

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LYNOZYFIC 5 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
LYNOZYFIC 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

LYNOZYFIC 5 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 5 mg Linvoseltamab in 2,5 ml in einer Konzentration von 2 mg/ml.

LYNOZYFIC 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Linvoseltamab in 10 ml in einer Konzentration von 20 mg/ml.

Linvoseltamab ist ein rekombinanter humaner Immunglobulin(Ig)G4-basierter bispezifischer Antikörper, hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Zellsuspensionskultur aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Die 5-mg-Durchstechflasche mit Linvoseltamab enthält 2,5 mg Polysorbat 80 in jeder 2,5-ml-Durchstechflasche, was 1 mg/ml entspricht.

Die 200-mg-Durchstechflasche mit Linvoseltamab enthält 10 mg Polysorbat 80 in jeder 10-ml-Durchstechflasche, was 1 mg/ml entspricht.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare bis leicht opalisierende, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit, die im Wesentlichen frei von sichtbaren Partikeln ist, mit einem pH-Wert von 6,0 und einer Osmolarität von etwa 358 mmol/l (2 mg/ml) bzw. etwa 372 mmol/l (20 mg/ml).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

LYNOZYFIC wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter ein Proteasom-Inhibitor, ein Immunmodulator und eine monoklonaler Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die in der Behandlung des multiplen Myeloms erfahren sind.

LYNOZYFIC sollte von einer medizinischen Fachkraft angewendet werden, die direkten Zugang zu einer Notfallausrüstung und entsprechender medizinischer Unterstützung hat, um ggf. schwere Reaktionen wie Zytokin-Freisetzungssyndrom (*cytokine release syndrome*, CRS), Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (*infusion-related reactions*, IRR) oder das immuneffektorzellenassoziierte Neurotoxizitätssyndrom (*Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) zu behandeln (siehe Abschnitt 4.4).

Vor Beginn der Behandlung sollte ein großes Blutbild erstellt werden. Eine aktive Infektion sollte ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine Schwangerschaft bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte ebenfalls ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.6).

Dosierung

Vorbehandlung

Die in Tabelle 1 aufgeführten Arzneimittel sollten als Vorbehandlung angewendet werden, um das Risiko von CRS und/oder IRR zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Arzneimittel zur Vorbehandlung sollten angewendet werden, bis zwei volle Dosen ohne CRS und/oder IRR vertragen wurden.

Tabelle 1: Arzneimittel zur Vorbehandlung

Dosis	Arzneimittel zur Vorbehandlung	Anwendung im Verhältnis zur LYNOZYFIC Infusion
Step-up-Dosierung (einschließlich der ersten 200-mg-Dosis)	40 mg Dexamethason intravenös	1 bis 3 Stunden vor der Infusion
	Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin 25 mg oral oder intravenös)	30 bis 60 Minuten vor der Infusion
	Paracetamol (z. B. 500 bis 1000 mg oral)	30 bis 60 Minuten vor der Infusion
Zweite 200-mg-Dosis	Dexamethason	1 bis 3 Stunden vor der Infusion
	40 mg Dexamethason intravenös bei Patienten, bei denen CRS und/oder IRR bei der vorherigen Infusion aufgetreten ist	
	10 mg Dexamethason intravenös bei Patienten, bei denen kein CRS und/oder IRR bei der vorherigen Infusion aufgetreten ist	
	Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin 25 mg oral oder intravenös)	30 bis 60 Minuten vor der Infusion
	Paracetamol (z. B. 500 bis 1000 mg oral)	30 bis 60 Minuten vor der Infusion
Nachfolgende Dosen von 200 mg	<ul style="list-style-type: none"> Wenn bei dem Patienten bei der vorherigen Infusion ein CRS und/oder IRR aufgetreten ist, sind die Vorbehandlungsarzneimittel wie oben für die zweite 200-mg-Dosis beschrieben zu wiederholen. 	

Dosis	Arzneimittel zur Vorbehandlung	Anwendung im Verhältnis zur LYNOZYFIC Infusion
	<ul style="list-style-type: none"> • Sobald die 200-mg-Dosis ohne CRS und/oder IRR vertragen wird: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wenn der Patient 40 mg Dexamethason intravenös mit der vorherigen Infusion erhalten hat, auf 10 mg Dexamethason intravenös abdosieren und mit anderen Vorbehandlungsarzneimitteln wie oben beschrieben fortfahren. ○ Wenn der Patient mit der vorherigen Infusion 10 mg Dexamethason intravenös erhalten hat, müssen alle Vorbehandlungsarzneimittel abgesetzt werden. 	

Prophylaxe

Für alle Patienten wird eine prophylaktische Behandlung gemäß den lokalen Richtlinien der Einrichtung gegen *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (PJP) und Herpes-simplex- sowie Herpes-zoster-Viren empfohlen. Prophylaktische antimikrobielle und antivirale Arzneimittel, einschließlich Prophylaxe gegen Infektionen mit Zytomegalievirus (*cytomegalovirus*, CMV), sollten basierend auf den lokalen Richtlinien der Einrichtung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Empfohlene Dosierung

Die empfohlenen Step-up- Behandlungsdosen, die volle Behandlungsdosis und die Behandlungshäufigkeit sind in Tabelle 2 aufgeführt. Jede Dosis sollte nur angewendet werden, wenn die vorherige Dosis vertragen wurde. Für Dosen, die nicht vertragen wurden, siehe Tabelle 3, Tabelle 4 und Tabelle 5.

Alle Patienten sind während der Anwendung und nach Abschluss der Infusion der ersten Step-up-Behandlungsdosis 24 Stunden lang auf Anzeichen und Symptome von CRS, IRR und ICANS zu überwachen. Die Patienten sollen angewiesen werden, nach der ersten Step-up-Behandlungsdosis 24 Stunden lang zusammen mit einem Betreuer in der Nähe des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, bei denen CRS, IRR, eine neurologische Nebenwirkung oder ein beliebiges unerwünschtes Ereignis von Grad ≥ 2 bei der ersten Step-up-Behandlungsdosis aufgetreten ist, sollen während der Anwendung und nach der Anwendung der zweiten Step-up-Behandlungsdosis 24 Stunden lang überwacht werden. Außerdem sollen sie angewiesen werden, 24 Stunden lang zusammen mit einem Betreuer in der Nähe des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 2: Empfohlene Dosierung

Dosierungsschema	Tag ^a	LYNOZYFIC-Dosis	
Step-up-Dosierungsschema	Woche 1 Tag 1	Step-up-Behandlungsdosis 1	5 mg
	Woche 2 Tag 1	Step-up-Behandlungsdosis 2	25 mg
	Woche 3 Tag 1	Erste volle Behandlungsdosis	200 mg
Wöchentliches Dosierungsschema	Woche 4 bis Woche 13 für 10 Behandlungsdosen	Volle Behandlungsdosen	200 mg
2-wöchentliches Dosierungsschema	Woche 14 und danach alle 2 Wochen	Volle Behandlungsdosen	200 mg
Patienten, die mindestens 17 200-mg-Dosen erhalten haben und nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) in oder nach Woche 24 ein sehr gutes teilweises Ansprechen (<i>very good partial response, VGPR</i>) oder ein besseres Ansprechen aufweisen^b			
4-wöchentliches Dosierungsschema	In oder nach Woche 24 und danach alle 4 Wochen	Behandlungsdosen	200 mg

^a Die wöchentlichen Dosen sollten mindestens 5 Tage auseinander liegen.

Dosierungsschema	Tag ^a	LYNOZYFIC-Dosis
^b Patienten, die in Woche 24 kein VGPR oder besser erreicht haben, sollten weiterhin alle 2 Wochen LYNOZYFIC erhalten.		

Behandlungsdauer

Die Behandlung sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Behandlung von Nebenwirkungen

Tabelle 3 beschreibt die Behandlung von CRS. Tabelle 4 beschreibt die Behandlung von ICANS. Tabelle 5 beschreibt die Behandlung anderer Nebenwirkungen.

Zytokin-Freisetzungssyndrom

CRS anhand des klinischen Erscheinungsbilds identifizieren (siehe Abschnitt 4.4). Andere Ursachen für Fieber, Hypoxie und Hypotonie beurteilen und behandeln. Wenn Verdacht auf CRS besteht, LYNOZYFIC aussetzen, bis CRS abklingt. CRS sollte gemäß den Empfehlungen in Tabelle 3 und den aktuellen Praxisleitlinien behandelt werden. Es sollte eine unterstützende Therapie für CRS angewendet werden, die bei schwerem oder lebensbedrohlichem CRS eine Intensivversorgung umfassen kann.

Tabelle 3: Empfehlungen zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms

Grad ^a	Vorliegende Symptome	Empfehlungen
Grad 1	Fieber $\geq 38\text{ °C}^b$	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung aussetzen, bis CRS abklingt. • Unterstützende Maßnahmen, die eine Intensivversorgung umfassen können. • Antizytokintherapie^c und/oder Corticosteroide^d erwägen. • Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten.
Grad 2	Fieber $\geq 38\text{ °C}^b$ mit: Hypotonie, die auf Flüssigkeiten anspricht und keine Vasopressoren erfordert und/oder Hypoxie, die Sauerstoff über eine Nasenkanüle mit niedrigem Fluss ^e oder Blow-by-Sauerstoff erfordert	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung aussetzen, bis CRS abklingt. • Unterstützende Maßnahmen, die eine Intensivversorgung umfassen können. • Wenn sich die Symptome nicht innerhalb von 4 Stunden bessern, eine Antizytokintherapie^c anwenden. • Bei Patienten mit Organtoxizitäten Corticosteroide^d anwenden. • Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten.
Grad 3	Fieber $\geq 38\text{ °C}^b$ mit: Hypotonie, die einen Vasopressor erfordert (mit oder ohne Vasopressin) und/oder Hypoxie, die Sauerstoff mit hohem Fluss ^e über eine Nasenkanüle, Gesichtsmaske, Maske ohne Rückatmung oder Venturi-Maske erfordert.	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung aussetzen, bis CRS abklingt. • Unterstützende Maßnahmen, die eine Intensivversorgung umfassen können, einschließlich Antizytokintherapie^c und Corticosteroide^e. • Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten.

Grad ^a	Vorliegende Symptome	Empfehlungen
		<ul style="list-style-type: none"> Die Behandlung endgültig abbrechen, wenn CRS Grad 3 bei nachfolgenden Infusionen erneut auftritt.
Grad 4	Fieber $\geq 38\text{ °C}^b$ mit: Hypotonie, die mehrere Vasopressoren erfordert (außer Vasopressin) und/oder Hypoxie, die Sauerstoff durch Überdruckbeatmung erfordert (z. B. kontinuierliche Überdruckbeatmung (<i>continuous positive airway pressure</i> , CPAP), biphasische Überdruckbeatmung (<i>bilevel positive airway pressure</i> , BiPAP), Intubation und mechanische Beatmung).	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung endgültig abbrechen. CRS sollte gemäß den Empfehlungen zu Grad 3 behandelt werden.
Sonstiges	AST (Aspartataminotransferase)/ALT (Alaninaminotransferase) $> 5 \times \text{ONG}$ assoziiert mit CRS Grad 3 oder geringer	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung aussetzen, bis CRS abklingt und AST/ALT $< 3 \times \text{ONG}$ betragen, wenn der Ausgangswert normal war, bzw. 1,5 bis $3 \times$ des Ausgangswert, wenn der Ausgangswert auffällig war. Unterstützende Maßnahmen, die eine Intensivversorgung umfassen können, und Überwachung. Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten.
^a	Basierend auf Kriterien zur Einstufung von CRS nach Lee (Lee et al., 2019).	
^b	Dem CRS zugeschrieben. Fieber tritt nicht immer gleichzeitig mit Hypotonie oder Hypoxie auf, da es durch Interventionen wie Steroide, Antipyretika oder eine Antizytokintherapie maskiert werden kann.	
^c	8 mg/kg Tocilizumab als Infusion über 1 Stunde, bis höchstens 800 mg, können in Betracht gezogen werden.	
^d	Z. B. 20 mg Dexamethason pro Tag in mehreren Dosen oder Äquivalent.	
^e	Sauerstoff mit niedrigem Fluss ist definiert als Sauerstoff, der mit < 6 l/Minute abgegeben wird; Sauerstoff mit hohem Fluss ist definiert als Sauerstoff, der mit ≥ 6 l/Minute abgegeben wird.	

Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

Die Behandlungsempfehlungen für ICANS sind in Tabelle 4 zusammengefasst. LYNZYFIC beim ersten Anzeichen eines Verdachts auf ICANS aussetzen und eine Konsultation mit einem Neurologen und anderen Spezialisten zur weiteren Beurteilung und Behandlung in Betracht ziehen. Andere Ursachen neurologischer Symptome ausschließen. Unterstützende Therapie anwenden, die bei schwerem oder lebensbedrohlichem ICANS eine Intensivtherapie umfassen kann.

Tabelle 4: Empfehlungen für die Behandlung von ICANS

Grad ^a	Vorliegende Symptome ^b	Empfehlungen
Alle Grade	Siehe Informationen für die einzelnen Grade.	<ul style="list-style-type: none"> Unterstützende Therapie anwenden, die eine Intensivversorgung umfassen kann. Gemäß aktueller Praxisleitlinien versorgen. Nicht sedierende Antikonvulsiva zur Anfallsprophylaxe erwägen.

Grad^a	Vorliegende Symptome^b	Empfehlungen
Grad 1	ICE ^c Wert 7–9 oder Bewusstseinstrübung ^d : wacht spontan auf.	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung aussetzen, bis die neurologischen Symptome abgeklungen sind oder auf den Ausgangswert zurückkehren. • Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten.
Grad 2	ICE ^c Wert 3–6 oder Bewusstseinstrübung ^d : wacht bei Ansprache auf.	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung aussetzen, bis die neurologischen Symptome abgeklungen sind oder auf den Ausgangswert zurückkehren. • Dexamethason^e 10 mg intravenös alle 6 Stunden anwenden. Dexamethason-Anwendung bis zum Abklingen auf Grad 1 oder weniger fortsetzen, dann ausschleichen. • Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten.
Grad 3	ICE ^c Wert 0–2 oder Bewusstseinstrübung ^d : wacht nur bei taktilem Stimulus auf, oder Krampfanfälle, entweder: <ul style="list-style-type: none"> • alle klinischen Anfälle, fokal oder generalisiert, die schnell abklingen, oder • nicht konvulsive Anfälle im Elektroenzephalogramm (EEG), die nach Intervention abklingen, oder erhöhter intrakranieller Druck: fokales/lokales Ödem in der zerebralen Bildgebung.	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung aussetzen, bis die neurologischen Symptome abgeklungen sind oder auf den Ausgangswert zurückkehren. • Neurologische Untersuchung erwägen. • Dexamethason^e 10 mg intravenös alle 6 Stunden anwenden. Dexamethason-Anwendung bis zum Abklingen auf Grad 1 oder weniger fortsetzen, dann ausschleichen. • Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten. • Behandlung endgültig abrechnen bei rezidivierendem ICANS Grad 3.
Grad 4	ICE ^c Wert 0 oder Bewusstseinstrübung ^d : entweder <ul style="list-style-type: none"> • Patient lässt sich nicht aufwecken oder muss mit heftigen oder wiederholten taktilen Reizen geweckt werden, oder • Stupor oder Koma, oder Krampfanfälle, entweder: <ul style="list-style-type: none"> • lebensbedrohlicher verlängerter Krampfanfall (> 5 Minuten) oder • wiederholte klinische oder elektrische Anfälle ohne Rückkehr zu den Ausgangswerten dazwischen oder motorische Befunde:	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung endgültig abrechnen. • Neurologische Untersuchung erwägen. • Dexamethason^e 10 mg intravenös alle 6 Stunden anwenden. Dexamethason-Anwendung bis zum Abklingen auf Grad 1 oder weniger fortsetzen, dann ausschleichen.

Grad^a	Vorliegende Symptome^b	Empfehlungen
	<ul style="list-style-type: none"> • tiefe fokale motorische Schwäche wie Hemiparese oder Paraparese <p>oder erhöhter intrakranieller Druck/Zerebralödem mit Anzeichen/Symptomen wie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diffuses Zerebralödem in der zerebralen Bildgebung oder • Dezerebrations- oder Dekortikationsstarre oder • Lähmung des 6. Hirnnervs oder • Papillenödem oder • Cushing-Trias. 	
^a	Basierend auf der Einstufung von ICANS durch die <i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i> (ASTCT) 2019.	
^b	Die Versorgung richtet sich nach dem schwersten Ereignis, das keiner anderen Ursache zuzuschreiben ist.	
^c	Wenn der Patient geweckt werden kann und eine Beurteilung der immuneffektorzellenassoziierten Enzephalopathie (<i>Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy</i> , ICE) durchgeführt werden kann, bewerten Sie: Orientierung (kennt Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus = 4 Punkte); Benennung (benennt 3 Objekte, z. B. auf Uhr, Stift, Knopf zeigen = 3 Punkte); befolgt Anweisungen (z. B. „Zeigen Sie mir 2 Finger.“ oder „Schließen Sie die Augen und stecken Sie die Ihre Zunge heraus.“ = 1 Punkt); Schreiben (Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben = 1 Punkt); Konzentration (von 100 in 10er-Schritten rückwärts zählen = 1 Punkt). Wenn der Patient nicht geweckt werden kann und keine ICE-Beurteilung durchgeführt werden kann (ICANS Grad 4) = 0 Punkte.	
^d	Nicht auf eine andere Ursache zurückzuführen.	
^e	Alle Verweise auf die Dexamethason-Anwendung beziehen sich auf Dexamethason oder Äquivalent.	

Andere Nebenwirkungen

Die Behandlungsempfehlungen für andere Nebenwirkungen sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Empfehlungen zur Behandlung anderer Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Grad	Empfehlungen
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (<i>Infusion-related reactions</i> , IRR)	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> • Infusion stoppen und Symptome behandeln. • Wenn die Symptome Grad 1 oder dem Ausgangswert entsprechen, kann die Behandlung mit der verbliebenen Infusion fortgesetzt werden (die Gesamtinfusionsdauer darf insgesamt 6 Stunden nicht überschreiten). • Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten.
	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Infusion stoppen und Symptome behandeln. • Kann wieder aufgenommen werden, wenn die Symptome

Nebenwirkung	Grad	Empfehlungen
		<p>Grad 1 oder dem Ausgangswert entsprechen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten. • Behandlung endgültig abbrechen, wenn eine IRR Grad 3 bei nachfolgenden Infusionen erneut auftritt.
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung endgültig abbrechen und Symptome behandeln.
Neurologische Nebenwirkung (außer ICANS)	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung aussetzen, bis die Symptome auf Grad 1 oder auf den Ausgangswert zurückkehren. • Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten.
	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung aussetzen, bis Grad 1 oder Ausgangswert erreicht ist. • Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten.
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Endgültigen Abbruch der Behandlung erwägen. • Wenn die Behandlung nicht endgültig abgebrochen wird, die nachfolgenden Behandlungsdosen aussetzen, bis Grad 1 oder der Ausgangswert erreicht ist. Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten.
Infektionen	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Die Behandlung bei Patienten mit aktiver Infektion aussetzen, bis sich die Infektion auf Grad 1 oder weniger verbessert. • Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten.
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Endgültigen Abbruch der Behandlung erwägen. Wenn die Behandlung nicht endgültig abgebrochen wird, die nachfolgenden Behandlungsdosen aussetzen, bis Grad 1 oder der Ausgangswert erreicht ist. Bei Wiederaufnahme der Dosierung die Empfehlungen in Tabelle 6 beachten.
Andere nicht hämatologische Nebenwirkungen	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung aussetzen, bis Grad 1 oder Ausgangswert erreicht ist. • Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten.
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Endgültigen Abbruch der Behandlung erwägen. • Wenn die Behandlung nicht endgültig abgebrochen wird, die nachfolgenden Behandlungsdosen aussetzen, bis Grad 1 oder der

Nebenwirkung	Grad	Empfehlungen
		Ausgangswert erreicht ist. Bei Wiederaufnahme der Dosierung die Empfehlungen in Tabelle 6 beachten.
Hämatologische Nebenwirkungen	Thrombozytenzahl unter 50 000/ μ l mit Blutung ODER weniger als 25 000/ μ l	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung aussetzen, bis 25 000/μl oder mehr erreicht wurden und es keine Anzeichen für Blutungen gibt. • Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten.
	Absolute Neutrophilenzahl unter $1,0 \times 10^9/l$ mit Infektion Grad 2 oder höher ODER weniger als $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung aussetzen, bis $0,5 \times 10^9/l$ oder mehr erreicht ist und die Infektion sich auf Grad 1 oder weniger gebessert hat. • Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten.
	Febrile Neutropenie	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung aussetzen, bis die Neutrophilenzahl größer als $1,0 \times 10^9/l$ ist und das Fieber abklingt. • Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten.

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

Dosisverzögerungen können erforderlich sein, um Toxizitäten im Zusammenhang mit LYNOZYFIC zu behandeln (siehe Abschnitt 4.4). Siehe Tabellen 3, 4 und 5 zur Behandlung von Nebenwirkungen. Die Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Therapie mit LYNOZYFIC nach einer Nebenwirkung sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Bei Wiederaufnahme der Therapie sollten die Dosen mit einem Abstand von mindestens 5 Tagen nach der zuvor angewendeten Dosis angewendet werden. Auf Grundlage der klinischen Beurteilung können die Step-up-Behandlungsdosen wiederholt werden. Die in Tabelle 2 empfohlenen Dosen sollen nicht überschritten werden. Arzneimittel zur Vorbehandlung gemäß Tabelle 1 anwenden. Wenn die angewendete Dosis nach Wiederaufnahme der Behandlung vertragen wird, mit der nächsten Dosis des empfohlenen Dosierungsschemas gemäß Tabelle 2 fortfahren.

Tabelle 6: Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Therapie mit LYNOZYFIC nach einer Nebenwirkung

Letzte angewendete Dosis	Nebenwirkung und Grad	Dosis zur Wiederaufnahme der Therapie mit der nächsten geplanten Dosis^a	Zusätzliche Empfehlungen für die Wiederaufnahme der Therapie^b
5 mg	Grad 1: CRS und ICANS	Wenn ≤ 14 Tage seit der letzten Dosis, 25 mg anwenden	<ul style="list-style-type: none"> • Anwendung mit der gleichen Infusionsgeschwindigkeit wie bei der vorherigen Dosis.
		Wenn > 14 Tage seit der letzten Dosis, wieder mit der schrittweisen Erhöhung der Dosis von 5 mg beginnen	
	Grad 2: CRS, IRR oder ICANS	Wenn ≤ 14 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, 25 mg anwenden	<ul style="list-style-type: none"> • Bei vorbestehendem CRS oder IRR bei Wiederaufnahme der Therapie eine Verringerung der Infusionsrate um bis zu 50 % erwägen (nicht mehr als 6 Stunden insgesamt). • Bei vorbestehendem CRS oder ICANS 24 Stunden lang überwachen
		Wenn > 14 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, die Step-up-Dosierung ab 5 mg erneut beginnen	

Letzte angewendete Dosis	Nebenwirkung und Grad	Dosis zur Wiederaufnahme der Therapie mit der nächsten geplanten Dosis ^a	Zusätzliche Empfehlungen für die Wiederaufnahme der Therapie ^b
	Grad 3: CRS, IRR oder ICANS	2,5 mg anwenden	<ul style="list-style-type: none"> Bei vorbestehendem CRS oder IRR bei Wiederaufnahme der Therapie die Infusionsrate um bis zu 50 % verringern (nicht mehr als 6 Stunden insgesamt). Wenn dies vertragen wird, die Rate bei nachfolgenden Infusionen steigern. Bei vorbestehendem CRS oder ICANS 24 Stunden stationär aufnehmen
	Rezidivierender Grad 3: CRS, IRR oder ICANS	Behandlung endgültig abbrechen	nicht zutreffend
	Grad 4: CRS, IRR oder ICANS		
	AST/ALT > 5 × ONG assoziiert mit CRS Grad 2 oder geringer	Bei Transaminasespiegeln, die innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Erhöhung Richtung Ausgangswert tendieren, 25 mg anwenden	<ul style="list-style-type: none"> Bei CRS Grad 2 ist bei Wiederaufnahme der Therapie eine Verringerung der Infusionsrate um bis zu 50 % zu erwägen (nicht mehr als 6 Stunden insgesamt).
		Bei Transaminasespiegeln, die nicht innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Erhöhung Richtung Ausgangswert tendieren, 2,5 mg anwenden	
	Alle anderen Nebenwirkungen in Tabelle 5	Wenn ≤ 14 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, 25 mg anwenden	<ul style="list-style-type: none"> Anwendung mit der gleichen Infusionsrate wie bei der vorherigen Dosis
Wenn > 14 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, die Step-up-Dosierung ab 5 mg erneut beginnen			
25 mg	Grad 1: CRS und ICANS	Wenn ≤ 14 Tage seit der letzten Dosis, 200 mg anwenden	<ul style="list-style-type: none"> Anwendung mit der gleichen Infusionsrate wie bei der vorherigen Dosis
		Wenn > 14 und ≤ 28 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, die Step-up-Dosierung ab 25 mg erneut beginnen	
		Wenn > 28 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, die Step-up-Dosierung ab 5 mg erneut beginnen	
	Grad 2: CRS, IRR oder ICANS	Wenn ≤ 14 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, 200 mg anwenden	<ul style="list-style-type: none"> Bei vorbestehendem CRS oder IRR bei Wiederaufnahme der Therapie eine Verringerung der Infusionsrate um bis zu 50 % erwägen (nicht mehr als 6 Stunden insgesamt). Bei vorbestehendem CRS oder ICANS 24 Stunden lang überwachen
		Wenn > 14 Tage und ≤ 28 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, die Step-up-Dosierung ab 25 mg erneut beginnen	
		Wenn > 28 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, die Step-up-Dosierung ab 5 mg erneut beginnen	

Letzte angewendete Dosis	Nebenwirkung und Grad	Dosis zur Wiederaufnahme der Therapie mit der nächsten geplanten Dosis ^a	Zusätzliche Empfehlungen für die Wiederaufnahme der Therapie ^b	
	Grad 3: CRS, IRR oder ICANS	5 mg anwenden	<ul style="list-style-type: none"> Bei vorbestehendem CRS oder IRR bei Wiederaufnahme der Therapie die Infusionsrate um bis zu 50 % verringern (nicht mehr als 6 Stunden insgesamt). Bei vorbestehendem CRS oder ICANS 24 Stunden stationär aufnehmen 	
	Rezidivierender Grad 3: CRS, IRR oder ICANS	Behandlung endgültig abbrechen	nicht zutreffend	
	Grad 4: CRS, IRR oder ICANS			
	AST/ALT > 5 × ONG assoziiert mit CRS Grad 2 oder geringer	Bei Transaminasespiegeln, die innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Erhöhung Richtung Ausgangswert tendieren, 200 mg anwenden	Bei Transaminasespiegeln, die nicht innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Erhöhung Richtung Ausgangswert tendieren, die Step-up-Dosierung ab 5 mg neu beginnen	<ul style="list-style-type: none"> Bei CRS Grad 2 ist bei Wiederaufnahme der Therapie eine Verringerung der Infusionsrate um bis zu 50 % zu erwägen (nicht mehr als 6 Stunden insgesamt).
		Bei Transaminasespiegeln, die nicht innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Erhöhung Richtung Ausgangswert tendieren, die Step-up-Dosierung ab 5 mg neu beginnen		
	Alle anderen Nebenwirkungen in Tabelle 5	Wenn ≤ 14 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, 200 mg anwenden	Wenn > 14 Tage und ≤ 28 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, die Step-up-Dosierung ab 25 mg erneut beginnen	<ul style="list-style-type: none"> Anwendung mit der gleichen Infusionsrate wie bei der vorherigen Dosis
		Wenn > 14 Tage und ≤ 28 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, die Step-up-Dosierung ab 25 mg erneut beginnen		
Wenn > 28 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, die Step-up-Dosierung ab 5 mg erneut beginnen				
200 mg	Grad 1 CRS und ICANS	Wenn ≤ 49 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, 200 mg anwenden	<ul style="list-style-type: none"> Anwendung mit der gleichen Infusionsrate wie bei der vorherigen Dosis 	
		Wenn > 49 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, die Step-up-Dosierung ab 5 mg erneut beginnen		
	Grad 2: CRS, IRR oder ICANS	Wenn ≤ 49 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, 200 mg anwenden	<ul style="list-style-type: none"> Bei vorbestehendem CRS oder IRR bei Wiederaufnahme der Therapie eine Verringerung der Infusionsrate um bis zu 50 % erwägen (nicht mehr als 6 Stunden insgesamt). Bei vorbestehendem CRS oder ICANS 24 Stunden lang überwachen 	
		Wenn > 49 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, die Step-up-Dosierung ab 5 mg erneut beginnen		
	Grad 3: CRS, IRR oder ICANS	Wenn ≤ 49 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, 25 mg anwenden	Wenn > 49 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, die Step-	<ul style="list-style-type: none"> Bei vorbestehendem CRS oder IRR bei Wiederaufnahme der Therapie die Infusionsrate um bis zu 50 % verringern (nicht mehr als 6 Stunden insgesamt).
		Wenn > 49 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, die Step-		

Letzte angewendete Dosis	Nebenwirkung und Grad	Dosis zur Wiederaufnahme der Therapie mit der nächsten geplanten Dosis ^a	Zusätzliche Empfehlungen für die Wiederaufnahme der Therapie ^b
		up-Dosierung ab 5 mg erneut beginnen	<ul style="list-style-type: none"> Bei vorbestehendem CRS oder ICANS 24 Stunden stationär aufnehmen
	Rezidivierender Grad 3: CRS, IRR oder ICANS	Behandlung endgültig abbrechen	nicht zutreffend
	Grad 4: CRS, IRR oder ICANS		
	AST/ALT > 5 × ONG assoziiert mit CRS Grad 2 oder geringer	Bei Transaminasenspiegeln, die innerhalb von 7 Tagen Richtung Ausgangswert tendieren, 200 mg anwenden	<ul style="list-style-type: none"> Bei CRS Grad 2 ist bei Wiederaufnahme der Therapie eine Verringerung der Infusionsrate um bis zu 50 % zu erwägen (nicht mehr als 6 Stunden insgesamt).
		Bei Transaminasenspiegeln, die nicht innerhalb von 7 Tagen Richtung Ausgangswert tendieren, und wenn seit der letzten Dosis ≤ 49 Tage vergangen sind, 25 mg anwenden	
		Bei Transaminasenspiegeln, die nicht innerhalb von 7 Tagen Richtung Ausgangswert tendieren, und wenn seit der letzten Dosis > 49 Tage vergangen sind, die Step-up-Dosierung ab 5 mg erneut beginnen	
	Alle anderen Nebenwirkungen in Tabelle 5	Wenn ≤ 49 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, 200 mg anwenden	<ul style="list-style-type: none"> Anwendung mit der gleichen Infusionsrate wie bei der vorherigen Dosis
		Wenn > 49 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, die Step-up-Dosierung ab 5 mg erneut beginnen	

^a Bei Wiederaufnahme der Therapie sollten die Dosen mit einem Abstand von mindestens 5 Tagen nach der zuvor angewendeten Dosis angewendet werden.

^b Wenn die Infusionsrate verringert wurde und die Behandlungsdosis vertragen wird, kann die Infusionsrate nach klinischem Ermessen bei den folgenden Infusionen schrittweise erhöht werden (Mindestdauer von 30 Minuten).

Versäumte Dosen

Wenn eine Dosis aus einem Grund ausgelassen wird, der nicht in den Tabellen 3, 4 oder 5 aufgeführt ist, sollte die Dosis so bald wie möglich gemäß Tabelle 7 angewendet werden.

Tabelle 7: Empfehlungen für die Wiederaufnahme der Therapie mit LYNOZYFIC nach einer versäumten Dosis

Letzte angewendete Dosis	Zeit seit der letzten angewendeten Dosis ^a	Maßnahme für die nächste Dosis.
5 mg	≤ 14 Tage	25 mg anwenden
	> 14 Tage	Step-up-Dosierung ab 5 mg erneut beginnen
25 mg	≤ 14 Tage	Anwendung von 200 mg

Letzte angewendete Dosis	Zeit seit der letzten angewendeten Dosis ^a	Maßnahme für die nächste Dosis.
	> 14 Tage und ≤ 28 Tage	Step-up-Dosierung ab 25 mg erneut beginnen
	> 28 Tage	Step-up-Dosierung ab 5 mg erneut beginnen
200 mg	≤ 49 Tage	Anwendung von 200 mg
	> 49 Tage	Step-up-Dosierung ab 5 mg erneut beginnen
HINWEIS: Arzneimittel zur Vorbehandlung gemäß Tabelle 1 anwenden. ^a Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Wiederaufnahme der Behandlung mit LYNOZYFIC bei Patienten erwägen, die eine Dosisverzögerung von mehr als 30 Tagen benötigen.		

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Für ältere Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leicht (CrCL [Kreatinin-Clearance] ≥ 60 bis < 90 ml/min), mäßig (CrCL ≥ 30 bis < 60 ml/min) oder schwer (CrCL ≥ 15 bis < 30 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > ONG bis 1,5 × ONG oder AST > ONG) wird keine Dosisanpassung empfohlen. LYNOZYFIC wurde nicht bei Patienten mit mäßig (Gesamtbilirubin > 1,5 bis 3 × ONG, AST) oder schwer (Gesamtbilirubin > 3 bis 10 × ONG, AST) eingeschränkter Leberfunktion untersucht. Für Patienten mit mäßig oder schwer eingeschränkter Leberfunktion können keine Dosisempfehlungen gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt zur Behandlung des multiplen Myeloms keinen relevanten Nutzen von LYNOZYFIC bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

LYNOZYFIC ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt.

LYNOZYFIC wird als intravenöse Infusion über eine spezielle Infusionsleitung angewendet. Es wird empfohlen, einen 0,2-µm- bis 5-µm-Polyethersulfon (PES)-Filter zu verwenden (siehe Abschnitt 6.6).

- Step-up-Behandlungsdosis 1, Step-up-Behandlungsdosis 2 und die erste volle Behandlungsdosis LYNOZYFIC werden als 4-stündige Infusion angewendet. Wenn die erste volle Behandlungsdosis LYNOZYFIC vertragen wurde, kann die Infusionszeit für die nächste volle Behandlungsdosis auf 1 Stunde und anschließend auf 30 Minuten für alle nachfolgenden vollen Behandlungsdosen reduziert werden.
- Infusionsempfehlungen bei Wiederaufnahme nach einer Nebenwirkung siehe Tabelle 6.
- LYNOZYFIC darf nicht als Stoß- oder Bolusinjektion angewendet werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS)

Bei Patienten unter Linvoseltamab wurden Fälle von CRS gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). CRS ist eine Reaktion, die schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein kann.

Zu den klinischen Anzeichen und Symptomen eines CRS gehörten unter anderem Fieber, Schüttelfrost, Hypoxie, Tachykardie und Hypotonie.

Arzneimittel zur Vorbehandlung (siehe Tabelle 1) anwenden und die Therapie gemäß der Step-up-Dosierung für LYNOZYFIC (siehe Tabelle 2) beginnen, um das Risiko für ein CRS zu verringern.

Alle Patienten sollten während und nach der Infusion auf Anzeichen und Symptome von CRS überwacht werden. Alle Patienten sollten angewiesen werden, beim Auftreten von Anzeichen oder Symptomen eines CRS sofort einen Arzt aufzusuchen.

Bei der ersten Step-up-Behandlungsdosis von LYNOZYFIC sollten alle Patienten angewiesen werden, nach Beendigung der Infusion 24 Stunden lang zusammen mit einer Betreuungsperson in der Nähe des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben.

Bei der zweiten Step-up-Behandlungsdosis und den nachfolgenden Dosen sollten die Patienten angewiesen werden, nach Beendigung der Infusion 24 Stunden lang zusammen mit einer Betreuungsperson in der Nähe des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben:

- Für die zweite Step-up-Behandlungsdosis von LYNOZYFIC, wenn der Patient bei der ersten Step-up-Behandlungsdosis ein CRS hatte
- Für eine weitere Dosis, wenn der Patient bei der vorherigen Dosis ein CRS von Grad 2 hatte

Patienten, bei denen zu irgendeinem Zeitpunkt ein erstes CRS-Ereignis von Grad 3 auftritt, sollten nach Erhalt der nächsten Dosis für 24 Stunden ins Krankenhaus eingewiesen werden.

Patienten sollten beim ersten Anzeichen von CRS sofort untersucht werden, um festzustellen, ob eine Krankenhauseinweisung erforderlich ist. Es sollte gemäß den aktuellen Praxisleitlinien behandelt und unterstützende Maßnahmen sollten angewendet werden. LYNOZYFIC sollte ausgesetzt werden, bis das CRS abklingt. Je nach Schweregrad sollte die nächste Dosis angepasst oder LYNOZYFIC endgültig abgesetzt werden (siehe Tabelle 3).

Reaktion in Zusammenhang mit einer Infusion (Infusion related reaction, IRR)

Möglicherweise lässt sich eine IRR klinisch nicht von Manifestationen eines CRS unterscheiden. Bei IRR je nach Schweregrad der Reaktion die Infusion unterbrechen oder verlangsamen oder LYNOZYFIC dauerhaft absetzen (siehe Tabelle 5).

Immuneffektorzellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

Bei Patienten unter Linvoseltamab wurden Fälle von ICANS gemeldet (siehe Abschnitt 4.8).

Zu den klinischen Anzeichen und Symptomen von ICANS gehören unter anderem Aphasie, Zerebralödem, Verwirrtheit, Bewusstseinsstrübung, Orientierungsstörung, Enzephalopathie und Krampfanfälle.

Alle Patienten sollten während der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von ICANS überwacht werden.

Bei der ersten Step-up-Behandlungsdosis von LYNOZYFIC sollten alle Patienten angewiesen werden, nach Beendigung der Infusion 24 Stunden lang zusammen mit einer Betreuungsperson in der Nähe des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben

Bei der zweiten Step-up-Behandlungsdosis und den nachfolgenden Dosen sollten die Patienten angewiesen werden, nach Beendigung der Infusion 24 Stunden lang zusammen mit einer Betreuungsperson in der Nähe des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben:

- Für die zweite Step-up-Behandlungsdosis von LYNOZYFIC, wenn der Patient bei der ersten Step-up-Behandlungsdosis ein ICANS hatte
- Für eine weitere Dosis, wenn der Patient bei der vorherigen Dosis ein ICANS von Grad 2 hatte

Patienten, bei denen zu irgendeinem Zeitpunkt ein erstes ICANS-Ereignis von Grad 3 auftritt, sollten nach Erhalt der nächsten Dosis für 24 Stunden ins Krankenhaus eingewiesen werden.

Der Patient sollte beim ersten Anzeichen von ICANS sofort untersucht werden.; Eine unterstützende Therapie sollte angewendet und eine weitere Behandlung gemäß aktueller Praxisleitlinien erwogen werden. LYNOZYFIC sollte ausgesetzt werden, bis das ICANS abklingt, und je nach Schweregrad sollte die nächste Dosis modifiziert oder LYNOZYFIC dauerhaft abgesetzt werden (siehe Tabelle 4). Patienten sollten angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome von ICANS auftreten.

Aufgrund des Potenzials für ICANS besteht bei Patienten, die LYNOZYFIC erhalten, das Risiko von Verwirrtheit und Bewusstseinstörung. Patienten anweisen, für 24 Stunden nach Abschluss jeder Step-up-Behandlungsdosis sowie beim erstmaligen Auftreten neurologischer Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abgeklungen sind (siehe Abschnitt 4.7).

Infektionen

Bei Patienten, die Linvoseltamab erhielten, wurden schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen berichtet. Auch bei Patienten, die LYNOZYFIC erhielten, wurden Fälle von progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML) berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit aktiven Infektionen sollte keine Behandlung eingeleitet werden. Die Patienten sollten vor und während der Behandlung mit LYNOZYFIC auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden. Für alle Patienten wird eine prophylaktische Behandlung entsprechend den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien gegen *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (PJP) und Herpes-simplex- sowie Herpes-zoster-Viren empfohlen. Prophylaktische antimikrobielle und antivirale Arzneimittel, einschließlich Prophylaxe gegen CMV, sollten entsprechend den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien angewendet werden. Die Impfung gegen saisonale Grippe, COVID-19, *Haemophilus influenzae* und *Pneumococcus* sollte bei allen Patienten entsprechend den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien durchgeführt werden.

Je nach Schweregrad der Infektion sollte LYNOZYFIC ausgesetzt oder ein dauerhaftes Absetzen erwogen werden (siehe Tabelle 5).

Hypogammaglobulinämie

Bei Patienten, die Linvoseltamab erhalten, wurde Hypogammaglobulinämie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Der Immunglobulinspiegel (Ig-Spiegel) soll vor und während der Behandlung überwacht werden. Eine Behandlung mit subkutanem Ig oder IVIG kann in Betracht gezogen werden, wenn der IgG-Spiegel unter 400 mg/dl fällt. Die Patienten sollen gemäß den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien behandelt werden, dazu gehören u. a. Infektionsschutzmaßnahmen, und antimikrobielle Prophylaxe.

Neutropenie

Bei Patienten, die Linvoseltamab erhielten, wurden Neutropenie und febrile Neutropenie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das große Blutbild soll zu Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung kontrolliert werden. Es sollen unterstützende Maßnahmen gemäß den lokalen Behandlungsleitlinien angewendet werden. Patienten mit Neutropenie sollten auf Anzeichen einer Infektion überwacht werden. LYNOZYFIC sollte je nach Schweregrad ausgesetzt werden (siehe Tabelle 5).

Impfstoffe

Die Immunreaktion auf Impfstoffe kann bei der Anwendung von LYNOZYFIC verringert sein.

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendvirusimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit LYNOZYFIC wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit Lebendvirusimpfstoffen wird für mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung oder nach der Erholung des Immunsystems nach der Behandlung nicht empfohlen.

Patientenkarte

Der verschreibende Arzt muss die Risiken der Therapie mit LYNOZYFIC mit dem Patienten besprechen. Den Patienten wird eine Patientenkarte ausgehändigt. Sie werden angewiesen, diese stets bei sich zu tragen und sie allen medizinischen Fachkräften vorzulegen. Die Patientenkarte beschreibt häufige Anzeichen und Symptome von CRS und ICANS, gibt Anweisungen, wann ein Patient sofort einen Arzt aufsuchen sollte, gibt Hinweise zur Überwachung und enthält die Kontaktdaten des verschreibenden Arztes.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Polysorbat 80, das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit LYNOZYFIC durchgeführt.

Eine vorübergehende Erhöhung der Zytokine kann die enzymatische Aktivität von CYP450 unterdrücken. Das höchste Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen bei Patienten, die gleichzeitig CYP450-Substrate erhalten, besteht während der Step-up-Dosierung und der ersten vollen 200-mg-Dosis. Auf Toxizität oder Konzentrationen von Arzneimitteln überwachen, die CYP-Substrate sind und bei denen minimale Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen können (z. B. Ciclosporin, Phenytoin, Sirolimus und Warfarin).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütungsmethoden

Der Schwangerschaftsstatus von Patientinnen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung mit LYNOZYFIC überprüft werden.

Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit LYNOZYFIC und für mindestens 5 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von LYNOZYFIC bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität von Linvoseltamab durchgeführt. Linvoseltamab verursacht eine T-Zell-Aktivierung und Zytokin-

Freisetzung. Die Immunaktivierung kann den Fortbestand der Schwangerschaft beeinträchtigen. Es ist bekannt, dass humanes Immunglobulin G (IgG) die Plazenta passiert; daher hat Linvoseltamab das Potenzial, von der schwangeren Frau auf den sich entwickelnden Fötus übertragen zu werden. Die Anwendung von LYNOZYFIC während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Basierend auf seinem Wirkmechanismus kann LYNOZYFIC bei Anwendung an eine schwangere Patientin fetale Schäden verursachen, einschließlich B-Zell- und Plasmazell-Lymphozytopenie.

Stillzeit

Es liegen keine Informationen über das Vorhandensein von Linvoseltamab in der Muttermilch, die Auswirkungen auf den gestillten Säugling oder die Auswirkungen auf die Milchproduktion vor. Es ist bekannt, dass humanes IgG in die Muttermilch übergehen kann. Während der Behandlung mit LYNOZYFIC und für mindestens 5 Monate nach der letzten Dosis sollte das Stillen ausgesetzt werden, da bei dem gestillten Kind ein potenzielles Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen besteht.

Fertilität

Es liegen keine Daten zum Einfluss von Linvoseltamab auf die Fertilität beim Menschen vor (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

LYNOZYFIC hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Aufgrund des Potenzials für ICANS besteht bei Patienten, die LYNOZYFIC erhalten, das Risiko von Verwirrtheit und Bewusstseinstörung (siehe Abschnitt 4.4). Patienten sollen angewiesen werden, für 24 Stunden nach Abschluss jeder Step-up-Behandlungsdosis und im Falle eines Neuauftretens neurologischer Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (52 %), Zytokin-Freisetzungssyndrom (46 %), Neutropenie (43 %), Husten (42 %), Diarrhö (39 %), Anämie (38 %), Ermüdung (Fatigue) (36 %), Pneumonie (32 %) und Infektion der oberen Atemwege (30 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 75 % der Patienten auf, die LYNOZYFIC erhielten. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (27 %), Pneumonie (13 %), COVID-19 (7 %) und akute Nierenschädigung (5 %).

Bei 19 % der Patienten wurde LYNOZYFIC aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft abgesetzt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Abbruch führten, waren COVID-19-Lungenentzündung (1,7 %), *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (1,7 %) und Sepsis durch *Pseudomonas* (1,7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die beschriebene Sicherheitspopulation umfasst 117 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die LYNOZYFIC in der empfohlenen Step-up-Behandlungsdosis und vollen Behandlungsdosis erhielten (siehe Abschnitt 5.1). Sofern nicht anders angegeben, basieren die Häufigkeiten der Nebenwirkungen in Tabelle 8 auf der Häufigkeit von Nebenwirkungen jeglicher

Ursache, die bei 117 Patienten identifiziert wurden, die Linvoseltamab in der klinischen Studie für eine mediane Dauer von 53 Wochen (Spanne 1–167) erhielten.

Die während der klinischen Studie beobachteten Nebenwirkungen sind nachfolgend nach MedDRA-Systemorganklassen und nach Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 8: Nebenwirkungen bei Patienten mit multiplem Myelom, die mit LYNOZYFIC behandelt wurden

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorien (alle Grade)	Jeder Grad (%)	Grad 3 oder 4 (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie ^a	Sehr häufig	32	21
	COVID-19	Sehr häufig	17	7
	Infektion der oberen Atemwege ^b	Sehr häufig	30	2,6
	Harnwegsinfektion ^c	Sehr häufig	19	8
	Sepsis ^d	Häufig	8	3,4
	Zytomegalievirus-Infektion ^e	Häufig	4,2	2,6
	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie	Gelegentlich	0,9	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	Sehr häufig	43	42
	Thrombozytopenie	Sehr häufig	20	15
	Anämie	Sehr häufig	38	31
	Lymphopenie	Sehr häufig	12	11
	Febrile Neutropenie	Häufig	7	7
Erkrankungen des Immunsystems	Zytokin-Freisetzungssyndrom	Sehr häufig	46	0,9
	Hypogammaglobulinämie	Sehr häufig	16	0,9
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Sehr häufig	15	0,9
	Hyperurikämie	Sehr häufig	10	1,7
	Hypophosphatämie	Sehr häufig	14	0,9

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorien (alle Grade)	Jeder Grad (%)	Grad 3 oder 4 (%)
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Sehr häufig	13	0
Erkrankungen des Nervensystems	Enzephalopathie (außer ICANS) ^f	Sehr häufig	16	3,4
	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	Sehr häufig	52	3,4
	Schmerz ^g	Sehr häufig	22	1,7
	Motorische Funktionsstörung ^h	Sehr häufig	18	1,7
	Kopfschmerzen ⁱ	Sehr häufig	23	0,9
	ICANS ^j	Häufig	8	2,6
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Sehr häufig	10	4,3
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Sehr häufig	42	0
	Dyspnoe	Sehr häufig	23	0,9
	Nasenverstopfung	Sehr häufig	18	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Sehr häufig	39	1,7
	Verstopfung	Sehr häufig	18	0
	Übelkeit	Sehr häufig	23	0
	Erbrechen	Sehr häufig	20	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag ^k	Sehr häufig	19	2,6
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödem ^l	Sehr häufig	21	0,9
	Fieber	Sehr häufig	17	0
	Ermüdung (Fatigue) ^m	Sehr häufig	36	0
	Schüttelfrost	Sehr häufig	10	0
Untersuchungen	Kreatinin im Blut erhöht	Sehr häufig	12	0
	Gewichtsabnahme	Sehr häufig	10	0
	Transaminasenerhöhung ^g	Häufig	9,4	2,6
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ⁿ	Häufig	9	1,7

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorien (alle Grade)	Jeder Grad (%)	Grad 3 oder 4 (%)
a	Pneumonie umfasst atypische Pneumonie, COVID-19-Lungenentzündung, Haemophilus-Infektion, Grippe, Infektion mit Metapneumovirus, PJP, Pneumonie, Pneumonie durch Zytomegalievirus, Pneumonie durch Pilze, Pneumonie grippal und virale Pneumonie.			
b	Infektion der oberen Atemwege umfasst akute Sinusitis, Bronchitis, Nasopharyngitis, Pharyngitis, Atemwegsinfektion, Rhinitis, Rhinovirusinfektion, Sinobronchitis, Sinusitis, Infektion der oberen Atemwege und virale Infektion der oberen Atemwege.			
c	Harnwegsinfektion umfasst Zystitis, Harnwegsinfektion durch Escherichia, Harnwegsinfektionen durch Klebsiella, Harnwegsinfektionen, bakterielle Harnwegsinfektion und Harnwegsinfektion durch Enterokokken sowie Harnwegsinfektion durch Staphylokokken.			
d	Sepsis umfasst Sepsis, septischen Schock, Sepsis durch Pseudomonas, Streptokokkensepsis, Escherichia-Sepsis und Haemophilus-Sepsis.			
e	CMV-Infektion umfasst Reaktivierung einer Zytomegalie-Virusinfektion, Zytomegalievirus-Infektion sowie Virämie durch Zytomegalie-Virus und schließt Pneumonie durch Zytomegalievirus aus.			
f	Enzephalopathie umfasst Agitiertheit, Amnesie, Aphasie, kognitive Störung, Verwirrheitszustand, Delirium, getrübbten Bewusstseinszustand, Enzephalopathie, Gedächtnis beeinträchtigt, Gemütszustand verändert, Stimmungsänderung, Somnolenz, toxische Enzephalopathie und schließt ICANS aus.			
g	Schmerz umfasst Ohrschmerzen, Flankenschmerz, Schmerz in der Leiste, Schmerzen im Oropharynx, Schmerz und Zahnschmerzen.			
h	Motorische Funktionsstörung umfasst Dysarthrie, Dysphonie, Gangstörung, Muskelkrämpfe, muskuläre Schwäche und Tremor.			
i	Kopfschmerzen umfassen Kopfschmerzen und Migräne.			
j	ICANS basiert auf adjudizierten ICANS, die unter der Bezeichnung ICANS, getrübbter Bewusstseinszustand, Enzephalopathie und toxische Enzephalopathie gemeldet wurden.			
k	Ausschlag umfasst akneiforme Dermatitis, Kontaktdermatitis, Medikamentenausschlag, Erythem, Ausschlag, erythematösen Ausschlag, makulo-papulösen Ausschlag, juckenden Ausschlag und Stauungsdermatitis.			
l	Ödem umfasst Gesichtsoedem, Lippenödem, lokalisiertes Ödem, Ödem und peripheres Ödem.			
m	Ermüdung umfasst Ermüdung (Fatigue), Lethargie und Unwohlsein.			
n	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, die mit der IVIG-Verabreichung zusammenhängen, sind nicht eingeschlossen.			

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom

CRS trat bei 46 % der Patienten auf, die LYNOZYFIC in der empfohlenen Dosis erhielten, wobei CRS Grad 1 bei 35 % der Patienten, Grad 2 bei 10 % und Grad 3 bei 0,9 % auftrat. 38 % aller Patienten hatten CRS nach Step-up-Behandlungsdosis 1; 8 % aller Patienten hatten das erste CRS-Ereignis nach einer nachfolgenden Dosis. 17 % der Patienten, die Step-up-Behandlungsdosis 2 erhielten, hatten CRS nach Step-up-Behandlungsdosis 2, 10 % der Patienten, die die erste volle Behandlungsdosis erhielten, hatten CRS nach der ersten vollen Behandlungsdosis LYNOZYFIC und 3,6 % der Patienten, die die zweite volle Behandlungsdosis erhielten, hatten CRS nach der zweiten vollen Behandlungsdosis. Der CRS-Fall Grad 3 wurde nach der ersten Step-up-Behandlungsdosis gemeldet. Bei 9 Patienten trat CRS Grad 2 entweder nach Step-up-Behandlungsdosis 1 oder Step-up-Behandlungsdosis 2 auf, bei 3 Patienten trat CRS Grad 2 nach Step-up-Behandlungsdosis 2 auf. Bei 20 % der Patienten trat rezidivierendes CRS auf. Bei allen Patienten klang CRS ab. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen des CRS nach Abschluss der Infusion betrug 11 Stunden (Spanne: -1,1–184) nach der aktuellen Dosis mit einer medianen Dauer von 16 Stunden (Spanne: 1–96).

Zu den klinischen Anzeichen und Symptomen von CRS gehörten unter anderem Fieber, Schüttelfrost, Hypoxie, Tachykardie und Hypotonie.

In der klinischen Studie erhielten 19 % der Patienten Tocilizumab und 11 % Corticosteroide zur Behandlung von CRS.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Möglicherweise lässt sich eine IRR klinisch nicht von Manifestationen eines CRS unterscheiden. Bei den Patienten, die mit dem empfohlenen Schema zur Step-up-Dosierung und mit Arzneimitteln zur Vorbehandlung behandelt wurden, betrug die IRR-Rate 9 %, darunter 4,3 % IRR Grad 2 und 1,7 % IRR Grad 3. Bei Verdacht auf IRR sollten die Patienten gemäß den Empfehlungen in Tabelle 5 behandelt werden.

Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

ICANS trat bei 8 % der Patienten auf, die LYNOZYFIC nach dem empfohlenen Dosierungsschema erhielten, darunter Ereignisse vom Grad 3 bei 2,6 % der Patienten. Bei den meisten Patienten trat ICANS nach Step-up-Behandlungsdosis 1 (5 %) auf. Bei 1,8 % der Patienten trat das erste ICANS nach Step-up-Behandlungsdosis 2 auf und bei 0,9 % der Patienten trat ICANS erstmals nach einer nachfolgenden vollen Behandlungsdosis LYNOZYFIC auf. Rezidivierendes ICANS trat bei 0,9 % der Patienten auf. ICANS klang bei allen Patienten ab, außer bei einem Patienten, der seine Einwilligung zur Nachbeobachtung zurückzog. Die mediane Zeit bis zum Beginn des ICANS betrug 1 Tag (Spanne: 1–4) nach der aktuellen Dosis mit einer medianen Dauer von 2 Tagen (Spanne: 1–11). ICANS kann gleichzeitig mit CRS, nach Abklingen von CRS oder ohne CRS einsetzen. Alle ICANS traten bei Patienten gleichzeitig mit oder nach dem Abklingen von CRS oder IRR auf.

Infektionen

Bei 43 % der Patienten, die LYNOZYFIC in der empfohlenen Dosis erhielten, traten schwere Infektionen auf, darunter Infektionen Grad 3 oder 4 bei 36 %. Bei 4 % der Patienten traten Infektionen auf, die innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis tödlich verliefen. Schwere Infektionen durch opportunistische Erreger traten bei 6 % der Patienten auf. 2 Fälle von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) traten bei Patienten auf, die LYNOZYFIC erhielten. Beide Patienten verstarben.

Neutropenie

Neutropenie (einschließlich Neutrophilenzahl erniedrigt) trat bei 43 % der Patienten auf, die LYNOZYFIC in der empfohlenen Dosis in der klinischen Studie erhielten, einschließlich 42 % Ereignisse vom Grad 3–4. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Neutropenie betrug 73 Tage (Spanne: 0–421). 74 % der Patienten mit Neutropenie wurden mit G-CSF behandelt. Febrile Neutropenie trat bei 8 % der Patienten auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sollen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine geeignete symptomatische Behandlung soll eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: **noch nicht zugewiesen**

Wirkmechanismus

Linvoseltamab ist ein humaner, IgG4-basierter, bispezifischer Antikörper, der an CD3 (*Cluster of Differentiation 3*), ein mit dem T-Zell-Rezeptor-Komplex assoziiertes T-Zell-Antigen, und an das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) bindet, das auf der Oberfläche von Zellen der B-Linie des malignen multiplen Myeloms sowie von B-Zellen und Plasmazellen im Spätstadium exprimiert wird. Die gleichzeitige Bindung beider Arme von Linvoseltamab führt zur Bildung einer Synapse zwischen der T-Zelle und der BCMA-exprimierenden Zelle, was eine T-Zell-Aktivierung und Erzeugung einer polyklonalen zytotoxischen T-Zell-Antwort auslöst, die wiederum eine umgeleitete Lyse der Zielzellen verursacht, einschließlich der malignen Zellen der B-Linie des multiplen Myeloms. Dieser Effekt tritt unabhängig von der Spezifität der T-Zell-Rezeptoren oder der Abhängigkeit von Molekülen des Haupthistokompatibilitätskomplexes (*major histocompatibility complex*, MHC) der Klasse 1 auf der Oberfläche der Antigen-präsentierenden Zellen auf.

Pharmakodynamische Wirkungen

Eine vorübergehende Erhöhung der zirkulierenden Zytokine (IL-2, IL-6 und IFN- γ) wurde hauptsächlich während des Step-up-Dosierungsschemas und der ersten vollen 200-mg-Dosis beobachtet. Die stärkste Erhöhung der Zytokine wurde im Allgemeinen 4 Stunden nach jeder Infusion beobachtet. Im Allgemeinen war der Ausgangswert vor der nächsten Dosis wieder erreicht. Nach nachfolgenden Dosen wurde eine begrenzte Zytokinfreisetzung beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Immunogenität

Während der Behandlung in der Studie LINKER-MM1 (30-monatige Evaluierung) betrug die Gesamtinzidenz von therapieassoziierten Antikörpern gegen Linvoseltamab 1,0 % (2/192) bei Patienten unter Linvoseltamab. Es wurden keine Hinweise auf eine Auswirkung von Anti-Drug-Antikörpern auf die Pharmakokinetik oder Sicherheit beobachtet. Die Daten sind jedoch weiterhin begrenzt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Linvoseltamab wurde bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom in einer offenen, multizentrischen Multikohortenstudie der Phase I/II untersucht: Studie LINKER-MM1. Die Studie umfasste Patienten, die zuvor mindestens 3 Therapien erhalten hatten, darunter ein Proteasom-Inhibitor (PI), ein Immunmodulator (IMiD) und ein Anti-CD38-Antikörper.

Ausgeschlossen aus der Studie waren Patienten mit bekannten MM (multiples Myelom)-Hirnläsionen oder meningealer Beteiligung, neurodegenerativer Erkrankung in der Anamnese, ZNS-Bewegungsstörung, Krampfanfall innerhalb von 12 Monaten vor der Aufnahme in die Studie, jede Infektion, die innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Anwendung des Studienpräparats einen Krankenhausaufenthalt oder intravenöse Antiinfektiva erforderte, unkontrollierte Infektion mit HIV oder HBV, allogene Stammzelltransplantation zu irgendeinem Zeitpunkt in der Anamnese oder autologe Stammzelltransplantation innerhalb von 12 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung, Plasmazelleukämie, primäre systemische Leichtketten-Amyloidose, Waldenstrom-Makroglobulinämie, POEMS-Syndrom und Patienten mit ECOG-Leistungsscore [*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score*] ≥ 2 . Patienten, die zuvor mit auf BCMA-gerichteten bispezifischen Antikörpern, bispezifischen T-Zell-bindenden Therapien und BCMA-CAR-T-Zellen behandelt wurden, waren ausgeschlossen. Die Patienten konnten ein BCMA-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat erhalten haben.

Alle Patienten in Phase I und Phase II der Studie erhielten LYNOZYFIC als intravenöse Infusion in Form einer einzelnen Step-up-Behandlungsdosis von 5 mg in Woche 1 und 25 mg in Woche 2. Nach der Step-up-Dosierung erhielten die Patienten wöchentlich 200 mg LYNOZYFIC für 14 Wochen in Phase I der Studie und für 12 Wochen in Phase II der Studie. Danach erhielten die Patienten alle zwei Wochen 200 mg. Nach mindestens 24 Wochen erhielten die Patienten der Phase II, die ein VGPR oder mehr erreichten, alle 4 Wochen 200 mg LYNOZYFIC. Die Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität behandelt. Die Patienten in der Studie konnten Tocilizumab und Corticosteroide zur Behandlung von CRS erhalten.

Die Wirksamkeitspopulation umfasste 12 Patienten aus Phase I und 105 Patienten aus Phase II der Studie, die die empfohlene Dosis LYNOZYFIC erhielten.

Das mediane Alter betrug 70 Jahre (Spanne: 37–91 Jahre), wobei 26 % der Patienten 75 Jahre oder älter waren; 55 % waren männlich und 45 % waren weiblich; 71 % waren Weiße, 17 % waren Afroamerikaner und 9 % waren Asiaten.

Bei Studieneintritt wurden nach dem *International Staging System* (ISS) für das multiple Myelom 42 % als Stadium I, 35 % als Stadium II und 18 % als Stadium III klassifiziert. Hochrisiko-Zytogenetik (Vorhandensein von del(17p), t(4;14) und t(14;16)) lag bei 39 % der Patienten vor. 16 % der Patienten hatten ein extramedulläres Plasmozytom und 21 % hatten ein paramedulläres Plasmozytom. 20 % der Patienten hatten einen Knochenmarkplasmazellanteil von ≥ 60 %.

Die mediane Anzahl der vorherigen Therapielinien betrug 5 (Spanne: 2–16); 97 % der Patienten erhielten mindestens 3 vorherige Therapielinien. 66 % der Patienten erhielten zuvor eine Stammzelltransplantation. Alle Patienten erhielten zuvor eine Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper. 82 % der Patienten waren Triple-Class-refraktär (refraktär gegenüber einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper). 9 % der Patienten wurden zuvor mit einem BCMA-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat behandelt. 85 % der Patienten waren refraktär gegenüber der letzten Therapielinie.

Die Wirksamkeit wurde basierend auf der objektiven Ansprechrate (*objective response rate*, ORR) beurteilt, die anhand der Kriterien der *International Myeloma Working Group* (IMWG) gemessen und durch ein verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee (*independent review committee*, IRC) bestimmt wurde. Die sekundären Endpunkte umfassten die Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DOR) und die Negativitätsrate der minimalen Resterkrankung (*minimal residual disease*, MRD). Die Daten sind in Tabelle 9 dargestellt. Der Median (Spanne) der Nachbeobachtung ab Anfangsdosis für Responder betrug 16 (2,5, 38) Monate.

In Phase II der Studie waren 97 % der behandelten Responder nach mindestens 12 Monaten auf eine Dosis alle 4 Wochen übergegangen.

Die mediane Zeit bis zu Komplettremission (*complete response*, CR) oder besser betrug 8 Monate (Bereich: 2, 14 Monate).

Tabelle 9: Wirksamkeitsergebnisse für LINKER-MM1

Wirksamkeitsendpunkte	LYNOZYFIC N = 117
Objektive Ansprechrate (ORR) % (n) (95 %-KI)	71 % (83) (62, 79)
Komplettremission (CR) oder besser, % (n) (95 %-KI)	50 % (58) (40, 59)
Stringente Komplettremission (sCR), % (n)	44 % (52)
Komplettremission (CR), % (n)	5 % (6)
Sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR), % (n)	14 % (16)
Partielles Ansprechen (PR), % (n)	8 % (9)
Dauer des Ansprechens (DOR)^a	N = 83
Median, Monate (95 %-KI)	29 (19, NE)
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Monate)	N = 83
Median, Monate (Spanne)	0,95 (0,5, 6)
MRD-Negativitätsrate bei Patienten, die CR oder sCR erreichen, % (n) [N = 58]^b (95 %-KI)	41 % (24) (29, 55)
^a DOR wurde definiert als die Zeit vom ersten Auftreten eines dokumentierten PR oder CR bis zum Auftreten eines Ereignisses (dokumentierte Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat). ^b MRD-Negativität war definiert als der Anteil der Patienten in CR oder sCR, die MRD-negativ getestet wurden. Die MRD-Negativität wurde anhand eines <i>Next-Generation-Sequencing-Assay</i> (ClonoSEQ) basierend auf einem Schwellenwert von 10^{-5} oder des Euroflow-Assays unter Verwendung eines Schwellenwertes von 10^{-5} beurteilt. KI=Konfidenzintervall; MRD=minimale Resterkrankung; NE=nicht einschätzbar	

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für LYNOZYFIC eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung des multiplen Myeloms gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Zulassung unter besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Linvoseltamab wurde bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem multiplem Myelom über einen Dosisbereich von 1 mg bis 800 mg nach intravenöser Infusion charakterisiert. C_{max} , C_{trough} und $AUC\tau$ von Linvoseltamab am Ende des wöchentlichen und zweiwöchentlichen Dosierungsschemas sowie im Steady-State des 4-wöchentlichen Dosierungsschemas werden in Tabelle 10 auf der 200-mg-Dosisstufe dargestellt.

Tabelle 10: Geometrisches Mittel (VK%) der modellbasierten Expositionsparameter der empfohlenen Dosis für Linvoseltamab

Dosierungszeitraum	C_{max} (mg/l)	C_{trough} (mg/l)	$AUC\tau^a$(mg*Tag/l)
Ende der wöchentlichen 200-mg-Dosis (Woche 14)	124 (50,4)	61,8 (123)	592 (74,6)

Dosierungszeitraum	C _{max} (mg/l)	C _{trough} (mg/l)	AUCτ ^a (mg*Tag/l)
Ende der zweiwöchentlichen 200-mg-Dosis (Woche 24)	97,9 (52,7)	30,2 (213)	727 (95,3)
Ende der 4-wöchentlichen 200-mg-Dosis (Woche 48)	64,8 (45,1)	6,3 (362)	574 (84,6)
^a AUCτ für das festgelegte Dosierungsintervall.			

Verteilung

Basierend auf dem populationspharmakokinetischen Modell beträgt das geschätzte geometrische Mittel (VK%) des Verteilungsvolumens im Steady-State (V_{dss}) von Linvoseltamab 7,05 l (33,6 %).

Biotransformation

Es wird erwartet, dass Linvoseltamab auf katabolen Wegen in kleine Peptide metabolisiert wird.

Elimination

Die Elimination von Linvoseltamab wird durch zwei parallele Prozesse vermittelt: einen linearen, nicht sättigbaren katabolen Prozess und einen nicht linearen, sättigbaren zielgerichteten Weg.

Basierend auf dem populationspharmakokinetischen Modell ist die Zeit bis zum Erreichen der unteren Bestimmungsgrenze (*lower limit of quantification*, LLOQ) (0,078 mg/l) nach der letzten Dosis von 200 mg wöchentlich, 2-wöchentlich und 4-wöchentlich in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Elimination der empfohlenen Dosis für Linvoseltamab

Dosierungszeitraum	Zeit bis zum Erreichen von LLOQ (0,078 mg/l) ^a (Wochen)
200 mg wöchentlich	20,1 [5,86; 40,3]
200 mg 2-wöchentlich	18,9 [5,43; 40,3]
200 mg 4-wöchentlich	15,6 [5,15; 36,4]
^a Werte sind Medianwerte [5. und 95. Perzentil]	

Besondere Patientengruppen

Die Ergebnisse der populationspharmakokinetischen Analysen zeigen keine klinisch relevanten Unterschiede in der Exposition (wie C_{trough}, AUCτ) gegenüber Linvoseltamab basierend auf Alter (37 bis 91 Jahre; N = 282), Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit [Weiß (N = 205), Asiatisch (N = 18) oder Schwarz (N = 44)].

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine formellen Studien zu Linvoseltamab bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt.

Die Ergebnisse der populationspharmakokinetischen Analysen zeigen keine klinisch relevanten Unterschiede in der Exposition gegenüber Linvoseltamab zwischen Patienten mit normaler Nierenfunktion (N = 78; CrCL ≥ 90 ml/min) und Patienten mit leicht (N = 116; CrCL ≥ 60 bis < 90 ml/min), mäßig (N = 76; CrCL ≥ 30 bis < 60 ml/min) und schwer (N = 11; CrCL ≥ 15 bis < 30 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien zu Linvoseltamab bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt.

Die Ergebnisse der populationspharmakokinetischen Analysen zeigen keine klinisch relevanten Unterschiede in der Exposition gegenüber Linvoseltamab zwischen Patienten mit normaler Leberfunktion (N = 255) und leichter Leberfunktionsstörung (N = 27; Gesamtbilirubin > ONG bis $1,5 \times$ ONG oder AST > ONG). Die Auswirkungen einer mäßig (Gesamtbilirubin > $1,5$ bis $3 \times$ ONG, beliebige AST) oder schwer (Gesamtbilirubin > 3 bis $10 \times$ ONG, beliebige AST) eingeschränkten Leberfunktion auf die PK von Linvoseltamab sind nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine Studien mit Linvoseltamab zur Karzinogenität oder Genotoxizität durchgeführt.

Es wurden keine spezifischen Studien durchgeführt, um die potenziellen Auswirkungen von Linvoseltamab auf die Fertilität zu beurteilen.

Es wurden keine tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Entwicklungstoxizität von Linvoseltamab durchgeführt. Es ist bekannt, dass humanes IgG die Plazenta passiert. Daher hat Linvoseltamab das Potenzial, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen zu werden. Basierend auf seinem Wirkmechanismus kann Linvoseltamab eine fetale B-Zell- und Plasmazell-Lymphozytopenie verursachen, die für den Fötus schädlich sein kann, sowie ein vorübergehendes CRS, das für den Fortbestand der Schwangerschaft schädlich sein kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Saccharose
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

18 Monate

Infusionslösung

Nach der Zubereitung ist die verdünnte Lösung sofort zu infundieren. Die chemische und physikalische Stabilität für die gebrauchsfertige verdünnte Infusionslösung wurde wie folgt nachgewiesen:

- Bis zu 8 Stunden bei Raumtemperatur (20 bis 25 °C) von der Zubereitung bis zum Beginn der Infusion.
- Bis zu 48 Stunden im Kühlschrank bei 2 bis 8 °C von der Zubereitung bis zum Beginn der Infusion.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, übernimmt der Anwender die Verantwortung für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verwendung. Üblicherweise dürfen 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschritten werden, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

Die Infusionslösung muss vor Licht geschützt aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2,5 ml Konzentrat in einer 5-ml-Durchstechflasche aus durchsichtigem Typ-1-Glas mit einem grauen, beschichteten Chlorbutylstopfen mit einer 20-mm-Aluminium-Verschlusskappe mit weißem Schnappverschluss.

Packung mit einer Durchstechflasche.

200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

10 ml Konzentrat in einer 20-ml-Durchstechflasche aus durchsichtigem Typ-1-Glas mit einem grauen, beschichteten Chlorbutylstopfen mit einer 20-mm-Aluminium-Verschlusskappe mit blauem Schnappverschluss.

Packung mit einer Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anweisungen zur Verdünnung

Verwenden Sie aseptische Techniken zur Vorbereitung von LYNOZYFIC. Jede Durchstechflasche ist nur für eine Einzeldosis vorgesehen. Entsorgen Sie alle nicht verwendeten Reste aus der Durchstechflasche.

Durchstechflasche nicht schütteln.

Nehmen Sie vor der Anwendung eine Sichtprüfung auf Partikel und Verfärbungen vor. LYNOZYFIC ist eine klare bis leicht opalisierende, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit, die im Wesentlichen frei von sichtbaren Partikeln ist. Entsorgen Sie die Durchstechflasche, wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist oder Partikel enthält.

Entnehmen Sie die gewünschte Dosis aus der Durchstechflasche LYNOZYFIC gemäß Tabelle 12 und transferieren Sie sie in einen intravenösen Infusionsbeutel mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %). LYNOZYFIC ist mit Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid (PVC), Nicht-Diethylhexylphthalat (Nicht-DEHP), Polyolefin (PO) oder Ethylvinylacetat (EVA) kompatibel. Vermischen Sie die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umkehren. Schütteln Sie die Lösung nicht.

Tabelle 12: LYNOZYFIC-Volumen zur Zugabe in den Infusionsbeutel

LYNOZYFIC-Dosis (mg)	Menge LYNOZYFIC pro Durchstechflasche (mg)	Konzentration der Durchstechflasche (mg/ml)	Anzahl der benötigten Durchstechflaschen	LYNOZYFIC-Gesamtvolumen zur Vorbereitung der Dosis (ml)	Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektion, USP Infusionsbeutel (PVC oder PO), Volumen (ml)
5	5	2	1	2,5	50 oder 100
25	5	2	5	12,5	50 oder 100
200	200	20	1	10	50 oder 100
Modifizierte Dosis aufgrund von Nebenwirkungen^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a Anweisungen zur Anwendung der modifizierten Dosis siehe Tabellen 3, 4 und 5.					

Aufbewahrungsbedingungen für die Infusionslösung siehe Abschnitt 6.3.

Nachdem LYNOZYFIC wie angewiesen verdünnt wurde, wenden Sie es folgendermaßen an:

- Schließen Sie den vorbereiteten intravenösen Infusionsbeutel mit der endgültigen LYNOZYFIC-Lösung an den Infusionsschlauch aus PVC, Polyethylen(PE)-beschichtetem PVC oder Polyurethan (PU) an. Es wird empfohlen, einen 0,2-µm- bis 5-µm-Polyethersulfon(PES)-Filter zu verwenden.
- Befüllen Sie die Leitung bis zum Ende des Infusionsschlauchs mit LYNOZYFIC.
- LYNOZYFIC darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder gleichzeitig über denselben intravenösen Zugang angewendet werden.
- Nach Abschluss der LYNOZYFIC-Infusion spülen Sie die Infusionsleitung mit einem angemessenen Volumen steriler Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %), um sicherzustellen, dass der gesamte Inhalt des Infusionsbeutels angewendet wird.
- Die gesamte Infusionszeit sollte auch das Spülen der Infusionsleitung umfassen.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Regeneron Ireland DAC
One Warrington Place
Dublin 2
D02 HH27
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/25/1917/001

EU/1/25/1917/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Regeneron Pharmaceuticals Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Vereinigte Staaten

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Irland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem LYNOZYFIC vermarktet wird, alle Patienten/Betreuer, von denen zu erwarten ist, dass sie LYNOZYFIC verwenden, Zugang zur Patientenkarte haben, die die Patienten über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) und des immuneffektorzellenassoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS) aufklärt. Die Patientenkarte enthält auch einen Warnhinweis für medizinische Fachkräfte, die den Patienten behandeln, dass der Patient LYNOZYFIC erhält, was CRS oder ICANS verursachen kann.

Die Patientenkarte enthält die folgenden Kernaussagen:

- Eine Beschreibung der wichtigsten Anzeichen und Symptome von CRS und ICANS
- Eine Beschreibung, wann der Arzt oder Notarzt dringend aufzusuchen ist, sollten sich Anzeichen und Symptome von CRS oder ICANS zeigen
- Eine Erinnerung daran, dass für die erste Step-up Behandlungsdosis von LYNOZYFIC alle Patienten angewiesen werden sollten, mit einer Betreuungsperson für 24 Stunden nach Ende der Infusion in der Nähe des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben.
- Eine Erinnerung für die zweite Step-up Behandlungsdosis von LYNOZYFIC oder nachfolgende Dosen, dass der behandelnde Arzt den Patienten informieren wird, wenn es für notwendig erachtet wird, dass der Patient mit einer Betreuungsperson für 24 Stunden nach Ende der Infusion in der Nähe des qualifizierten Behandlungszentrums bleibt.
- Kontaktdaten des verschreibenden Arztes

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Um die Dauer des Ansprechens und die Langzeitsicherheit bei Patienten mit multiplem Myelom weiter zu charakterisieren, die mindestens 3 vorherige Therapien erhalten haben, einschließlich eines Proteasom-Inhibitors, eines Immunmodulators und eines Anti-CD38-Antikörpers, muss der MAH den Abschlussbericht der Studie R5458-ONC-1826 (offene Phase-I/II-Studie mit Linvoseltamab als Monotherapie zur Erstanwendung am Menschen bei Teilnehmern mit RRMM) einreichen.	Januar 2027

Beschreibung	Fällig am
<p>Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Linvoseltamab, indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 3 vorherige Therapien erhalten haben, einschließlich eines Proteasom-Inhibitors, eines Immunmodulators und eines monoklonalen Anti-CD38-Antikörpers, und bei denen es unter der letzten Therapie zu einer Krankheitsprogression kam, legt der MAH die Ergebnisse der Studie R5458-ONC-2245 vor (eine offene, randomisierte, wirkstoffkontrollierte Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Linvoseltamab-Monotherapie im Vergleich zu Elotuzumab, Pomalidomid und Dexamethason (EPd) bei Teilnehmern mit RRMM, die 1 bis 4 vorherige Therapielinien, einschließlich eines Proteasom-Inhibitors und Lenalidomid, erhalten haben).</p>	<p>Juni 2027</p>

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LYNOZYFIC 5 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Linoseltamab

2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche enthält 5 mg Linoseltamab in 2,5 ml in einer Konzentration von 2 mg/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Saccharose, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
5 mg/2,5 ml
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Nur für eine Einzeldosis
Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Infusion nach Verdünnung
Die Durchstechflasche nicht schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/25/1917/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

LYNOZYFIC 5 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Linvoseltamab
i.v. nach Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 mg/2,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LYNOZYFIC 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Linoseltamab

2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Linvoseltamab in 10 ml in einer Konzentration von 20 mg/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Saccharose, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
200 mg/10 ml
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Nur für eine Einzeldosis
Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Infusion nach Verdünnung
Die Durchstechflasche nicht schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/25/1917/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

LYNOZYFIC 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Linoseltamab
i.v. nach Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

200 mg/10 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

LYNOZYFIC 5 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung LYNOZYFIC 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Linvoseltamab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist LYNOZYFIC und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor bei Ihnen LYNOZYFIC angewendet wird?
3. Wie wird LYNOZYFIC angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist LYNOZYFIC aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist LYNOZYFIC und wofür wird es angewendet?

LYNOZYFIC ist ein Arzneimittel gegen Krebs, das den Wirkstoff Linvoseltamab enthält.

Linvoseltamab wird bei Erwachsenen angewendet zur Behandlung einer Art von Knochenmarkkrebs, dem sogenannten multiplen Myelom. Linvoseltamab allein wird bei Patienten eingesetzt, die mindestens drei frühere Behandlungen für ihre Krebserkrankung erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und deren Krebserkrankung sich seit der letzten Behandlung verschlimmert hat.

Der Wirkstoff Linvoseltamab in LYNOZYFIC ist ein bispezifischer monoklonaler Antikörper. Es handelt sich um eine Art von Protein, das zwei Ziele im Körper erkennt und sich daran anheftet: das B-Zell-Reifungsantigen (*B cell maturation antigen*, BCMA) auf der Oberfläche von Krebszellen des multiplen Myeloms und CD3 (*cluster of differentiation 3*) auf der Oberfläche von T-Zellen (Zellen des Immunsystems). Indem es sich an diese Zielproteine anlagert, bringt Linvoseltamab die Krebszellen und die T-Zellen zusammen. Dadurch werden die T-Zellen aktiviert, die dann die Krebszellen des multiplen Myeloms abtöten.

2. Was sollten Sie beachten, bevor bei Ihnen LYNOZYFIC angewendet wird?

Bei Ihnen darf LYNOZYFIC nicht angewendet werden, wenn:

- Sie allergisch gegen Linvoseltamab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Sie allergisch sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor bei Ihnen LYNOZYFIC angewendet wird.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor bei Ihnen LYNOZYFIC angewendet wird, wenn:

- Sie in den letzten 12 Monaten einen Krampfanfall hatten, denn LYNOZYFIC kann neurologische Nebenwirkungen verursachen.

Tests und Untersuchungen

Bevor Sie LYNOZYFIC erhalten:

wird Ihr Arzt Ihr Blut auf Anzeichen einer Infektion untersuchen.

- Wenn Sie eine Infektion haben, wird diese behandelt, bevor die Behandlung mit LYNOZYFIC beginnt.
- Ihr Arzt wird auch überprüfen, ob Sie schwanger sind oder stillen (siehe „Schwangerschaft und Stillzeit“ in Abschnitt 2).

Während der Behandlung mit LYNOZYFIC

wird Ihr Arzt Sie auf Nebenwirkungen hin überwachen. Ihr Arzt wird Ihr Blutbild regelmäßig überprüfen, da die Anzahl der Blutzellen und anderer Blutbestandteile sinken kann.

Achten Sie auf schwerwiegende Nebenwirkungen

- Die Behandlung mit LYNOZYFIC kann ein Zytokinfreisetzungssyndrom (*cytokine release syndrome*, CRS) verursachen. CRS ist eine Immunreaktion, die schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein kann. Suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie Symptome von CRS entwickeln, einschließlich: Fieber, Schüttelfrost, Schwierigkeiten beim Atmen, schneller Puls, Schwindelgefühl oder Benommenheit.
- Die Behandlung mit LYNOZYFIC kann eine schwerwiegende Immunreaktion hervorrufen, die als Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) bezeichnet wird. Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn Sie Symptome von ICANS entwickeln, einschließlich: Schwierigkeiten beim Sprechen, Schreiben oder Verstehen von Dingen, Verwirrtheit, Aufmerksamkeits- oder Bewusstseinsstörung, Orientierungslosigkeit oder Krampfanfälle.

Aufgrund der Möglichkeit der Entwicklung von ICANS unter LYNOZYFIC können Sie für 24 Stunden nach der Behandlung mit der ersten und zweiten Dosis von LYNOZYFIC oder wenn Sie irgendwelche Symptome wie Müdigkeit, Schwindelgefühl oder Verwirrtheit während der Behandlung mit LYNOZYFIC haben, kein Fahrzeug führen und keine schweren Maschinen bedienen.

- Die Behandlung mit LYNOZYFIC kann zu schweren, lebensbedrohlichen oder tödlichen Infektionen führen, einschließlich einer seltenen, aber schwerwiegenden Gehirninfection, die als progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) bezeichnet wird. Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn Sie Symptome einer Infektion entwickeln, einschließlich: Fieber, Schüttelfrost, Zittern, Ermüdung (Fatigue), Husten, Kurzatmigkeit, schnelle Atmung, schneller Puls, Ungeschicklichkeit, Schwäche, Schwierigkeiten beim Gehen, Veränderungen des Sehvermögens, Gedächtnisverlust oder Schwierigkeiten beim Sprechen oder Denken.
- Die Behandlung mit LYNOZYFIC kann zu einer Hypogammaglobulinämie führen, einer Erkrankung, bei der der Körper nicht genügend Immunglobuline (auch als Antikörper bekannt) herstellt, die für die Bekämpfung von Infektionen wichtig sind.
- Die Behandlung mit LYNOZYFIC kann eine Neutropenie (niedrige Anzahl von Neutrophilen, einer Art von weißen Blutkörperchen) verursachen, die Ihr Infektionsrisiko erhöhen kann, sowie eine febrile Neutropenie (niedrige Anzahl von Neutrophilen mit Fieber).

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen während der Behandlung mit LYNOZYFIC eine der oben aufgeführten Nebenwirkungen auftritt—weitere Informationen finden Sie unter „Schwerwiegende Nebenwirkungen“ in Abschnitt 4. Sie erhalten außerdem eine Patientenkarte, die Informationen über die Nebenwirkungen CRS und ICANS enthält, die bei der Behandlung mit LYNOZYFIC auftreten können, und wie man sie erkennt. Sie müssen Ihre Patientenkarte immer bei sich tragen und sie jeder Fachperson aus dem Gesundheitswesen zeigen, die Sie behandelt.

Kinder und Jugendliche

LYNOZYFIC darf nicht bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Der Grund dafür ist, dass LYNOZYFIC in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Anwendung von LYNOZYFIC zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dazu gehören auch rezeptfreie Arzneimittel und pflanzliche Arzneimittel.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder der dem medizinischen Fachpersonal, bevor bei Ihnen LYNOZYFIC angewendet wird, wenn Sie kürzlich geimpft wurden oder demnächst geimpft werden.

Sie können Lebendimpfstoffe mehr als vier Wochen vor Ihrer ersten Dosis von LYNOZYFIC und in den Monaten nach Beendigung der Behandlung mit LYNOZYFIC erhalten. Ihr Arzt wird prüfen, ob Sie nach Beendigung der Behandlung einen Lebendimpfstoff erhalten können.

Schwangerschaft und Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob LYNOZYFIC Auswirkungen auf ein ungeborenes Kind hat oder in die Muttermilch übergeht.

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, bevor bei Ihnen LYNOZYFIC angewendet wird, wenn Sie schwanger sind, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Ihr Arzt kann auch einen Schwangerschaftstest durchführen, bevor er bei Ihnen LYNOZYFIC anwendet.

Empfängnisverhütung

Wenn Sie schwanger werden könnten, müssen Sie während der Behandlung und für mindestens 5 Monate nach Abschluss der Behandlung mit LYNOZYFIC eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

LYNOZYFIC wird während der Schwangerschaft und bei Frauen, die schwanger werden könnten und keine Verhütungsmittel anwenden, nicht empfohlen. Dieses Arzneimittel kann das ungeborene Kind schädigen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird.

Wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden, informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Stillzeit

Sie sollten während der Behandlung und für mindestens 5 Monate nach Ihrer letzten Behandlung mit LYNOZYFIC nicht stillen. Dies liegt daran, dass nicht bekannt ist, ob LYNOZYFIC in die Muttermilch übergeht und sich auf das Baby auswirken könnte.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen

LYNOZYFIC hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Führen Sie kein Fahrzeug, benutzen Sie keine Werkzeuge, bedienen Sie keine schweren Maschinen und tun Sie nichts, das Sie selbst gefährden könnte:

- für 24 Stunden nach Anwendung Ihrer ersten und zweiten Dosis LYNOZYFIC oder

- wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung mit LYNOZYFIC neue Symptome wie Schwindelgefühl oder Verwirrtheit bekommen (siehe „Mögliche Nebenwirkungen“ in Abschnitt 2), oder
- wenn Sie von Ihrem Arzt dazu aufgefordert werden.

LYNOZYFIC enthält Polysorbat 80

Die 5-mg-Durchstechflasche mit Linvoseltamab enthält 2,5 mg Polysorbat 80 in jeder 2,5-ml-Durchstechflasche, was 1 mg/ml entspricht.

Die 200-mg-Durchstechflasche mit Linvoseltamab enthält 10 mg Polysorbat 80 in jeder 10-ml-Durchstechflasche, was 1 mg/ml entspricht.

Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

3. Wie wird LYNOZYFIC angewendet?

LYNOZYFIC wird Ihnen unter der Aufsicht eines in der Behandlung des multiplen Myeloms erfahrenen Arztes angewendet. Befolgen Sie den Behandlungsplan, der Ihnen von Ihrem Arzt erklärt wurde. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wann wird LYNOZYFIC angewendet?

Die empfohlene Dosis beträgt:

- In Woche 1 an Tag 1 erhalten Sie die erste Step-up-Behandlungsdosis von 5 mg
- In Woche 2 an Tag 1 erhalten Sie die zweite Step-up- Behandlungsdosis von 25 mg
- In Woche 3 an Tag 1 erhalten Sie die erste volle Behandlungsdosis von 200 mg

Sie erhalten dann eine volle Behandlungsdosis von 200 mg:

- einmal pro Woche für 10 Dosen (Woche 4 bis Woche 13)
- und dann jede zweite Woche (Woche 14 bis Woche 24)

Wenn Sie nach mindestens 17 Behandlungsdosen weiterhin einen Nutzen von LYNOZYFIC haben, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie weiterhin die volle Behandlungsdosis erhalten:

- alle 2 Wochen
- alle 4 Wochen (wenn Ihr Ansprechen auf die Behandlung sehr gut ist)

Ihr Arzt kann Ihre Behandlung so lange fortsetzen, wie Sie weiterhin auf LYNOZYFIC ansprechen oder die Nebenwirkungen nicht zu schwer sind. Ihr Arzt kann Ihre Dosis oder den Zeitpunkt der Anwendung von LYNOZYFIC ändern, wenn Sie bestimmte Nebenwirkungen haben.

Wie wird LYNOZYFIC angewendet und überwacht?

LYNOZYFIC wird als Tropf (intravenöse Infusion) in eine Vene infundiert. Ihr Arzt wird die für die Infusion erforderliche Zeit anpassen, je nachdem, wie Sie auf die Behandlung ansprechen.

- Step-up-Behandlungsdosis 1, Step-up-Behandlungsdosis 2 und die erste volle Behandlungsdosis werden über 4 Stunden angewendet.
- Sie sollten während der Anwendung und nach der ersten Infusion 24 Stunden auf mögliche Nebenwirkungen überwacht werden.
 - Dies dient der Beobachtung von Anzeichen oder Symptomen von CRS, von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (IRR) oder ICANS (siehe „Achten Sie auf schwerwiegende Nebenwirkungen“ in Abschnitt 2).
- Wenn Sie nach der ersten Dosis CRS, ICANS oder andere mittelschwere oder schwere Nebenwirkungen hatten, sollten Sie nach der zweiten Dosis 24 Stunden überwacht werden.
- Planen Sie, während des 24-stündigen Überwachungszeitraums zusammen mit Ihrem Betreuer in der Nähe des Ortes zu bleiben, an dem Sie Ihre Behandlung erhalten haben.

- Wenn bei Ihnen nach den Step-up-Behandlungsdosen und der ersten vollen Behandlungsdosis keine Nebenwirkungen auftreten, kann Ihr Arzt Ihnen die nächste Infusion über 1 Stunde infundieren. Wenn Sie dies vertragen, kann Ihr Arzt Ihnen dann Ihre anderen Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten infundieren.

Andere Arzneimittel, die vor der Behandlung mit LYNOZYFIC angewendet werden

Sie erhalten vor jeder der ersten vier Dosen LYNOZYFIC andere Arzneimittel. Diese tragen dazu bei, die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen wie Zytokin-Freisetzungssyndrom oder Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion zu verringern. Dazu können Arzneimittel gehören, um folgende Risiken zu verringern:

- allergische Reaktion (Antihistaminika)
- Entzündung (Corticosteroide)
- Fieber (Paracetamol)

Abhängig von den Nebenwirkungen, die bei Ihnen auftreten, können Sie diese Arzneimittel auch bei späteren Dosen LYNOZYFIC erhalten.

Wahrscheinlich erhalten Sie auch weitere Arzneimittel, um das Risiko einer Infektion zu verringern, und/oder aufgrund von Nebenwirkungen oder Ihrer Krankengeschichte.

Wenn Sie eine größere Menge von LYNOZYFIC erhalten haben, als Sie sollten

Dieses Arzneimittel wird bei Ihnen von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal angewendet, und es ist unwahrscheinlich, dass Sie zu viel erhalten. Falls Sie zu viel (eine Überdosis) erhalten, wird Ihr Arzt Sie auf Nebenwirkungen untersuchen.

Wenn Sie Ihren Termin zur Anwendung von LYNOZYFIC vergessen haben

Es ist sehr wichtig, dass Sie alle Ihre Termine wahrnehmen. Wenn Sie einen Termin versäumen, vereinbaren Sie so bald wie möglich einen neuen Termin.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie die Anwendung von LYNOZYFIC nicht abbrechen

Beenden Sie die Behandlung mit LYNOZYFIC nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt. Dies liegt daran, dass ein Abbruch der Behandlung Ihre Erkrankung verschlimmern kann.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Suchen Sie sofort ärztliche Hilfe auf, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken, die schwer und in seltenen Fällen tödlich sein können, wenn sie nicht richtig und rechtzeitig behandelt werden.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), das Fieber, Schwindelgefühl oder Benommenheit, Schüttelfrost, Schwierigkeiten beim Atmen oder schnellen Herzschlag umfassen kann
- Lungenentzündung (Pneumonie) mit Symptomen wie Husten, Fieber, Schwierigkeiten beim Atmen oder Brustkorbschmerzen

- COVID-19-Infektion mit Symptomen wie Fieber, Schüttelfrost, Husten, Schwierigkeiten beim Atmen, Halsschmerzen, Ermüdung (Fatigue) oder neu aufgetretenem Geschmacks- oder Geruchsverlust
- Harnwegsinfektion mit Symptomen wie Fieber, Schüttelfrost, Schmerzen oder Brennen beim Wasserlassen, verstärktem Harndrang oder Rückenschmerzen
- geringe Konzentration von Antikörpern im Blut, die als Immunglobuline bezeichnet werden (Hypogammaglobulinämie), was die Wahrscheinlichkeit von Infektionen erhöhen kann
- niedrige Anzahl einer Art von weißen Blutkörperchen (Neutropenie), was Infektionen wahrscheinlicher machen kann. Dies wird in Blutuntersuchungen nachgewiesen.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Reaktionen in Zusammenhang mit einer Infusion (*Infusion-related reactions*, IRR), zu denen Fieber, Schwindelgefühl oder Benommenheit, Schüttelfrost, Schwierigkeiten beim Atmen oder schneller Puls gehören können
- Zeichen einer schwerwiegenden Immunreaktion namens immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)—einige der Anzeichen sind:
 - Schwierigkeiten beim Sprechen, Schreiben oder Verstehen von Dingen
 - Gefühl der Verwirrtheit oder weniger wach oder aufmerksam zu sein
 - Gefühl der Orientierungslosigkeit
 - Krampfanfälle
- niedrige Anzahl einer Art von weißen Blutkörperchen plus Fieber (febrile Neutropenie)
- schwere Infektionen im gesamten Körper (Sepsis)
- CMV-Infektion (kann schwere Blut- und Gewebeeinfektionen verursachen)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML). Zu den Symptomen der PML können Ungeschicklichkeit, Schwäche, Schwierigkeiten beim Gehen, Sehstörungen, Gedächtnisverlust oder Schwierigkeiten beim Sprechen oder Denken gehören.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eine der oben aufgelisteten schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken.

Weitere Nebenwirkungen

Nachfolgend sind weitere Nebenwirkungen aufgeführt. Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen eine dieser Nebenwirkungen auftritt.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Infektion der Nase, der Nasennebenhöhlen oder des Rachens (Infektion der oberen Atemwege)
- niedrige Blutplättchenzahl (Thrombozytopenie), wodurch die Wahrscheinlichkeit für Blutergüsse oder Blutungen erhöht sein kann
- niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)
- niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen (Lymphopenie)
- verminderter Appetit
- erhöhte Harnsäurekonzentration im Blut
- niedrige Phosphatkonzentration (Hypophosphatämie)
- Schlafstörungen (Insomnie)
- Veränderung der Gehirnfunktion (Enzephalopathie)
- Schmerzen oder Muskelschmerzen
- Schmerz
- Muskelschwäche oder Veränderungen der Muskelbewegung
- Kopfschmerzen
- Bluthochdruck (Hypertonie)
- Husten
- Kurzatmigkeit (Dyspnoe)
- verstopfte Nase

- Durchfall
- Verstopfung
- Übelkeit
- Erbrechen
- Hautausschlag
- geschwollene Hände, Knöchel oder Füße (Ödem)
- Fieber
- starke Müdigkeit (Fatigue)
- Schüttelfrost
- erhöhte Kreatininkonzentration im Blut
- Gewichtsabnahme

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- erhöhte Leberenzymwerte im Blut (Transaminase)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist LYNOZYFIC aufzubewahren?

LYNOZYFIC wird im Krankenhaus oder in der Klinik von Ihrem Arzt aufbewahrt.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Ungeöffnete Durchstechflasche

- Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C)
- Nicht einfrieren.
- Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Infusionslösung

Nach der Zubereitung ist die verdünnte Lösung sofort anzuwenden. Die chemische und physikalische Stabilität für die gebrauchsfertige verdünnte Infusionslösung wurde wie folgt nachgewiesen:

- Bis zu 8 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) von der Zubereitung bis zum Beginn der Infusion.
- Bis zu 48 Stunden im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C von der Zubereitung bis zum Beginn der Infusion.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, übernimmt der Anwender die Verantwortung für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verwendung. Üblicherweise dürfen 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschritten werden, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

Die Infusionslösung muss vor Licht geschützt aufbewahrt werden.

Ihr Arzt wird nicht benötigtes Arzneimittel ordnungsgemäß entsorgen. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Der Wirkstoff ist Linvoseltamab.

- Jede Durchstechflasche enthält 5 mg Linvoseltamab in 2,5 ml (2 mg/ml).
- Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Linvoseltamab in 10 ml (20 mg/ml).

Die sonstigen Bestandteile sind Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Saccharose, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke (siehe „LYNOZYFIC enthält Polysorbat 80“ in Abschnitt 2).

Wie LYNOZYFIC aussieht und Inhalt der Packung

LYNOZYFIC Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird als klare bis leicht opalisierende, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit, die im Wesentlichen frei von Partikeln ist, in einer Durchstechflasche aus Glas geliefert.

LYNOZYFIC wird in zwei Stärken geliefert erhältlich (5 mg und 200 mg). Jede Packung LYNOZYFIC enthält eine Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Irland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:
Verfahren zur ordnungsgemäßen Handhabung und Entsorgung von Arzneimitteln gegen Krebs sollten berücksichtigt werden.

Anweisungen zur Verdünnung

Verwenden Sie aseptische Techniken zur Vorbereitung von LYNOZYFIC. Jede Durchstechflasche ist nur für eine Einzeldosis vorgesehen. Entsorgen Sie alle nicht verwendeten Reste aus der Durchstechflasche.

Die Durchstechflasche nicht schütteln.

Nehmen Sie vor der Anwendung eine Sichtprüfung auf Partikel und Verfärbungen vor. LYNOZYFIC ist eine klare bis leicht opalisierende, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit, die im Wesentlichen frei von sichtbaren Partikeln ist. Entsorgen Sie die Durchstechflasche, wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist oder Partikel enthält.

Entnehmen Sie die gewünschte Dosis aus der Durchstechflasche LYNOZYFIC gemäß Tabelle 1 und transferieren Sie sie in einen intravenösen Infusionsbeutel mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %). LYNOZYFIC ist mit Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid (PVC), Nicht-Diethylhexylphthalat (Nicht-DEHP), Polyolefin (PO) oder Ethylvinylacetat (EVA) kompatibel. Vermischen Sie die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umkehren. Schütteln Sie die Lösung nicht.

Tabelle 1: LYNOZYFIC-Volumen zur Zugabe in den Infusionsbeutel

LYNOZYFIC-Dosis (mg)	Menge LYNOZYFIC pro Durchstechflasche (mg)	Konzentration der Durchstechflasche (mg/ml)	Anzahl der benötigten Durchstechflaschen	LYNOZYFIC-Gesamtvolumen zur Vorbereitung der Dosis (ml)	Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektion, USP Infusionsbeutel (PVC oder PO), Volumen (ml)
5	5	2	1	2,5	50 oder 100
25	5	2	5	12,5	50 oder 100
200	200	20	1	10	50 oder 100
Modifizierte Dosis aufgrund von Nebenwirkungen ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a Anweisungen zur Anwendung der modifizierten Dosis siehe Tabelle 3, Tabelle 4 und Tabelle 5 in der Fachinformation.					

Nachdem LYNOZYFIC wie angewiesen verdünnt wurde, infundieren Sie es folgendermaßen:

- Verbinden Sie den vorbereiteten intravenösen Infusionsbeutel, der die endgültige LYNOZYFIC-Lösung enthält, mit einem Infusionsschlauch aus PVC, Polyethylen(PE)-beschichtetem PVC oder Polyurethan (PU). Es wird empfohlen, einen 0,2-µm- bis 5-µm-Polyethersulfon(PES)-Filter zu verwenden.
- Befüllen Sie die Leitung bis zum Ende des Infusionsschlauchs mit LYNOZYFIC.
- LYNOZYFIC darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder gleichzeitig über denselben intravenösen Zugang angewendet werden.
- Nach Abschluss der LYNOZYFIC-Infusion spülen Sie die Infusionsleitung mit einem angemessenen Volumen steriler Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %), um sicherzustellen, dass der gesamte Inhalt des Infusionsbeutels angewendet wird.
- Die gesamte Infusionszeit sollte auch das Spülen der Infusionsleitung umfassen.

Nach der Zubereitung ist die verdünnte Lösung sofort zu infundieren. Die chemische und physikalische Stabilität für die gebrauchsfertige verdünnte Infusionslösung wurde wie folgt nachgewiesen:

- Bis zu 8 Stunden bei Raumtemperatur (20 bis 25 °C) von der Zubereitung bis zum Beginn der Infusion.
- Bis zu 48 Stunden im Kühlschrank bei 2 bis 8 °C von der Zubereitung bis zum Beginn der Infusion.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, übernimmt der Anwender die Verantwortung für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verwendung. Üblicherweise dürfen 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschritten werden, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

Die Infusionslösung muss vor Licht geschützt aufbewahrt werden.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN ZUR GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.