være klinisk uadskillelig fra manifestationer af CRS. For IRR skal infusionshastigheden afbrydes eller sænkes, eller LYNOZYFIC skal seponeres permanent baseret på reaktionens sværhedsgrad (se tabel 5).

Immuneffektorcelleassocieret neurotoksicitetssyndrom (ICANS)

Der er rapporteret tilfælde af ICANS hos patienter, som fik linvoseltamab (se pkt. 4.8).

Kliniske tegn og symptomer på ICANS kan omfatte, men er ikke begrænset til, afasi, hjerneødem, forvirring, nedsat bevidsthedsniveau, desorientering, encefalopati og krampeanfald.

Alle patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på ICANS under behandling.

Ved den første *step-up*-behandlingsdosis af LYNOZYFIC bør alle patienter instrueres i at forblive tæt på det kvalificerede behandlingscenter med en omsorgsgiver i 24 timer efter afslutningen af infusionen.

Ved den anden *step-up*-behandlingsdosis og efterfølgende doser bør patienter instrueres i at forblive tæt på det kvalificerede behandlingscenter med en omsorgsgiver i 24 timer efter afslutningen af infusionen:

- Ved den anden *step-up*-behandlingsdosis af LYNOZYFIC, hvis patienten oplevede ICANS med den første *step-up*-behandlingsdosis
- Ved en efterfølgende dosis, hvis patienten oplevede grad 2 ICANS med den tidligere dosis.

Patienter, der oplever en første grad 3 ICANS-hændelse på noget tidspunkt, bør indlægges på hospital i 24 timer efter at have modtaget den næste dosis.

Ved det første tegn på ICANS skal patienten straks evalueres. Giv understøttende behandling, og overvej yderligere behandling i henhold til retningslinjerne for aktuel praksis. LYNOZYFIC skal seponeres, indtil ICANS opklares, og den næste dosis modificeres, eller LYNOZYFIC seponeres permanent baseret på sværhedsgrad (se tabel 4). Patienter skal rådes til straks at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn eller symptomer på ICANS på noget tidspunkt.

På grund af risikoen for ICANS er patienter, som får LYNOZYFIC, i risiko for forvirring og nedsat bevidsthed. Oplys patienter om, at de ikke skal køre bil eller betjene tunge eller potentielt farlige maskiner, i 24 timer efter fuldførelse af hver af optrappingsbehandlingsdoserne og i tilfælde af nye, neurologiske symptomer, indtil symptomerne forsvinder (se pkt. 4.7).

Infektioner

Der er rapporteret tilfælde af alvorlige, livstruende eller dødelige infektioner hos patienter, som fik linvoseltamab. Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er også forekommet under behandling med LYNOZYFIC (se pkt. 4.8).

Behandling bør ikke påbegyndes hos patienter med aktive infektioner. Patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på infektion før og under behandling med LYNOZYFIC, og behandles på passende vis. Profylaktisk behandling i henhold til lokale, institutionelle retningslinjer for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP) og herpes simplex og zoster-virus anbefales for alle patienter. Profylaktiske antimikrobielle midler og anti-virale midler, inklusive profylakse mod CMV, skal administreres i henhold til lokale institutionelle retningslinjer. Vaccination for sæsonbestemt influenza, COVID-19, *Haemophilus influenza* og *Pneumococcus* skal administreres alle patienter i henhold til lokale institutionelle retningslinjer.

LYNOZYFIC skal seponeres, eller permanent seponering af LYNOZYFIC overvejes baseret på infektionens sværhedsgrad (se tabel 5).

Hypogammaglobulinæmi

Hypogammaglobulinæmi er blevet rapporteret hos patienter, som får linvoseltamab (se pkt. 4.8).

Immunoglobulinniveauer (Ig) skal monitoreres før og under behandling. Behandling med subkutan eller IV Ig kan overvejes, hvis IgG-niveauer falder til under 400 mg/dl, og patienter skal behandles i henhold til lokale institutionelle retningslinjer, herunder infektionsforanstaltninger og antimikrobiel profylakse.

Neutropeni

Tilfælde af neutropeni og febril neutropeni er blevet rapporteret hos patienter, som fik linvoseltamab (se pkt. 4.8). Komplet blodbillede skal monitoreres ved *baseline* og periodisk under behandlingen, og støttende pleje skal gives i henhold til lokale retningslinjer. Patienter med neutropeni skal monitoreres for tegn på infektion. LYNOZYFIC skal seponeres baseret på sværhedsgrad (se tabel 5).

Vacciner

Immunrespons på vacciner kan reduceres, når der tages LYNOZYFIC.

Sikkerheden ved immunisering med levende virale vacciner under eller efter behandling med LYNOZYFIC er ikke blevet undersøgt. Vaccination med levende virale vacciner i bør kun administreres mindst 4 uger før start af behandling eller efter immunrestitution finder sted efter behandling.

Patientkort

Den ordinerende læge skal drøfte risiciene ved LYNOZYFIC-behandling med patienten. Patienter skal have udleveret patientkortet, instrueres i at have det på sig hele tiden og vise det til sundhedspersonalet. Patientkortet beskriver almindelige tegn og symptomer på CRS og ICANS, giver instruktioner om, hvornår en patient skal søge øjeblikkelig lægehjælp, giver instruktioner om monitorering og har den ordinerende læges kontaktoplysninger.

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder polysorbat 80. Polysorbat kan fremkalde allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført lægemiddelinteraktionsstudier med LYNOZYFIC.

Forbigående forhøjelse af cytokiner kan hæmme CYP450-enzymaktiviteter. Den højeste risiko for lægemiddelinteraktion er under optrapning af doseringen og den første fulde dosis på 200 mg hos patienter, som modtager samtidige CYP450-substrater. Monitorér for toksicitet eller koncentrationer af lægemidler, der er CYP-substrater, hvor minimale ændringer i koncentrationen kan føre til alvorlige bivirkninger (f.eks. cyclosporin, phenytoin, sirolimus og warfarin).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception

Graviditetsstatus for patienter i den fertile alder skal verificeres, inden behandling med LYNOZYFIC påbegyndes.

Patienter i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med LYNOZYFIC og i mindst 5 måneder efter den sidste dosis.

Graviditet

Der er ingen tilgængelige data fra anvendelse af LYNOZYFIC til gravide kvinder. Der er ikke udført reproduktive eller udviklingsmæssige toksicitetsforsøg med linvoseltamab. Linvoseltamab forårsager T-celleaktivering og cytokin-release; immunaktivering kan kompromittere graviditetens vedligeholdelse. Human immunglobulin G (IgG) vides at krydse placenta. Derfor har linvoseltamab potentiale til at blive overført fra den gravide kvinde til det udviklende foster. LYNOZYFIC bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender kontraception. Baseret på dets virkningsmekanisme kan LYNOZYFIC forårsage føtal skade, herunder B-celle og plasmacellelymfocytopeni, når det administreres til en gravid patient.

Amning

Der er ingen oplysninger om tilstedeværelsen af linvoseltamab i human mælk, virkningerne på det ammede spædbarn eller virkningerne på mælkeproduktionen. Det vides, at humant IgG kan udskilles i human mælk. Amning skal ophøre under behandling med LYNOZYFIC og i mindst 5 måneder efter den sidste dosis på grund af den potentielle risiko for alvorlige bivirkninger hos det ammede barn.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om effekten af linvoseltamab på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

LYNOZYFIC påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

På grund af potentialet for ICANS er patienter, som får LYNOZYFIC, i risiko for forvirring og nedsat bevidsthed (se pkt. 4.4). Patienter skal instrueres i at afstå fra at køre bil eller betjene tunge eller potentielt farlige maskiner i 24 timer efter fuldførelse af hver af optrappingsbehandlingsdoserne, og i tilfælde af nye neurologiske symptomer, indtil symptomerne forsvinder.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofil

De hyppigste bivirkninger var muskuloskeletale smerter (52 %), cytokin-release-syndrom (46 %), neutropeni (43 %), hoste (42 %), diarré (39 %), anæmi (38 %), træthed (36 %), lungebetændelse (32 %) og infektion i de øvre luftveje (30 %).

Alvorlige bivirkninger forekom hos 75 % af patienter, som fik LYNOZYFIC. De hyppigste, alvorlige bivirkninger var cytokin-release-syndrom (27 %), lungebetændelse (13 %), COVID-19 (7 %) og akut nyreskade (5 %).

Permanent seponering af LYNOZYFIC på grund af bivirkninger forekom hos 19 % af patienterne. De hyppigste bivirkninger, der førte til seponering, var COVID-19 lungebetændelse (1,7 %), *Pneumocystis jirovecii* lungebetændelse (1,7 %) og pseudomonal sepsis (1,7 %).

Liste over bivirkninger i tabelform

Den beskrevne sikkerhedspopulation omfatter 117 patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose, som fik LYNOZYFIC ved den anbefalede optrappingsbehandling og fulde - behandlingsdosis (se pkt. 5.1). Medmindre andet er angivet, er hyppigheden af bivirkninger i tabel 8 baseret på hyppigheden af bivirkninger af alle årsager identificeret hos 117 patienter, som blev eksponeret for linvoseltamab i løbet af en gennemsnitlig varighed på 53 uger (interval 1, 167) i den kliniske undersøgelse.

Bivirkninger observeret under den kliniske undersøgelse er anført nedenfor efter MedDRA-systemorganklassificering og efter hyppighed. Hyppighedskategorier defineres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); meget sjælden ($< 1/10\,000$) og ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppering vises bivirkninger efter aftagende sværhedsgrad.

Tabel 8: Bivirkninger, der forekommer hos patienter med myelomatose, som behandles med LYNOZYFIC

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkning	Frekvenskategorier (alle grader)	Enhver grad (%)	Grad 3 eller 4 (%)
Infektioner og parasitære sygdomme	Lungebetændelse ^a	Meget almindelig	32	21
	COVID-19	Meget almindelig	17	7
	Infektion i de øvre luftveje ^b	Meget almindelig	30	2,6
	Urinvejsinfektion ^c	Meget almindelig	19	8
	Sepsis ^d	Almindelig	8	3,4
	Cytomegalovirusinfektion ^e	Almindelig	4,2	2,6

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkning	Frekvenskategorier (alle grader)	Enhver grad (%)	Grad 3 eller 4 (%)
	Progressiv, multifokal leukoencefalopati	Ikke almindelig	0,9	0
Blod og lymfesystem	Neutropeni	Meget almindelig	43	42
	Trombocytopeni	Meget almindelig	20	15
	Anæmi	Meget almindelig	38	31
	Lymfopeni	Meget almindelig	12	11
	Febril neutropeni	Almindelig	7	7
Immunsystemet	Cytokin-release-syndrom	Meget almindelig	46	0,9
	Hypogammaglobulinæmi	Meget almindelig	16	0,9
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit	Meget almindelig	15	0,9
	Hyperurikæmi	Meget almindelig	10	1,7
	Hypofosfatæmi	Meget almindelig	14	0,9
Psykiske forstyrrelser	Søvnløshed	Meget almindelig	13	0
Nervesystemet	Encefalopati (ekskl. ICANS) ^f	Meget almindelig	16	3,4
	Muskuloskeletale smerter	Meget almindelig	52	3,4
	Smerter ^g	Meget almindelig	22	1,7
	Motorisk dysfunktion ^h	Meget almindelig	18	1,7
	Hovedpine ⁱ	Meget almindelig	23	0,9
	ICANS ⁱ	Almindelig	8	2,6
Vaskulære sygdomme	Hypertension	Meget almindelig	10	4,3
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste	Meget almindelig	42	0
	Dyspnø	Meget almindelig	23	0,9
	Tilstoppet næse	Meget almindelig	18	0
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Meget almindelig	39	1,7
	Forstoppelse	Meget almindelig	18	0
	Kvalme	Meget almindelig	23	0
	Opkastning	Meget almindelig	20	0
Hud og subkutane væv	Udslæt ^k	Meget almindelig	19	2,6
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ødem ^l	Meget almindelig	21	0,9
	Pyreksi	Meget almindelig	17	0
	Træthed ^m	Meget almindelig	36	0
	Kuldegysninger	Meget almindelig	10	0
Undersøgelser	Forhøjet blodkreatinin	Meget almindelig	12	0
	Vægttab	Meget almindelig	10	0
	Forhøjet transaminase	Almindelig	9,4	2,6
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Infusionsrelaterede reaktioner ⁿ	Almindelig	9	1,7

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkning	Frekvenskategorier (alle grader)	Enhver grad (%)	Grad 3 eller 4 (%)
a	Lungebetændelse omfatter atypisk lungebetændelse, COVID-19-lungebetændelse, haemophilus-infektion, influenza, metapneumovirusinfektion, PJP, pneumoni, cytomegaloviral lungebetændelse, fungal pneumoni, influenza-lungebetændelse og viral lungebetændelse.			
b	Infektion i de øvre luftveje omfatter akut sinusitis, bronkitis, nasopharyngitis, pharyngitis, luftvejsinfektion, rhinitis, rhinovirusinfektion, sinobronchitis, sinusitis, infektion i de øvre luftveje og viral infektion i de øvre luftveje.			
c	Urinvejsinfektion omfatter cystitis, escherichia urinvejsinfektion, klebsiella urinvejsinfektion, urinvejsinfektion, bakteriel urinvejsinfektion og enterokok-urinvejsinfektion og stafylokok-urinvejsinfektion.			
e	CMV-infektion omfatter reaktivering af cytomegalovirusinfektion, cytomegalovirusinfektion og cytomegalovirusviræmi og udelukker pneumoni cytomegaloviral.			
d	Sepsis omfatter sepsis, septisk chock, pseudomonal sepsis, streptokok-sepsis, escherichia-sepsis, and haemophilus sepsis.			
e	CMV-infektion omfatter reaktivering af cytomegalovirusinfektion, cytomegalovirusinfektion og cytomegalovirusviræmi og udelukker pneumoni cytomegaloviral.			
f	Encefalopati omfatter agitation, amnesi, afasi, kognitiv lidelse, forvirringstilstand, delirium, nedsat bevidsthedsniveau, encefalopati, hukommelsessvækkelse, ændringer i mental status, humørforandring, somnolens, toksisk encefalopati og udelukker ICANS.			
g	Smerter omfatter øresmerter, smerter i siden, lyskesmerter, orofaryngeale smerter, smerter og tandpine.			
h	Motorisk dysfunktion omfatter dysartri, dysfoni, gangforstyrrelser, muskelspasmer, muskelsvagthed og rysten.			
i	Hovedpine omfatter hovedpine og migræne.			
j	ICANS er baseret på erklærede ICANS, som blev rapporteret med termene ICANS, nedsat bevidsthedsniveau, encefalopati og toksisk encefalopati.			
k	Udslæt omfatter acneiform dermatitis, kontaktdermatitis, lægemiddeludbrud, erytem, udslæt, erythematøst udslæt, makulo-papulært udslæt, kløende udslæt og staseeksem.			
l	Ødem omfatter ansigtsødem, læbeødem, lokaliseret ødem, ødem og perifert ødem.			
m	Træthed omfatter træthed, letargi og utilpashed.			
n	Infusionsrelaterede reaktioner relateret til IVIG-indgivelse er ikke inkluderet.			

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Cytokin-release-syndrom

CRS forekom hos 46 % af patienter, som fik LYNOZYFIC ved den anbefalede dosis, med grad 1 CRS hos 35 % af alle patienterne, grad 2 i 10 % og grad 3 i 0,9 %. Otteogtredive procent af alle patienterne havde CRS efter *step-up*-behandlingsdosis 1, 8 % af alle patienter havde en første CRS-hændelse efter en efterfølgende dosis. Sytten procent af de patienter, der modtog *step-up*-behandlings dosis 2 udviklede CRS efter *step-up*-behandlingsdosis 2, 10 % af patienterne, der modtog den fulde behandlingsdosis, udviklede CRS efter den første fulde behandlingsdosis LYNOZYFIC, og 3,6 % af de patienter, der modtog den anden fulde behandlingsdosis, udviklede CRS efter den anden fulde behandlingsdosis. Grad 3-tilfælde af CRS blev rapporteret efter den første *step-up*-behandlingsdosis. Ni patienter oplevede grad 2-CRS efter at have modtaget enten *step-up*-behandlingsdosis 1 eller *step-up*-behandlingsdosis 2, og tre patienter oplevede grad 2-CRS med en dosis efter *step-up*-behandlingsdosis 2. Tilbagevendende CRS forekom hos 20 % af patienterne. CRS opklarede hos alle patienter, og mediantiden til start af CRS fra afslutningen af infusionen var 11 (interval: -1,1 til 184) timer efter den seneste dosis med en gennemsnitlig varighed på 16 (interval: 1 til 96) timer.

Kliniske tegn og symptomer på CRS inkluderet, men var ikke begrænset til, pyreksi, kuldegysninger, hypoksi, takykardi og hypotension.

I det kliniske forsøg fik 19 % af patienterne tocilizumab, og 11 % fik kortikosteroider til behandling af CRS.

Infusionsrelaterede reaktioner

IRR kan være klinisk uadskillelig fra manifestationer af CRS. Hos de patienter, som blev behandlet med det anbefalede dosisoptrappingsregime og lægemidler til forbehandling, var raten af IRR 9 %, inklusive 4,3 % grad 2-IRR og 1,7 % grad 3-IRR. Hvis der er formodning om IRR, skal patienter behandles i henhold til anbefalingerne i tabel 5.

Immuneffektorcelleassocieret neurotoksicitetssyndrom (ICANS)

ICANS forekom hos 8 % af patienter, som fik LYNOZYFIC med det anbefalede doseringsregime, inklusive grad 3-hændelser hos 2,6 % af patienterne. De fleste patienter oplevede ICANS efter *step-up*-behandlingsdosis 1 (5 %). 1,8 % af patienterne oplevede indledende ICANS efter *step-up*-behandlingsdosis 2 og 0,9 % af patienterne udviklede den første forekomst af ICANS efter en efterfølgende fulde behandlingsdosis af LYNOZYFIC. Tilbagevendende ICANS forekom hos 0,9 % af patienterne. ICANS opklaredes hos alle patienter, bortset fra én, som trak sit samtykke til opfølgning tilbage. Mediantiden til start af ICANS var 1 (interval: 1 til 4) dag efter den seneste dosis med en gennemsnitlig varighed på 2 (interval: 1 til 11) dage. Debuten af ICANS kan være samtidig med CRS, efter afhjælpning af CRS, eller ved fravær af CRS. Alle ICANS forekom hos patienter samtidig med eller efter afhjælpning af CRS eller IRR.

Infektioner

Alvorlige infektioner hos 43 % af patienter, som fik LYNOZYFIC ved den anbefalede dosis, med grad 3- eller 4-infektioner opstod hos 36 %. Infektioner, der var dødelige inden for 30 dage efter den sidste dosis, forekom hos 4 % af patienterne. Alvorlige opportunistiske infektioner forekom hos 6 % af patienterne. To tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) forekom hos patienter, som fik LYNOZYFIC, begge tilfælde havde et dødeligt udfald.

Neutropeni

Neutropeni (inklusive neutrofiltal reduceret), forekom hos patienter hos 43 % af patienterne, som fik LYNOZYFIC ved den anbefalede dosis i den kliniske undersøgelse, herunder 42 % grad 3- og 4-hændelser. Mediantiden til start af neutropeni var 73 dage (interval: 0 til 421 dage). Firehalvfjerds procent af patienter, som havde neutropeni modtog behandling med G-CSF. Febril neutropeni forekom hos 8 % af patienterne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering skal patienter overvåges nøje for tegn eller symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk behandling iværksættes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer og antistof-lægemiddelkonjugater, ATC-kode: **endnu ikke tildelt**.

Virkningsmekanisme

Linvoseltamab er et humant IgG4-baseret bispecifikt antistof, der binder til en klynge af differentiering 3 (CD3), et T-celleantigen forbundet med T-cellereceptorkomplekset, og B-cellemodningsantigen (BCMA), som udtrykkes på overfladen af maligne myelomatose B-linjeceller, samt sent-stadie B-celler og plasmaceller. Samtidigt engagement af begge arme af linvoseltamab resulterer i dannelse af en synapse mellem T-cellen og BCMA-udtryksellen, hvilket resulterer i T-celleaktivering og dannelse af polyklont cytotoxisk T-cellerespons, hvilket resulterer i omdirigeret lysning af målcellerne, herunder maligne myelomatose B-linjeceller. Denne effekt forekommer uden hensyn til T-celle-receptorspecificitet eller afhængighed af større histokompatibilitetskompleks (MHC) klasse I-molekyler på overfladen af antigen-præsenterende celler.

Farmakodynamisk virkning

Forbigående forhøjelse af cirkulerende cytokiner (IL-2, IL-6 og IFN- γ) blev primært observeret under optrapningen af doseringen og den første fulde dosis på 200 mg. Den højeste stigning af cytokiner observeredes generelt 4 timer efter hver infusion, og de faldt generelt til baseline før den næste dosis. Begrænset cytokin-release observeredes efter efterfølgende doser (se pkt. 4.4).

Immunogenicitet

Under behandling med LINKER-MM1 (vurderet gennem 30 måneder) var den samlede forekomst af anti-livoseltamab-antistoffer opstået under behandling 1,0 % (2/192) hos patienter behandlet med linvoseltamab. Der blev ikke observeret tegn på anti-lægemiddel-antistofindvirkning på farmakokinetik eller sikkerhed. Data er dog stadig begrænsede.

Klinisk virkning og sikkerhed

Effekten af linvoseltamab blev evalueret hos patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose i et ikke-blindet, multicenter, multikohorte, fase 1/2 forsøg: Forsøg LINKER-MM1. Forsøget omfattede patienter, som tidligere havde modtaget mindst 3 tidligere behandlinger, herunder en proteasomhæmmer (PI), et immunmodulatorisk middel (IMiD) og et anti-CD38-antistof.

Forsøget ekskluderede patienter med kendte myelomatose hjernelæsioner eller meningeal involvering, fortilfælde af en neurodegenerativ tilstand, CNS-bevægelsesforstyrrelse, fortilfælde af et krampeanfald inden for 12 måneder før tilmelding til forsøget, enhver infektion, der kræver hospitalsindlæggelse eller intravenøse anti-infektionsmidler inden for 2 uger efter første administration af forsøgslægemidlet, ukontrolleret infektion med hiv eller HBV, en anamnese med en allogen stamcelletransplantation på et hvilket som helst tidspunkt, eller autolog stamcelletransplantation inden for 12 uger efter start af forsøgsbehandling, plasmacelleleukæmi, primær systemisk lyskæde amyloidose, Waldenströms makroglobulinæmi, POEMS-syndrom og patienter med en Eastern Cooperative Oncology Groups funktionsscore (ECOG PS) ≥ 2 . Patienter, der blev behandlet med tidligere BCMA-styrede bispecifikke antistoffer, bispecifikke T-celle-aktiverende behandlinger og BCMA CAR T-celler, blev ekskluderet. Patienterne kunne have modtaget et BCMA antistof-lægemiddelkonjugat.

Alle patienter i både fase 1 og fase 2 delene af forsøget fik en enkelt *step-up*-behandlingsdosis på 5 mg i uge 1 og 25 mg i uge 2 af LYNOZYFIC ved intravenøs infusion. Efter *step-up*-dosering fik patienterne 200 mg LYNOZYFIC ugentligt i 14 uger i fase 1-delen af forsøget og i 12 uger for fase 2-delen af forsøget. Patienterne fik derefter 200 mg hver anden uge. Efter mindst 24 uger fik de fase 2-patienter, som opnåede en VGPR eller højere, 200 mg LYNOZYFIC hver 4. uge. Patienterne blev behandlet indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Patienter i forsøget kan få tocilizumab og kortikosteroider til behandling af CRS.

Effektpopulationen omfattede 12 patienter fra fase 1 og 105 patienter fra fase 2 af forsøget, som fik den anbefalede dosis LYNOZYFIC.

Medianalderen var 70 (interval: 37 til 91) år med 26 % af patienterne 75 år eller derover, 55 % var mænd og 45 % var kvinder, 71 % var hvide, 17 % var sorte eller afroamerikanere og 9 % var asiater.

Det internationale faseinddelingssystem (ISS) for myelomatose ved undersøgelsens start var stadie I 42 %, stadie II i 35 % og stadie III i 18 %. Højrisiko cytogenetik (tilstedeværelse af del(17p), t(4,14) og t(14,16)) var til stede hos 39 % af patienterne. Seksten procent af patienterne havde ekstramedullære plasmacytomer, og 21 % havde paramedullære plasmacytomer. Tyve procent af patienterne havde knoglemarvsplasmacelleprocent ≥ 60 %.

Det gennemsnitlige antal tidligere behandlingslinjer var 5 (interval: 2 til 16); 97 % af patienterne havde fået mindst 3 tidligere behandlingslinjer. Seksogtres procent af patienterne modtog tidligere stamcelletransplantation. Alle patienter fik tidligere behandling med en proteasomhæmmer, et immunmodulerende middel og et anti-CD38 monoklonalt antistof. Toogfirs procent af patienterne var refraktære i tredobbelt klasse (refraktær over for en proteasomhæmmer, et immunmodulerende middel og et anti-CD38 monoklonalt antistof). Ni procent af patienterne blev tidligere behandlet med et BCMA-antistof-lægemiddelkonjugat. Femogfirs procent af patienterne var refraktære over for sidste behandlingslinje.

Effekten blev vurderet ud fra objektiv responsrate (ORR) som bestemt af den blindede uafhængige evalueringskomité (IRC) som målt ved hjælp af kriterierne fra den internationale myelom-arbejdsgruppe (IMWG). Sekundære endepunkter inkluderede responsvarighed (DOR) og hyppighed af negativ status for minimal residual sygdom (MRD). Data vises i tabel 9. Den mediane (interval) opfølgning fra indledende dosis for respondenter var 16 (2,5, 38) måneder.

I fase 2-delen af forsøget var 97 % af respondenterne i behandling efter mindst 12 måneder gået over til hver 4. uge-dosering.

Den gennemsnitlige tid til fuld respons (CR) eller bedre var 8 måneder (interval: 2 til 14 måneder).

Tabel 9: Effekteresultater for LINKER-MM1

Effektendepunkter	LYNOZYFIC N=117
Objektiv responsrate (ORR) % (n) (95 % KI)	71 % (83) (62, 79)
Komplet respons (CR) eller bedre, % (n) (95 % KI)	50 % (58) (40, 59)
Strengt komplet respons (sCR), % (n)	44 % (52)
Komplet respons (CR), % (n)	5 % (6)
Meget god delvis respons (VGPR), % (n)	14 % (16)
Delvis respons (PR), % (n)	8 % (9)
Responsvarighed (DOR)^a	N=83
Median, måneder (95 % KI)	29 (19, NE)
Tid til første respons (måneder)	N=83
Median, måneder (interval)	0,95 (0,5, 6)
MRD-negativitetsrate hos patienter, der opnår CR eller sCR, % (n) [N=58]^b (95 % KI)	41 % (24) (29, 55)
^a DOR defineres som tiden fra den første forekomst af en dokumenteret PR eller CR, indtil patienten oplever en hændelse (dokumenteret sygdomsprogression eller død af en hvilken som helst årsag, alt efter hvad der indtræffer først). ^b MRD-negativitet blev defineret som andelen af patienter i CR eller sCR, som tester MRD-negativ. MRD-negativitet blev vurderet ved hjælp af en næste-generations sekvenseringsanalyse (ClonoSEQ) baseret på en grænse på 10^{-5} eller Euroflow-analysen ved hjælp af en grænse på 10^{-5} . KI=konfidensinterval; MRD=minimal residual sygdom; NE=ikke estimerbart	

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med LYNOSYFIC i alle undergrupper af den pædiatriske population med behandling af myelomatose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Betinget godkendelse

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetik af linvoseltamab blev karakteriseret hos patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose over et dosisinterval på 1 mg til 800 mg efter intravenøs infusion. $C_{\text{maks.}}$, C_{trough} og AUC_{τ} for linvoseltamab ved slutningen af den ugentlige dosering, doseringen hver anden uge og ved stabil tilstand ved doseringen hver 4. uge vises ved 200 mg dosisniveauet i tabel 10.

Tabel 10: Geometrisk middelværdi (CV %) af modelbaserede eksponeringsparametre for anbefalet dosis for linvoseltamab

Doseringsperiode	C_{max} (mg/l)	C_{trough} (mg/l)	AUC_{τ} (mg*dag/l)
Afslutning på 200 mg ugentlig dosis (uge 14)	124 (50,4)	61,8 (123)	592 (74,6)
Afslutning på 200 mg dosis hver anden uge (uge 24)	97,9 (52,7)	30,2 (213)	727 (95,3)
Afslutning på 200 mg dosis hver 4. uge (uge 48)	64,8 (45,1)	6,3 (362)	574 (84,6)
^a AUC_{τ} for det angivne doseringsinterval.			

Fordeling

Baseret på populationens farmakokinetiske model er det estimerede geometriske gennemsnit (CV %) af distributionsvolumen ved stabil tilstand ($V_{d_{ss}}$) af linvoseltamab 7,05 l (33,6 %).

Biotransformation

Linvoseltamab forventes at blive metaboliseret til små peptider af kataboliske baner.

Elimination

Elimineringen af linvoseltamab sker ved hjælp af to parallelle processer, en lineær, ikke-modtagelig katabolisk proces og en ikke-lineær, mættet målmedieret vej.

Baseret på populationens farmakokinetiske model vises tiden til at nå den lavere grænse for kvantifikation (LLOQ) (0,078 mg/l) efter den sidste dosis på 200 mg ugentligt, hver anden uge og hver 4. uge i tabel 11.

Tabel 11: Eliminering af anbefalet dosis for linvoseltamab

Doseringsperiode	Tid til at nå LLOQ (0,078 mg/l) ^a (uger)
200 mg ugentligt	20,1 [5,86, 40,3]
200 mg hver anden uge	18,9 [5,43, 40,3]
200 mg hver 4. uge	15,6 [5,15, 36,4]

Doseringsperiode	Tid til at nå LLOQ (0,078 mg/l) ^a (uger)
^a Værdierne er median [5. og 95. percentil]	

Særlige populationer

Resultater af farmakokinetiske populationsanalyser indikerer ingen klinisk relevante forskelle i eksponering (såsom C_{trough} , AUC_{τ}) for linvoseltamab baseret på alder (37 til 91 år, N=282), køn og race [hvid (N=205), asiat (N=18) eller sort (N=44)].

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført formelle undersøgelser af linvoseltamab hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Resultater af farmakokinetiske populationsanalyser indikerer ingen klinisk relevante forskelle i eksponering for linvoseltamab blandt patienter med normal nyrefunktion (N=78, $CrCL \geq 90$ ml/min) og med mild (N=116, $CrCL \geq 60$ til < 90 ml/min), moderat (N=76, $CrCL \geq 30$ til < 60 ml/min) og svær (N=11, $CrCL \geq 15$ til < 30 ml/min) nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført formelle undersøgelser af linvoseltamab hos patienter med nedsat leverfunktion.

Resultater af populationsfarmakokinetiske analyser indikerer ingen klinisk relevante forskelle i eksponering for linvoseltamab blandt patienter med normal (N=255) og med mild leverfunktion (N=27, total bilirubin $>ULN$ til $1,5 \times ULN$ eller AST $>ULN$). Virkningerne af moderat (total bilirubin $> 1,5$ til $3 \times ULN$, enhver AST) og svær (total bilirubin > 3 til $10 \times ULN$, enhver AST) nedsat leverfunktion på PK af linvoseltamab kendes ikke.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ikke udført karcinogenicitets- eller genotoksicitetsforsøg med linvoseltamab.

Der er ikke udført specifikke forsøg for at evaluere potentielle virkninger af linvoseltamab på fertilitet.

Der er ikke udført nogen udviklingstoksicitetsforsøg på dyr med linvoseltamab. Humant IgG vides at krydse placenta. Derfor har linvoseltamab potentiale til at blive overført fra moderen til det udviklende foster. Baseret på dets virkningsmekanisme kan linvoseltamab forårsage føtal B-celle og plasmacellelymfocyt lymfocytopeni, som kan være skadelig for fosteret og forbigående CRS, som kan være skadelig for graviditetsvedligeholdelse.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Histidin

Histidinhydrochloridmonohydrat

Saccharose

Polysorbat 80

Vand til injektioner

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

30 måneder

Infusionsopløsning

Når den er klargjort, skal den fortyndede opløsning straks administreres. Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist for den fortyndede infusionsvæske, opløsning som følger:

- Op til 8 timer ved stuetemperatur (20 til 25 °C) fra klargøring til infusionens start.
- Op til 48 timer under nedkøling ved 2 til 8 °C fra klargøring til infusionens start.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -forhold før brug brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 til 8 °C, medmindre fortyndingen har fundet sted under kontrollerede og validerede, aseptiske forhold.

Beskyt infusionsvæsken, opløsningen mod lys under opbevaring.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab ved 2 °C til 8 °C.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

5 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2,5 ml koncentrat i et 5 ml type 1 klart hætteglas med en grå chlorobutylprop med belægning og en 20 mm aluminiumsforsglingshætte med en hvid flip-off-knap.

Pakke med ét hætteglas.

200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

10 ml koncentrat i et 20 ml type 1 klart hætteglas med en grå chlorobutylprop med belægning og en 20 mm aluminiumsforsglingshætte med en blå flip-off-knap.

Pakke med ét hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Fortyndingsinstruktioner

Brug aseptisk teknik til at forberede LYNOZYFIC. Hvert hætteglas er kun beregnet til enkeltdosis. Bortskaf eventuel ubrugt portion, der er tilbage i hætteglasset.

Hætteglasset må ikke rystes.

Inspicér visuelt for partikler og misfarvning før administration. LYNOZYFIC er en klar til let opaliserende, farveløs til svagt gul væske, som i alt væsentligt er fri for synlige partikler. Bortskaf hætteglasset, hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller indeholder partikler.

Udtræk den ønskede dosis fra hætteglasset med LYNOZYFIC baseret på tabel 12, og overfør til en intravenøs infusionspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridopløsning til injektion. LYNOZYFIC er kompatibelt med infusionsposer med polyvinylchlorid (PVC) non-di-ethylhexylphthalat (ikke-DEHP), polyolefin (PO) eller ethylvinylacetat (EVA). Bland fortyndet opløsning ved forsigtigt at vende posen på hovedet. Opløsningen må ikke rystes.

Tabel 12: LYNOZYFIC volumener til tilføjelse til infusionspose

LYNOZYFIC-dosis (mg)	Mængde LYNOZYFIC pr. hætteglas (mg)	Koncentration af hætteglas (mg/ml)	Antal påkrævede hætteglas	Samlet volumen LYNOZYFIC til klargøring af dosis (ml)	Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektion, USP infusionspose (PVC eller PO) volumen (ml)
5	5	2	1	2,5	50 eller 100
25	5	2	5	12,5	50 eller 100
200	200	20	1	10	50 eller 100
Modificeret dosis på grund af bivirkning ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a For instruktioner om hvornår den modificerede dosis skal anvendes, henvises til tabellerne 3, 4 og 5.					

Opbevaringsforhold for infusionsopløsningen, se pkt. 6.3.

Når LYNOZYFIC er blevet fortyndet som anvist, skal det administreres som følger:

- Tilslut den klargjorte IV-infusionspose med den endelige LYNOZYFIC-opløsning til IV-slanger, der er fremstillet af PVC, polyethylen (PE)-beklædt PVC eller polyurethan (PU). Det anbefales at bruge et 0,2-mikron til 5-mikron polyethersulfon (PES)-filter.
- Gennemskyl med LYNOZYFIK til enden af IV-slangen.
- Bland ikke LYNOZYFIC med andre lægemidler eller administrer andre lægemidler sideløbende gennem den samme intravenøse slange.
- Efter fuldførelse af LYNOZYFIC-infusionen skylles infusionsslangen med tilstrækkelig mængde steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske for at sikre, at hele indholdet af infusionsposen administreres.
- Samlet infusionstid skal omfatte skylning af infusionsslangen.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1917/001

EU/1/25/1917/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. april 2025

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
USA

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Ireland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene til indsendelse af PSURs for dette lægemiddel er beskrevet i Artikel 9 i forordningen (EC) No 507/2006 og, i overensstemmelse hermed, skal markedsføringsindehaveren (MAH) indsende PSURs hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle patienter/omsorgsgivere, som forventes at bruge LYNOZYFIC, i hver medlemsstat, hvor LYNOZYFIC markedsføres, har adgang til/leveres sammen med patientkortet, som vil informere og forklare patienterne risiciene for cytokin-release-syndrom (CRS) og immuneffektorcelleassocieret neurotoksicitetssyndrom (ICANS). Patientkortet indeholder også en advarselsmeddelelse til sundhedspersonale, der behandler patienten, om at patienten får LYNOZYFIC, som kan forårsage CRS eller ICANS.

Patientkortet vil indeholde følgende nøglemeddelelser:

- En beskrivelse af de vigtigste tegn og symptomer på CRS og ICANS
- En beskrivelse af, hvornår man skal søge akut lægehjælp eller søge hjælp i nødstilfælde, hvis tegn og symptomer på CRS eller ICANS viser sig
- En påmindelse om, at for den første optrapningsdosis af LYNOZYFIC skal alle patienter instrueres i at forblive sammen med en omsorgsperson tæt på det kvalificerede behandlingscenter i 24 timer efter afslutning af infusionen.
- En påmindelse om, at for den anden optrapningsdosis af LYNOZYFIC eller alle senere doser skal den behandlende læge informere patienten, at hvis det anses som nødvendigt, at patienten forbliver sammen med en omsorgsperson tæt på det kvalificerede behandlingscenter i 24 timer efter afslutning af infusionen.
- Den ordinerende læges kontaktoplysninger

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For yderligere at karakterisere responsvarigheden og den langsigtede sikkerhed hos forsøgspersoner med myelomatose, som har modtaget mindst 3 tidligere behandlinger, herunder en proteasomhæmmer, et immunmodulerende middel og et anti-CD38-antistof, skal MAH indsende den endelige forsøgsrapport over R5458-ONC-1826, et fase 1/2, ikke-blindet, first-in-human-forsøg med livoseltamab-monoterapi hos deltagere med RRMM.	Januar 2027
For at bekræfte effekten og sikkerheden af livoseltamab indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med tilbagefald og refraktær myelomatose, som har modtaget mindst 3 tidligere behandlinger, herunder en proteasomhæmmer, et immunmodulerende middel, og et anti-CD38 monoklonalt antistof, og har påvist sygdomsprogression ved den sidste behandling. MAH skal indsende resultaterne af forsøg R5458-ONC-2245, et ikke-blindet fase 3 randomiseret, aktivt kontrolleret forsøg, der er designet til at evaluere effekten og sikkerheden af livoseltamab monoterapi versus elotuzumab, pomalidomid og dexamethason (EPd) hos deltagere med RRMM, som tidligere har modtaget 1 til 4 behandlingslinjer, herunder en proteasomhæmmer og lenalidomid.	Juni 2027

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

LYNOZYFIC 5 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
linvoseltamab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 5 mg linvoseltamab i 2,5 ml ved en koncentration på 2 mg/ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: histidin, histidinhydrochlorid monohydrat, saccharose, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
5 mg/2,5 ml
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til enkeltdosis
Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs infusion efter fortynding
Hætteglasset må ikke rystes

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Anvendes inden

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1917/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLASETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

LYNOZYFIC 5 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
linvoseltamab
Intravenøs efter fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

Anvendes inden

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

5 mg/2,5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

LYNOZYFIC 200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
linvoseltamab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 200 mg linvoseltamab i 10 ml ved en koncentration på 20 mg/ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: histidin, histidinhydrochlorid monohydrat, saccharose, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
200 mg/10 ml
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til enkeltdosis
Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs infusion efter fortynding
Hætteglasset må ikke rystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Anvendes inden

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1917/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLASETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

LYNOZYFIC 200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
linvoseltamab
Intravenøs efter fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

Anvendes inden

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

200 mg/10 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

LYNOZYFIC 5 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning LYNOZYFIC 200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning linvoseltamab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få LYNOZYFIC
3. Sådan får du LYNOZYFIC
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

LYNOZYFIC er et kræftlægemiddel, der indeholder det aktive stof linvoseltamab.

Linvoseltamab anvendes hos voksne til at behandle en type kræft i knoglemarven kaldet ”multipeltmyelom. Linvoseltamab anvendes alene hos patienter, som har modtaget mindst tre tidligere behandlinger for deres kræft, herunder et immunmodulatorisk middel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38 antistof, og hvis kræft er blevet forværret, siden de modtog den sidste behandling.

Det aktive stof i LYNOZYFIC, linvoseltamab, er et bispecifikt monoklonalt antistof. Dette er en type protein, der er beregnet til at genkende og binde sig til to mål i kroppen: B-cellemodningsantigenet (BCMA) på overfladen af multipelt myelom-kraftceller og et andet CD3 På overfladen af T-celler (celler i immunsystemet). Ved at binde sig til disse målproteiner bringer linvoseltamab kræftcellerne og T-cellerne sammen. Dette aktiverer T-cellerne, som derefter dræber de multipelt myelome kræftceller.

2. Det skal du vide, før du begynder at få LYNOZYFIC

Du må ikke få LYNOZYFIC, hvis:

- du er allergisk over for linvoseltamab eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i pkt. 6).

Hvis du ikke er sikker på, om du er allergisk, skal du tale med din læge eller sygeplejerske, før du får LYNOZYFIC.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får LYNOZYFIC, hvis:

- du har haft et krampeanfald i de foregående 12 måneder, da LYNOZYFIC kan forårsage neurologiske bivirkninger.

Test og kontroller

Inden du får LYNOZYFIC:

- Din læge vil undersøge dit blod for tegn på infektion. Hvis du har en infektion, vil den blive behandlet, før du starter LYNOZYFIC.
- Din læge vil også kontrollere, om du er gravid eller ammer (se afsnittet "Graviditet og amning" i punkt 2).

Under behandling med LYNOZYFIC,

vil din læge overvåge dig for bivirkninger. Din læge vil regelmæssigt kontrollere dit blodtal, da antallet af blodlegemer og andre blodkomponenter kan falde.

Hold øje med alvorlige bivirkninger

- Behandling med LYNOZYFIC kan forårsage cytokin-release-syndrom (CRS). CRS er en immunreaktion, som kan være alvorlig eller livstruende. Søg straks lægehjælp, hvis du udvikler symptomer på CRS, herunder: feber, kuldegysninger, vejrtrækningsbesvær, hurtig hjerterytme eller svimmelhed eller uklarhed.
- Behandling med LYNOZYFIC kan forårsage en alvorlig immunreaktion kaldet 'immuneffektorcelleassocieret neurotoksicitetssyndrom' (ICANS). Kontakt straks din læge, hvis du oplever symptomer på ICANS, herunder: svært ved at tale, skrive eller forstå ting, føler dig forvirret, være mindre opmærksom eller bevidst, føle sig desorienteret eller krampeanfald.

På grund af risikoen for at udvikle ICANS med LYNOZYFIC må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner i 24 timer efter at have modtaget behandling med den første og anden dosis LYNOZYFIC, eller hvis du har symptomer såsom at føle dig træt, svimmel eller forvirret, mens du modtager behandling med LYNOZYFIC.

- Behandling med LYNOZYFIC kan forårsage alvorlige, livstruende eller dødelige infektioner, herunder en sjælden, men alvorlig hjerneinfektion, der kaldes progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Fortæl det straks til din læge, hvis du udvikler symptomer på en infektion, herunder: feber, kulderystninger, kuldegys, træthed, hoste, kortåndethed, hurtig vejrtrækning, hurtig puls, kluntethed, svaghed, gangbesvær, synsændringer, hukommelsestab eller besvær med at tale eller tænke.
- Behandling med LYNOZYFIC kan forårsage hypogammaglobulinæmi, en tilstand hvor kroppen ikke producerer nok immunglobuliner (også kaldet antistoffer), som er vigtige til bekæmpelse af infektioner.
- Behandling med LYNOZYFIC kan forårsage neutropeni (lave niveauer af neutrofiler, en type hvide blodlegemer), hvilket kan øge din risiko for infektion, og febril neutropeni (lave niveauer af neutrofiler med feber).

Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever nogen af de bivirkninger, der er angivet ovenfor under behandling med LYNOZYFIC – se "Alvorlige bivirkninger" i pkt. 4 for yderligere oplysninger. Du vil også få udleveret et patientkort, som indeholder oplysninger om bivirkningerne CRS og ICANS, der kan forekomme med LYNOZYFIC, og hvordan du genkender dem. Du bør have patientkortet med dig til enhver tid og vise det til sundhedspersoner, der behandler dig.

Børn og unge

Giv ikke LYNOZYFIC til børn eller unge under 18 år. Dette skyldes, at LYNOZYFIC ikke er blevet undersøgt i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med LYNOZYFIC

Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, hvis du tager anden lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette omfatter medicin, som du kan få uden recept og urtemedicin.

Tal med din læge eller sygeplejerske, før du får LYNOZYFIC, hvis du for nylig har fået en vaccination eller skal have en vaccination.

Du kan modtage vaccinationer mere end fire uger inden din første dosis LYNOZYFIC og i månederne, efter du stopper med LYNOZYFIC. Din læge vil kontrollere, om du kan modtage en levende vaccine, efter du stopper med behandling.

Graviditet og amning

Det vides ikke, om LYNOZYFIC påvirker et ufødt barn, eller om det udskilles i modermælken.

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du får LYNOZYFIC. Din læge kan også udføre en graviditetstest, før du får LYNOZYFIC.

Prævention

Hvis du kan blive gravid, skal du bruge effektiv prævention under behandlingen og i mindst 5 måneder efter at have stoppet behandlingen med LYNOZYFIC.

Hvis du bliver gravid, mens du behandles med dette lægemiddel, skal du straks fortælle det til din læge eller sygeplejerske.

Amning

Du bør ikke amme under behandlingen og i mindst 5 måneder efter din sidste behandling med LYNOZYFIC. Dette er fordi, det ikke vides, om LYNOZYFIC udskilles i modermælken og kan påvirke barnet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle mennesker kan føle sig trætte, svimle eller forvirrede, mens de tager LYNOZYFIC. LYNOZYFIC har stor indflydelse på evnen til at køre bil og betjene maskiner. Du må ikke køre bil, betjene værktøj, betjene tunge maskiner eller gøre ting, der kan udgøre en fare for dig selv:

- i 24 timer efter at have fået din første og anden dosis LYNOZYFIC, eller
- hvis du får nye symptomer såsom svimmelhed eller forvirring på noget tidspunkt under behandling med LYNOZYFIC (se "Mulige bivirkninger" i punkt 2), eller
- hvis du får besked på det af din læge.

LYNOZYFIC indeholder polysorbat 80

5 mg hætteglasset med linvoseltamab indeholder 2,5 mg polysorbat 80 i hvert 2,5 ml hætteglas, hvilket svarer til 1 mg/ml.

200 mg hætteglasset med linvoseltamab indeholder 10 mg polysorbat 80 i hvert 10 ml hætteglas, hvilket svarer til 1 mg/ml.

Polysorbater kan fremkalde allergiske reaktioner. Fortæl det til lægen, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan får du LYNOZYFIC

Du vil få LYNOZYFIC under opsyn af en læge, som har erfaring med at give disse behandlinger. Følg den behandlingsplan, som din læge har forklaret dig. Spørg din læge, hvis du ikke er sikker.

Når LYNOZYFIC gives

Dette lægemiddel gives først ved lavere doser, som kaldes optrappingsbehandlingsdoser, før du får fulde behandlingsdoser.

- Uge 1 dag 1 vil du få din første *step-up*-behandlingsdosis 1 på 5 mg
- Uge 2 dag 1 vil du få din anden *step-up*-behandlingsdosis på 25 mg
- Uge 3 dag 1 vil du få den fulde behandlingsdosis på 200 mg

Du vil derefter få ”fulde behandlingsdoser” på 200 mg:

- en gang om ugen i 10 doser (uge 4 til uge 13)
- og derefter hver anden uge (uge 14 til uge 24)

Hvis du fortsat har gavn af LYNOZYFIC efter mindst 17 behandlingsdoser, vil din læge beslutte, at du vil fortsætte med at få fulde behandlingsdoser:

- hver 2. uge eller
- hver 4. uge (hvis din respons på behandlingen er meget god).

Din læge kan fortsætte din behandling, så længe du fortsætter med at reagere på LYNOZYFIC, eller så længe bivirkningerne ikke er for alvorlige. Din læge kan ændre din dosis eller hvornår du modtager LYNOZYFIC, hvis du får visse bivirkninger.

Sådan gives og monitoreres LYNOZYFIC

LYNOZYFIC gives i en vene som et drop (intravenøs infusion). Din læge vil justere den nødvendige infusionstid, afhængigt af hvordan du reagerer på behandlingen.

- *Step-up*-behandlingsdosis 1, *step-up*-behandlingsdosis 2 og den første fulde behandlingsdosis vil blive givet over 4 timer.
- Du skal overvåges for potentielle bivirkninger under administration og i 24 timer efter den første infusion.
 - Dette er for at holde øje med eventuelle tegn eller symptomer på CRS, ‘infusionsrelaterede reaktioner’ (IRR) eller ICANS (se afsnittet ”Hold øje med alvorlige bivirkninger” i pkt. 2).
- Hvis du har haft CRS, ICANS eller andre moderate eller alvorlige bivirkninger efter den første dosis, skal du monitoreres i 24 timer efter den anden dosis.
- Du bør planlægge at blive tæt på det sted, hvor du fik din behandling med en omsorgsgiver i 24-timers overvågningsperioden.
- Hvis du ikke har nogen bivirkninger efter optrappingsbehandlingsdoserne og den første fulde behandlingsdosis, kan din læge give den næste infusion over 1 time. Hvis det tolereres, kan din læge derefter give dine andre infusioner over 30 minutter.

Brug af andre lægemidler før behandling med LYNOZYFIC

Du vil få andre lægemidler før hver af dine første fire doser LYNOZYFIC. Disse hjælper med at reducere risikoen for bivirkninger, såsom cytokin-release-syndrom eller infusionsrelaterede reaktioner. Disse kan omfatte medicin for at reducere risikoen for:

- en allergisk reaktion (antihistaminer)
- inflammation (kortikosteroider)
- feber (såsom paracetamol)

Du kan også få disse lægemidler til senere doser LYNOZYFIC baseret på eventuelle bivirkninger, du har.

Du vil sandsynligvis også få yderligere medicin for at mindske risikoen for at få en infektion og/eller baseret på eventuelle bivirkninger, du har, eller din sygehistorie.

Hvis du har fået for meget LYNOZYFIC

Denne medicin vil blive givet af din læge eller sygeplejerske, og det er usandsynligt, at du vil få for meget. Hvis du får for meget (en overdosis), vil din læge undersøge dig for bivirkninger.

Hvis du har glemt at få en aftale for at få LYNOZYFIC

Det er meget vigtigt at komme til alle dine besøg. Hvis du springer en aftale over, skal du lave en ny så hurtigt som muligt.

Hvis du holder op med at modtage LYNOZYFIC

Du må ikke stoppe behandling med LYNOZYFIC, medmindre du først har drøftet det med din læge. Grunden er, at din tilstand kan blive værre, hvis du stopper behandlingen.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Søg straks lægehjælp, hvis du får nogen af følgende alvorlige bivirkninger, som kan være alvorlige og i sjældne tilfælde kan være dødelige, når de ikke bliver behandlet rigtigt og i tide.

Meget almindelig (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer)

- cytokin-release-syndrom (CRS) – som kan omfatte feber, svimmelhed eller uklarhed, kuldegysninger, vejrtrækningsbesvær eller hurtig hjerterytme
- lungeinfektion (lungebetændelse), med symptomer såsom hoste, feber, vejrtrækningsbesvær eller brystmerter
- COVID-19-infektion med symptomer såsom feber, kuldegysninger, hoste, vejrtrækningsbesvær, ondt i halsen, træthed, eller nyt tab af smags- eller lugtesans
- urinvejsinfektion, med symptomer såsom feber, kulderystelser, smerte eller brændende fornemmelse ved vandladning, øget vandladningstrang eller rygsmerter
- lave niveauer af antistoffer kaldet 'immunglobuliner' i blodet (hypogammaglobulinæmi), hvilket kan gøre infektioner mere sandsynlige
- lave niveauer af en type hvide blodlegemer (neutropeni), hvilket kan gøre infektioner mere sandsynlige – vist i blodprøver

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- Infusionsrelaterede reaktioner (IRR), hvilket kan omfatte feber, svimmelhed eller uklarhed, kulderystelser, vejrtrækningsbesvær eller hurtig hjerterytme
- tegn på en alvorlig immunreaktion kaldet 'immuneffektorcelleassocieret neurotoksicitetssyndrom' (ICANS) – nogle af tegnene er:
 - svært ved at tale, skrive eller forstå ting
 - at føle sig forvirret eller være mindre årvågen eller opmærksom
 - følelse af at være desorienteret
 - krampeanfald
- lavt antal hvide blodlegemer med feber (febril neutropeni)
- alvorlig infektion i hele kroppen (sepsis)
- CMV-infektion (kan forårsage alvorlige blod- og vævsinfektioner)

Ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- progressiv, multifokal leukoencefalopati (PML). Symptomerne på PML kan omfatte klutethed, svaghed, gangbesvær, synsændringer, hukommelsestab eller tale- eller tænkebesvær.

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker nogen af de alvorlige bivirkninger, der er anført ovenfor.

Andre bivirkninger

Andre bivirkninger er anført nedenfor. Fortæl din læge eller sygeplejerske, hvis du får nogen af disse bivirkninger.

Meget almindelig (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer)

- Betændelse i næse, bihuler eller hals (infektion i de øvre luftveje)
- lave niveauer af blodplader (trombocytopeni), der kan gøre dig mere tilbøjelig til at få blå mærker eller blødning
- lave niveauer af røde blodlegemer (anæmi)
- lavt antal hvide blodlegemer (lymfopeni)
- nedsat appetit
- forhøjede niveauer af urinsyre i blodet
- lave niveauer af fosfat (hypofosfatæmi)
- søvnbesvær (søvnløshed)
- ændring i hjernefunktion (encefalopati)
- smerter eller muskelsmerter
- smerter
- muskelsvaghed eller ændringer i muskelbevægelse
- hovedpine
- forhøjet blodtryk (hypertension)
- hoste
- åndenød (dyspnø)
- tilstoppet næse
- diarré
- forstoppelse
- kvalme
- opkastning
- udslæt
- hævede hænder, ankler eller fødder (ødem)
- feber
- meget træt (træthed)
- kulderystelser
- forhøjede niveauer af kreatinin i blodet
- vægttab

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- forhøjet niveau af leverenzymmer transaminase i blodet

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

LYNOZYFIC vil blive opbevaret på hospitalet eller klinikken af din læge.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglasset efter ”Anvendes inden”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Uåbnet hætteglas

- Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).
- Må ikke nedfryses.
- Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Infusionsopløsning

Når den er klargjort, skal den fortyndede opløsning straks administreres. Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist for den fortyndede infusionsvæske, opløsning som følger:

- Op til 8 timer ved stuetemperatur (20 til 25 °C) fra klargøring til infusionens start.
- Op til 48 timer under nedkøling ved 2 til 8 °C fra klargøring til infusionens start.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -forhold før brug brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 til 8 °C, medmindre fortyndingen har fundet sted under kontrollerede og validerede, aseptiske forhold.

Beskyt infusionsvæsken, opløsningen mod lys under opbevaring.

Din læge vil bortskaffe al unødvendig medicin på passende vis. Disse foranstaltninger vil hjælpe med at beskytte miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Aktivt stof: linvoseltamab.

- Hvert hætteglas indeholder 5 mg linvoseltamab i 2,5 ml (2 mg/ml).
- Hvert hætteglas indeholder 200 mg linvoseltamab i 10 ml (20 mg/ml).

Øvrige indholdsstoffer: histidin, histidinhydrochlorid monohydrat, saccharose, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker (se ”LYNOZYFIC indeholder polysorbat 80” i punkt 2)

Udseende og pakningsstørrelser

LYNOZYFIC koncentrat til infusionsvæske leveres som en klar til let opaliserende, farveløs til svagt gul væske, som i alt væsentligt er fri for partikler og leveres i et hætteglas af glas.

LYNOZYFIC leveres i to styrker (5 mg og 200 mg). Hver pakke med LYNOZYFIC indeholder ét hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27
Irland

Fremstiller

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 0800 89383

България

Regeneron Ireland DAC
Тел.: 008002100419

Česká republika

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 050 148

Danmark

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 80 20 03 57

Deutschland

Regeneron GmbH
Tel.: 0800 330 4267

Eesti

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 004 4845

Ελλάδα

Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 00800 44146336

España

Regeneron Spain S.L.U.
Tel: 900031311

France

Regeneron France SAS
Tél: 080 554 3951

Hrvatska

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 787 074

Ireland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 1800800920

Ísland

Regeneron Ireland DAC
Sími: 800 4431

Italia

Regeneron Italy S.r.l.
Tel: 800180052

Lietuva

Regeneron Ireland DAC
Tel: 8 800 33598

Luxembourg/Luxemburg

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 8007-9000

Magyarország

Regeneron Ireland DAC
Tel.: 06-809-93029

Malta

Regeneron Ireland DAC
Tel: 80065169

Nederland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 020 0943

Norge

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 8003 15 33

Österreich

Regeneron Ireland DAC
Tel: 01206094094

Polska

Regeneron Ireland DAC
Tel.: 800 080 691

Portugal

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800783394

România

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 400670

Slovenija

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 83155

Slovenská republika

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 123 255

Suomi/Finland

Regeneron Ireland DAC
Puh/Tel: 0800 772223

Κύπρος
Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 800 925 47

Sverige
Regeneron Ireland DAC
Tel: 0201 604786

Latvija
Regeneron Ireland DAC
Tel: 8000 5874

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:
Procedurer for korrekt håndtering og bortskaffelse af kræftlægemidler bør overvejes.

Fortyndingsinstruktioner

Brug aseptisk teknik til at forberede LYNOZYFIC. Hvert hætteglas er kun beregnet til enkeltdosis. Bortskaf eventuel ubrugt portion, der er tilbage i hætteglasset.

Hætteglasset må ikke rystes.

Inspicér visuelt for partikler og misfarvning før administration. LYNOZYFIC er en klar til let opaliserende, farveløs til svagt gul væske, som i alt væsentligt er fri for synlige partikler. Bortskaf hætteglasset, hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller indeholder partikler.

Udtræk den ønskede dosis fra hætteglasset med LYNOZYFIC baseret på tabel 1, og overfør til en intravenøs infusionspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridopløsning til injektion. LYNOZYFIC er kompatibelt med infusionsposer med polyvinylchlorid (PVC) non-di-ethylhexylphthalat (ikke-DEHP), polyolefin (PO) eller ethylvinylacetat (EVA). Bland fortyndet opløsning ved forsigtigt at vende posen på hovedet. Opløsningen må ikke rystes.

Tabel 1: LYNOZYFIC volumener til tilføjelse til infusionspose

LYNOZYFIC-dosis (mg)	Mængde LYNOZYFIC pr. hætteglas (mg)	Koncentration af hætteglas (mg/ml)	Antal påkrævede hætteglas	Samlet volumen LYNOZYFIC til klargøring af dosis (ml)	Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektion, USP infusionspose (PVC eller PO) volumen (ml)
5	5	2	1	2,5	50 eller 100
25	5	2	5	12,5	50 eller 100
200	200	20	1	10	50 eller 100
Modificeret dosis på grund af bivirkning ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a For instruktioner om hvornår den modificerede dosis skal anvendes, henvises til tabel 3, tabel 4 og tabel 5 i produktresuméet.					

Når LYNOZYFIC er blevet fortyndet som anvist, skal det administreres som følger:

- Tilslut den klargjorte IV-infusionspose med den endelige LYNOZYFIC-opløsning til IV-slanger, der er konstrueret af PVC, polyethylen (PE)-beklædt PVC eller polyurethan (PU). Det anbefales at bruge et 0,2-mikron til 5-mikron polyethersulfon (PES)-filter.
- Gennemskyl med LYNOZYFIC til enden af IV-slangen.
- Bland ikke LYNOZYFIC med andre lægemidler eller administrer andre lægemidler sideløbende gennem den samme intravenøse slange.
- Efter fuldførelse af LYNOZYFIC-infusionen skylles infusionsslangen med tilstrækkelig mængde steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske for at sikre, at hele indholdet af infusionsposen administreres.
- Samlet infusionstid skal omfatte skylning af infusionsslangen.

Når den er klargjort, skal den fortyndede opløsning straks administreres. Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist for den fortyndede infusionsvæske, opløsning som følger:

- Op til 8 timer ved stuetemperatur (20 til 25 °C) fra klargøring til infusionens start.
- Op til 48 timer under nedkøling ved 2 til 8 °C fra klargøring til infusionens start.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -forhold før brug brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 til 8 °C, medmindre fortyndingen har fundet sted under kontrollerede og validerede, aseptiske forhold.

Beskyt infusionsvæsken, opløsningen mod lys under opbevaring.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.