

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LYNOZYFIC 5 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

LYNOZYFIC 200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

LYNOZYFIC 5 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 5 mg λινβοσελταμάμπης σε 2,5 mL σε συγκέντρωση 2 mg/mL.

LYNOZYFIC 200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 200 mg λινβοσελταμάμπης σε 10 mL σε συγκέντρωση 20 mg/mL.

Η λινβοσελταμάμπη είναι ένα διειδικό αντίσωμα με βάση την ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη (Ig)G4 που παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε καλλιέργεια εναιωρήματος κυττάρων ωοθηκών Κινέζικου κρικητού (CHO).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Το φιαλίδιο των 5 mg λινβοσελταμάμπης περιέχει 2,5 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 2,5 mL που ισοδυναμεί με 1 mg/mL.

Το φιαλίδιο των 200 mg λινβοσελταμάμπης περιέχει 10 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 10 mL που ισοδυναμεί με 1 mg/mL.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό, το οποίο είναι ουσιαστικά ελεύθερο ορατών σωματιδίων, με pH 6,0 και ωσμωγραμμοριακότητα περίπου 358 mmol/L (2 mg/mL) και περίπου 372 mmol/L (20 mg/mL).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το LYNOZYFIC ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα που έχουν λάβει τουλάχιστον 3 προηγούμενες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένου ενός αναστολέα πρωτεασώματος, ενός ανοσοτροποποιητικού παράγοντα και ενός αντι-CD38 μονοκλωνικού αντισώματος, και έχουν επιδείξει εξέλιξη της νόσου με την τελευταία θεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρούς με πείρα στη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος.

Το LYNOSYFIC θα πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας με άμεση πρόσβαση σε εξοπλισμό έκτακτης ανάγκης και κατάλληλη ιατρική υποστήριξη για τη διαχείριση βαριάς μορφής αντιδράσεων, όπως το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS), οι αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IRR) ή το σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενο με CAR T κύτταρα (ICANS), εάν εμφανιστούν (βλ. παράγραφο 4.4).

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί πλήρης γενική αίματος. Θα πρέπει να αποκλειστεί τυχόν ενεργή λοίμωξη (βλ. παράγραφο 4.4). Θα πρέπει επίσης να αποκλειστεί το ενδεχόμενο κύησης σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία (βλ. παράγραφο 4.6).

Δοσολογία

Προθεραπευτική αγωγή

Τα προθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στον Πίνακα 1 θα πρέπει να χορηγούνται για μείωση του κινδύνου εμφάνισης CRS ή/και IRR (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Τα προθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να χορηγούνται μέχρι να γίνουν ανεκτές δύο πλήρεις δόσεις χωρίς CRS ή/και IRR.

Πίνακας 1: Προθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Δόση	Προθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα	Χορήγηση σε σχέση με την έγχυση του LYNOSYFIC
Σταδιακά αυξανόμενη δόση (συμπεριλαμβανομένης της 1^{ης} δόσης των 200 mg)	40 mg δεξαμεθαζόνης IV	1 έως 3 ώρες πριν από την έγχυση
	Αντιισταμινικό (π.χ. διφαινυδραμίνη 25 mg από στόματος ή IV)	30 έως 60 λεπτά πριν από την έγχυση
	Παρακεταμόλη (π.χ. 500 έως 1.000 mg από στόματος)	30 έως 60 λεπτά πριν από την έγχυση
2^η δόση των 200 mg	Δεξαμεθαζόνη	1 έως 3 ώρες πριν από την έγχυση
	40 mg δεξαμεθαζόνης IV σε ασθενείς που εκδήλωσαν CRS ή/και IRR με προηγούμενη έγχυση	
	10 mg δεξαμεθαζόνης IV σε ασθενείς που δεν εκδήλωσαν CRS ή/και IRR με προηγούμενη έγχυση	
	Αντιισταμινικό (π.χ. διφαινυδραμίνη 25 mg από στόματος ή IV)	30 έως 60 λεπτά πριν από την έγχυση
	Παρακεταμόλη (π.χ. 500 έως 1.000 mg από στόματος)	30 έως 60 λεπτά πριν από την έγχυση
Επόμενες δόσεις των 200 mg	- Εάν ο ασθενής εκδήλωσε CRS ή/και IRR με την προηγούμενη έγχυση, επαναλάβετε τα προθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως περιγράφεται παραπάνω για τη 2^η δόση των 200 mg. - Μόλις η δόση των 200 mg γίνει ανεκτή χωρίς CRS ή/και IRR: - Εάν ο ασθενής έλαβε 40 mg δεξαμεθαζόνης IV με την προηγούμενη έγχυση, μειώστε σταδιακά στα 10 mg δεξαμεθαζόνης IV και συνεχίστε άλλα	

Δόση	Προθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα	Χορήγηση σε σχέση με την έγχυση του LYNZOZYFIC
	προθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως περιγράφεται παραπάνω. Ο Εάν ο ασθενής έλαβε 10 mg δεξαμεθαζόνης IV με την προηγούμενη έγχυση, διακόψτε όλα τα προθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα.	

Προφυλακτική θεραπεία

Συνιστάται προφυλακτική θεραπεία σύμφωνα με τις τοπικές θεσμικές κατευθυντήριες οδηγίες για την πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (PJP) και τους ιούς του απλού έρπητα και του έρπητα ζωστήρα για όλους τους ασθενείς. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προφυλακτικής χορήγησης αντιμικροβιακών και αντιιικών, συμπεριλαμβανομένης της προφύλαξης κατά της λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό (CMV), με βάση τις τοπικές θεσμικές κατευθυντήριες οδηγίες (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνιστώμενη δοσολογία

Οι συνιστώμενες σταδιακά αυξανόμενες δόσεις θεραπείας, η πλήρης δόση θεραπείας και η συχνότητα της θεραπείας παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Κάθε δόση θα πρέπει να χορηγείται μόνο εάν η προηγούμενη δόση είναι ανεκτή. Για μη ανεκτές δόσεις, ανατρέξτε στον Πίνακα 3, στον Πίνακα 4 και στον Πίνακα 5.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα πιθανού CRS, IRR και ICANS κατά τη διάρκεια της χορήγησης και για 24 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης της πρώτης σταδιακά αυξανόμενης δόσης θεραπείας. Θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς να παραμένουν με έναν φροντιστή κοντά στο πιστοποιημένο κέντρο θεραπείας για 24 ώρες μετά την πρώτη σταδιακά αυξανόμενη δόση θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ασθενείς που έχουν εκδηλώσει CRS, IRR, νευρολογική ανεπιθύμητη ενέργεια ή οποιοδήποτε ανεπιθύμητο συμβάν βαθμού ≥ 2 με τη χορήγηση της πρώτης σταδιακά αυξανόμενης δόσης θεραπείας θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της χορήγησης και για 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δεύτερης σταδιακά αυξανόμενης δόσης θεραπείας, ενώ θα πρέπει να τους δοθούν οδηγίες να παραμείνουν με έναν φροντιστή κοντά στο πιστοποιημένο κέντρο θεραπείας για 24 ώρες (βλ. παράγραφο 4.4).

Πίνακας 2: Συνιστώμενη δοσολογία

Δοσολογικό σχήμα	Ημέρα ^α	Δόση LYNZOZYFIC	
Σχήμα κλιμάκωσης δόσης	Ημέρα 1 Εβδομάδας 1	Σταδιακά αυξανόμενη δόση θεραπείας 1	5 mg
	Ημέρα 1 Εβδομάδας 2	Σταδιακά αυξανόμενη δόση θεραπείας 2	25 mg
	Ημέρα 1 Εβδομάδας 3	Πρώτη πλήρης δόση θεραπείας	200 mg
Εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα	Εβδομάδα 4 έως Εβδομάδα 13 για 10 δόσεις θεραπείας	Πλήρεις δόσεις θεραπείας	200 mg
Δοσολογικό σχήμα κάθε 2 εβδομάδες	Εβδομάδα 14 και κατόπιν κάθε 2 εβδομάδες	Πλήρεις δόσεις θεραπείας	200 mg
Ασθενείς που έχουν λάβει τουλάχιστον 17 δόσεις των 200 mg και έχουν επιβεβαιωμένη ανταπόκριση πολύ καλής μερικής ανταπόκρισης (VGPR) ή καλύτερη σύμφωνα με τα κριτήρια της διεθνούς ομάδας εργασίας για το μυέλωμα (IMWG) την Εβδομάδα 24^β ή μετά από αυτήν			
Δοσολογικό σχήμα κάθε 4 εβδομάδες	Την εβδομάδα 24 ή μετά από αυτήν και κατόπιν κάθε 4 εβδομάδες	Δόσεις θεραπείας	200 mg
^α Μεταξύ των εβδομαδιαίων δόσεων θα πρέπει να παρεμβάλλεται χρονικό διάστημα τουλάχιστον 5 ημερών. ^β Οι ασθενείς που δεν έχουν επιτύχει VGPR ή καλύτερη ανταπόκριση την Εβδομάδα 24 θα πρέπει να συνεχίσουν να λαμβάνουν LYNZOZYFIC κάθε 2 εβδομάδες.			

Διάρκεια της θεραπείας

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Διαχείριση ανεπιθύμητων ενεργειών

Στον Πίνακα 3 περιγράφεται η διαχείριση του CRS. Στον Πίνακα 4 περιγράφεται η διαχείριση του ICANS. Στον Πίνακα 5 περιγράφεται η διαχείριση άλλων ανεπιθύμητων συμβάντων.

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών

Το CRS θα πρέπει να προσδιορίζεται με βάση την κλινική εικόνα (βλ. παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να αξιολογούνται και να αντιμετωπίζονται άλλες αιτίες πυρετού, υποξίας και υπότασης. Εάν υπάρχει υποψία για CRS, αναστείλετε προσωρινά το LYNOSYFIC μέχρι την υποχώρηση του CRS. Η διαχείριση του CRS θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις συστάσεις στον Πίνακα 3 και σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες πρακτικής. Θα πρέπει να χορηγείται υποστηρικτική θεραπεία για το CRS, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει εντατική θεραπεία για βαριάς μορφής ή απειλητικό για τη ζωή CRS.

Πίνακας 3: Συστάσεις για τη διαχείριση του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών

Βαθμός ^α	Συμπτώματα που εκδηλώνονται	Συστάσεις
Βαθμού 1	Πυρετός $\geq 38^\circ\text{C}^{\text{β}}$	• Αναστολή της θεραπείας μέχρι την υποχώρηση του CRS. • Παροχή υποστηρικτικής φροντίδας, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει εντατική θεραπεία. • Εξέταση του ενδεχομένου θεραπείας κατά των κυτταροκινών^γ ή/και με κορτικοστεροειδή^δ. • Κατά την επανέναρξη της θεραπείας, ανατρέξτε στον Πίνακα 6.
Βαθμού 2	Πυρετός $\geq 38^\circ\text{C}^{\text{β}}$ με: Υπόταση που ανταποκρίνεται σε υγρά και για την οποία δεν απαιτούνται αγγειοσυσπαστικά ή/και υποξία για την οποία απαιτείται οξυγόνο χαμηλής ροής ^ε μέσω ρινικής κάνουλας ή μέσω ελεύθερης παροχής χωρίς σύνδεση (blow-by)	• Αναστολή της θεραπείας μέχρι την υποχώρηση του CRS. • Παροχή υποστηρικτικής φροντίδας, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει εντατική θεραπεία. • Εάν τα συμπτώματα δεν βελτιωθούν εντός 4 ωρών, χορήγηση θεραπείας κατά των κυτταροκινών^γ. • Σε ασθενείς με τοξικότητες οργάνων, χορήγηση κορτικοστεροειδών^δ. • Κατά την επανέναρξη της θεραπείας, ανατρέξτε στον Πίνακα 6.
Βαθμού 3	Πυρετός $\geq 38^\circ\text{C}^{\text{β}}$ με: Υπόταση για την οποία απαιτείται αγγειοσυσπαστικό (με ή χωρίς βασοπρεσίνη) ή/και υποξία για την οποία απαιτείται οξυγόνο υψηλής ροής ^ε μέσω ρινικής κάνουλας,	• Αναστολή της θεραπείας μέχρι την υποχώρηση του CRS. • Παροχή υποστηρικτικής φροντίδας, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει εντατική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας κατά των κυτταροκινών^γ και κορτικοστεροειδή^δ.

Βαθμός ^α	Συμπτώματα που εκδηλώνονται	Συστάσεις
	μάσκας προσώπου, μάσκας μη επανεισπνοής ή μάσκας Venturi.	- Κατά την επανέναρξη της θεραπείας, ανατρέξτε στον Πίνακα 6. - Οριστική διακοπή της θεραπείας εάν επανεμφανιστεί CRS Βαθμού 3 με επόμενες εγχύσεις.
Βαθμού 4	Πυρετός $\geq 38^\circ\text{C}^{\beta}$ με: Υπόταση για την οποία απαιτούνται πολλαπλά αγγειοσυσπαστικά (εκτός από βασοπρεσίνη) ή/και υποξία για την οποία απαιτείται οξυγόνο μέσω θετικής πίεσης (π.χ. συνεχής θετική πίεση αεραγωγών (CPAP), διεπίπεδη θετική πίεση αεραγωγών (BiPAP), διασωλήνωση και μηχανικός αερισμός).	- Οριστική διακοπή της θεραπείας. - Η διαχείριση του CRS θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις συστάσεις για συμβάντα Βαθμού 3.
Άλλο	AST/ALT $> 5 \times \text{ULN}$ που σχετίζεται με CRS Βαθμού 3 ή μικρότερου	- Αναστολή της θεραπείας μέχρι να υποχωρήσει το CRS και η AST/ALT να είναι $< 3 \times \text{ULN}$, εάν η τιμή έναρξης ήταν φυσιολογική ή 1,5 έως $3 \times$ τιμή έναρξης, εάν η τιμή έναρξης ήταν μη φυσιολογική. - Παροχή υποστηρικτικής φροντίδας, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει εντατική θεραπεία και παρακολούθηση. - Κατά την επανέναρξη της θεραπείας, ανατρέξτε στον Πίνακα 6.
^α	Με βάση τα κριτήρια κατά Lee για τη βαθμολόγηση του CRS (Lee et al., 2019).	
^β	Που αποδίδεται στο CRS. Ο πυρετός μπορεί να μην υπάρχει πάντα ταυτόχρονα με υπόταση ή υποξία, καθώς μπορεί να καλύπτεται από παρεμβάσεις όπως στεροειδή, αντιπυρετικά ή θεραπεία κατά των κυτταροκινών.	
^γ	Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο έγχυσης 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης σε διάστημα 1 ώρας, που δεν υπερβαίνει τα 800 mg.	
^δ	Π.χ. 20 mg δεξαμεθαζόνης την ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις ή ισοδύναμο.	
^ε	Ως οξυγόνο χαμηλής ροής ορίζεται το οξυγόνο που χορηγείται με ρυθμό $< 6 \text{ L/λεπτό}$: ως οξυγόνο υψηλής ροής ορίζεται το οξυγόνο που χορηγείται με ρυθμό $\geq 6 \text{ L/λεπτό}$.	

Σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενο με CAR T κύτταρα (ICANS)

Οι συστάσεις διαχείρισης του ICANS συνοψίζονται στον Πίνακα 4. Με το πρώτο σημείο πιθανολογούμενου ICANS, αναστολή της χορήγησης του LYNOSYFIC και εξέταση του ενδεχομένου διαβούλευσης με νευρολόγο και άλλους ειδικούς για περαιτέρω αξιολόγηση και διαχείριση. Αποκλεισμός άλλων αιτιών νευρολογικών συμπτωμάτων. Παροχή υποστηρικτικής θεραπείας, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει εντατική θεραπεία για βαριάς μορφής ή απειλητικό για τη ζωή ICANS.

Πίνακας 4: Συστάσεις για τη διαχείριση του ICANS

Βαθμός ^α	Συμπτώματα που εκδηλώνονται ^β	Συστάσεις
Όλοι οι βαθμοί	Βλ. πληροφορίες ανά βαθμό.	Παροχή υποστηρικτικής θεραπείας, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει εντατική θεραπεία. Διαχείριση σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες πρακτικής.

Βαθμός ^α	Συμπτώματα που εκδηλώνονται ^β	Συστάσεις
		Εξέταση του ενδεχομένου χορήγησης μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων για προφύλαξη από επιληπτικές κρίσεις.
Βαθμού 1	Βαθμολογία ICE ^γ 7-9, ή καταστολή επιπέδου συνείδησης ^δ : ξυπνά αυθόρμητα.	- Αναστολή της θεραπείας μέχρι τα νευρολογικά συμπτώματα να υποχωρήσουν ή να επανέλθουν στα επίπεδα έναρξης. - Κατά την επανέναρξη της θεραπείας, ανατρέξτε στον Πίνακα 6.
Βαθμού 2	Βαθμολογία ICE ^γ 3-6, ή καταστολή επιπέδου συνείδησης ^δ : ξυπνά ως ανταπόκριση σε κάποια φωνή.	- Αναστολή της θεραπείας μέχρι τα νευρολογικά συμπτώματα να υποχωρήσουν ή να επανέλθουν στα επίπεδα έναρξης. - Χορήγηση δεξαμεθαζόνης^ε 10 mg IV κάθε 6 ώρες. Συνέχιση της δεξαμεθαζόνης μέχρι την υποχώρηση σε Βαθμού 1 ή χαμηλότερου και κατόπιν σταδιακή μείωση. - Κατά την επανέναρξη της θεραπείας, ανατρέξτε στον Πίνακα 6.
Βαθμού 3	Βαθμολογία ICE ^γ 0-2, ή καταστολή επιπέδου συνείδησης ^δ : ξυπνά μόνο με απτικό ερέθισμα, ή επιληπτικές κρίσεις, οι οποίες είναι είτε: - οποιαδήποτε κλινική επιληπτική κρίση, εστιακή ή γενικευμένη, που υποχωρεί ταχέως ή - επιληπτικές κρίσεις χωρίς ακούσιους μυικούς σπασμούς στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEΓ) που υποχωρούν με παρέμβαση, ή αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση: εστιακό/τοπικό οίδημα στη νευροαπεικόνιση.	- Αναστολή της θεραπείας μέχρι τα νευρολογικά συμπτώματα να υποχωρήσουν ή να επανέλθουν στα επίπεδα έναρξης. - Εξέταση του ενδεχομένου νευρολογικής αξιολόγησης. - Χορήγηση δεξαμεθαζόνης^ε 10 mg IV κάθε 6 ώρες. Συνέχιση της δεξαμεθαζόνης μέχρι την υποχώρηση σε Βαθμού 1 ή χαμηλότερου και κατόπιν σταδιακή μείωση. - Κατά την επανέναρξη της θεραπείας, ανατρέξτε στον Πίνακα 6. - Οριστική διακοπή της θεραπείας για υποτροπιάζον ICANS Βαθμού 3.
Βαθμού 4	Βαθμολογία ICE ^γ 0, ή καταστολή επιπέδου συνείδησης ^δ : είτε: - ο ασθενής δεν αντιδρά σε ερεθίσματα ή χρειάζεται έντονα ή επαναλαμβανόμενα απτικά ερεθίσματα για να αντιδράσει ή - εμβροντησία ή κόμα, ή επιληπτικές κρίσεις, οι οποίες είναι είτε: - απειλητική για τη ζωή παρατεταμένη επιληπτική κρίση (> 5 λεπτά) ή - επαναλαμβανόμενες κλινικές ή ηλεκτρικές επιληπτικές κρίσεις	- Οριστική διακοπή της θεραπείας. - Εξέταση του ενδεχομένου νευρολογικής αξιολόγησης. - Χορήγηση δεξαμεθαζόνης^ε 10 mg IV κάθε 6 ώρες. Συνέχιση της δεξαμεθαζόνης μέχρι την υποχώρηση σε Βαθμού 1 ή χαμηλότερου και κατόπιν σταδιακή μείωση.

Βαθμός ^α	Συμπτώματα που εκδηλώνονται ^β	Συστάσεις
	χωρίς επιστροφή στην αρχική κατάσταση στο ενδιάμεσο, ή κινητικά ευρήματα: • εν τω βάθει εστιακή κινητική αδυναμία, όπως ημιπάρεση ή παραπάρεση, ή αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση/εγκεφαλικό οίδημα, με σημεία/συμπτώματα όπως: • διάχυτο εγκεφαλικό οίδημα κατά τη νευροαπεικόνιση ή • απεγκεφαλισμός ή στάση αποφλοίωσης, ή • παράλυση κρανιακού νεύρου VI ή • οίδημα οπτικής θηλής ή • τριάδα του Cushing.	
^α	Βαθμολόγηση ICANS σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Μεταμοσχεύσεων και Κυτταρικής Θεραπείας (ASTCT) όπως διαμορφώθηκε το 2019.	
^β	Η διαχείριση καθορίζεται από το πιο βαρύ συμβάν που δεν μπορεί να αποδοθεί σε οποιαδήποτε άλλη αιτία.	
^γ	Εάν ο ασθενής αντιδρά σε ερεθίσματα και μπορεί να εκτελεστεί αξιολόγηση της εγκεφαλοπάθειας που σχετίζεται με ανοσοδραστικά κύτταρα (ICE), θα πρέπει να αξιολογηθούν τα εξής: Προσανατολισμός (γνωρίζει το έτος, τον μήνα, την πόλη, το νοσοκομείο = 4 βαθμοί), Κατονομασία (κατονομάζει 3 αντικείμενα, π.χ. δείχνει το ρολόι, το στυλό, το κουμπί = 3 βαθμοί), Εκτέλεση εντολών (π.χ. «δείξτε μου 2 δάχτυλα» ή «κλείστε τα μάτια σας και βγάλτε έξω τη γλώσσα σας» = 1 βαθμός), Γραφή (ικανότητα γραφής μιας τυπικής πρότασης = 1 βαθμός) και Προσοχή (μετρήστε ανάποδα από το 100 ανά δέκα αριθμούς = 1 βαθμός). Εάν ο ασθενής δεν αντιδρά σε ερεθίσματα και δεν μπορεί να εκτελεστεί Αξιολόγηση ICE (ICANS Βαθμού 4) = 0 βαθμοί.	
^δ	Δεν μπορεί να αποδοθεί σε οποιαδήποτε άλλη αιτία.	
^ε	Όλες οι αναφορές στη χορήγηση δεξαμεθαζόνης αφορούν τη δεξαμεθαζόνη ή ισοδύναμο.	

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συστάσεις για τη διαχείριση άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Συστάσεις για τη διαχείριση άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαθμός	Συστάσεις
Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IRR)	Βαθμού 2	• Διακοπή της έγχυσης και αντιμετώπιση των συμπτωμάτων. • Είναι δυνατή η επανέναρξη της θεραπείας με την υπόλοιπη έγχυση (ο συνολικός χρόνος έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 6 ώρες συνολικά) όταν τα συμπτώματα είναι Βαθμού 1 ή στα επίπεδα έναρξης. • Κατά την επανέναρξη της θεραπείας, ανατρέξτε στον Πίνακα 6.

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαθμός	Συστάσεις
	Βαθμού 3	- Διακοπή της έγχυσης και αντιμετώπιση των συμπτωμάτων. - Είναι δυνατή η επανέναρξη όταν τα συμπτώματα είναι Βαθμού 1 ή στα επίπεδα έναρξης. - Κατά την επανέναρξη της θεραπείας, ανατρέξτε στον Πίνακα 6. - Οριστική διακοπή της θεραπείας εάν επανεμφανιστεί IRR Βαθμού 3 με επόμενες εγχύσεις.
	Βαθμού 4	Οριστική διακοπή της θεραπείας και αντιμετώπιση των συμπτωμάτων.
Νευρολογικό ανεπιθύμητο συμβάν (εξαιρουμένου του ICANS)	Βαθμού 2	- Αναστολή της θεραπείας μέχρι την υποχώρηση των συμπτωμάτων σε Βαθμού 1 ή στα επίπεδα έναρξης. - Κατά την επανέναρξη της θεραπείας, ανατρέξτε στον Πίνακα 6.
	Βαθμού 3	- Αναστολή της θεραπείας μέχρι την υποχώρηση σε Βαθμού 1 ή στα επίπεδα έναρξης. - Κατά την επανέναρξη της θεραπείας, ανατρέξτε στον Πίνακα 6.
	Βαθμού 4	- Εξέταση του ενδεχομένου οριστικής διακοπής της θεραπείας. - Εάν η θεραπεία δεν διακοπεί οριστικά, αναστολή των επόμενων δόσεων θεραπείας μέχρι την υποχώρηση σε Βαθμού 1 ή στα επίπεδα έναρξης και επανέναρξη της θεραπείας με βάση τον Πίνακα 6.
Λοιμώξεις	Βαθμού 3	- Αναστολή της θεραπείας σε ασθενείς με ενεργή λοίμωξη μέχρι η λοίμωξη να βελτιωθεί σε Βαθμού 1 και κάτω. - Κατά την επανέναρξη της θεραπείας, ανατρέξτε στον Πίνακα 6.
	Βαθμού 4	Εξέταση του ενδεχομένου οριστικής διακοπής της θεραπείας. Εάν η θεραπεία δεν διακοπεί οριστικά, αναστολή των επόμενων δόσεων θεραπείας έως την υποχώρηση σε Βαθμού 1 ή στα επίπεδα έναρξης και τήρηση των συστάσεων στον Πίνακα 6 για την επανέναρξη της χορήγησης δόσεων.
Άλλες μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμού 3	- Αναστολή της θεραπείας μέχρι την υποχώρηση σε Βαθμού 1 ή στα επίπεδα έναρξης. - Κατά την επανέναρξη της θεραπείας, ανατρέξτε στον Πίνακα 6.
	Βαθμού 4	Εξέταση του ενδεχομένου οριστικής διακοπής της θεραπείας.

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαθμός	Συστάσεις
		Εάν η θεραπεία δεν διακοπεί οριστικά, αναστολή των επόμενων δόσεων θεραπείας έως την υποχώρηση σε Βαθμού 1 ή στα επίπεδα έναρξης και τήρηση των συστάσεων στον Πίνακα 6 για την επανέναρξη της χορήγησης δόσεων.
Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες	Αριθμός αιμοπεταλίων μικρότερος από 50.000/mcL με αιμορραγία Ή κάτω από 25.000/mcL	- Αναστολή της θεραπείας έως την επάνοδο σε επίπεδα 25.000/mcL ή υψηλότερα και την απουσία ενδείξεων αιμορραγίας. - Κατά την επανέναρξη της θεραπείας, ανατρέξτε στον Πίνακα 6.
	Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων μικρότερος από $1,0 \times 10^9/L$ με λοίμωξη Βαθμού 2 ή υψηλότερου Ή κάτω από $0,5 \times 10^9/L$	- Αναστολή της θεραπείας έως την επάνοδο σε επίπεδα $0,5 \times 10^9/L$ ή υψηλότερα και βελτίωση της λοίμωξης σε Βαθμού 1 ή χαμηλότερο. - Κατά την επανέναρξη της θεραπείας, ανατρέξτε στον Πίνακα 6.
	Εμπύρετη ουδετεροπενία	- Αναστολή της θεραπείας μέχρι ο αριθμός ουδετερόφιλων να είναι μεγαλύτερος από $1,0 \times 10^9/L$ και να υποχωρήσει ο πυρετός. - Κατά την επανέναρξη της θεραπείας, ανατρέξτε στον Πίνακα 6.

Τροποποιήσεις της δόσης με βάση τις ανεπιθύμητες ενέργειες

Μπορεί να απαιτούνται καθυστερήσεις της δόσης για τη διαχείριση τοξικοτήτων που σχετίζονται με το LYNOZYFIC (βλ. παράγραφο 4.4). Βλ. Πίνακες 3, 4 και 5 για τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι συστάσεις για την επανέναρξη της θεραπείας με LYNOZYFIC μετά από μια ανεπιθύμητη ενέργεια παρατίθενται στον Πίνακα 6.

Κατά την επανέναρξη της θεραπείας, οι δόσεις θα πρέπει να χορηγούνται με μεσολαβούμενο διάστημα τουλάχιστον 5 ημερών από την προηγούμενη χορηγούμενη δόση. Οι σταδιακά αυξανόμενες δόσεις θεραπείας μπορούν να επαναληφθούν με βάση την κλινική κρίση. Οι δόσεις δεν πρέπει να υπερβαίνουν αυτές που συνιστώνται στον Πίνακα 2. Θα πρέπει να χορηγούνται προθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σύμφωνα με τον Πίνακα 1. Μετά την επανέναρξη της θεραπείας, εάν η χορηγούμενη δόση είναι ανεκτή, θα πρέπει να συνεχίζετε με την επόμενη δόση του συνιστώμενου δοσολογικού σχήματος σύμφωνα με τον Πίνακα 2.

Πίνακας 6: Συστάσεις για την επανέναρξη της θεραπείας με LYNOZYFIC μετά από ανεπιθύμητη ενέργεια

Τελευταία χορηγούμενη δόση	Ανεπιθύμητη ενέργεια και βαθμός	Δόση επανέναρξης της θεραπείας στην επόμενη προγραμματισμένη δόση ^α	Πρόσθετες συστάσεις για επανέναρξη της θεραπείας ^β
5 mg	Βαθμού 1: CRS και ICANS	Εάν έχουν παρέλθει ≤ 14 ημέρες από την τελευταία δόση, χορήγηση 25 mg	Χορήγηση στο ίδιο ρυθμό έγχυσης από την προηγούμενη δόση.
		Εάν έχουν παρέλθει > 14 ημέρες από την τελευταία δόση,	

		επανέναρξη σταδιακά αυξανόμενων δόσεων από 5 mg	
	Βαθμού 2: CRS, IRR ή ICANS	Εάν έχουν παρέλθει ≤ 14 ημέρες από την τελευταία δόση, χορήγηση 25 mg	- Εάν έχουν προηγηθεί CRS ή IRR, εξέταση του ενδεχομένου μείωσης του ρυθμού έγχυσης έως 50% (όχι περισσότερο από 6 ώρες συνολικά) κατά την επανέναρξη της θεραπείας. - Εάν έχουν προηγηθεί CRS ή ICANS, παρακολούθηση για 24 ώρες
		Εάν έχουν παρέλθει > 14 ημέρες από την τελευταία δόση, επανέναρξη σταδιακά αυξανόμενων δόσεων από 5 mg	
	Βαθμού 3: CRS, IRR ή ICANS	Χορήγηση 2,5 mg	- Εάν έχουν προηγηθεί CRS ή IRR, μείωση του ρυθμού έγχυσης έως και 50% (όχι περισσότερο από 6 ώρες συνολικά) κατά την επανέναρξη της θεραπείας. Αύξηση του ρυθμού στις επόμενες εγχύσεις, εάν είναι ανεκτό. - Εάν έχουν προηγηθεί CRS ή ICANS, νοσηλεία για 24 ώρες
	Υποτροπιάζον συμβάν Βαθμού 3: CRS, IRR ή ICANS	Οριστική διακοπή της θεραπείας	Δ/Ε
	Βαθμού 4: CRS, IRR ή ICANS		
	AST/ALT $> 5 \times$ ULN που σχετίζεται με CRS Βαθμού 2 ή μικρότερου	Για επίπεδα τρανσαμινασών που τείνουν προς τα επίπεδα έναρξης εντός 7 ημερών από την εμφάνιση της αύξησης, χορήγηση 25 mg Για επίπεδα τρανσαμινασών που δεν τείνουν προς τα επίπεδα έναρξης σε 7 ημέρες από την εμφάνιση της αύξησης, χορήγηση 2,5 mg	Για CRS Βαθμού 2, εξέταση του ενδεχομένου μείωσης του ρυθμού έγχυσης έως 50% (όχι περισσότερο από 6 ώρες συνολικά) κατά την επανέναρξη της θεραπείας.
	Όλες οι άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 5	Εάν έχουν παρέλθει ≤ 14 ημέρες από την τελευταία δόση, χορήγηση 25 mg Εάν έχουν παρέλθει > 14 ημέρες από την τελευταία δόση, επανέναρξη σταδιακά αυξανόμενων δόσεων από 5 mg	Χορήγηση στον ίδιο ρυθμό έγχυσης από την προηγούμενη δόση
25 mg	Βαθμού 1: CRS και ICANS	Εάν έχουν παρέλθει ≤ 14 ημέρες από την τελευταία δόση, χορήγηση 200 mg Εάν έχουν παρέλθει > 14 ημέρες και ≤ 28 ημέρες από την τελευταία δόση, επανέναρξη σταδιακά	Χορήγηση στο ίδιο ρυθμό έγχυσης από την προηγούμενη δόση.

		αυξανόμενων δόσεων από 25 mg	
		Εάν έχουν παρέλθει > 28 ημέρες από την τελευταία δόση, επανέναρξη σταδιακά αυξανόμενων δόσεων από 5 mg	
	Βαθμού 2: CRS, IRR ή ICANS	Εάν έχουν παρέλθει ≤ 14 ημέρες από την τελευταία δόση, χορήγηση 200 mg	- Εάν έχουν προηγηθεί CRS ή IRR, εξέταση του ενδεχομένου μείωσης του ρυθμού έγχυσης έως 50% (όχι περισσότερο από 6 ώρες συνολικά) κατά την επανέναρξη της θεραπείας. - Εάν έχουν προηγηθεί CRS ή ICANS, παρακολούθηση για 24 ώρες
		Εάν έχουν παρέλθει > 14 και ≤ 28 ημέρες από την τελευταία δόση, επανέναρξη σταδιακά αυξανόμενων δόσεων από 25 mg	
		Εάν έχουν παρέλθει > 28 ημέρες από την τελευταία δόση, επανέναρξη σταδιακά αυξανόμενων δόσεων από 5 mg	
	Βαθμού 3: CRS, IRR ή ICANS	Χορήγηση 5 mg	- Εάν έχουν προηγηθεί CRS ή IRR, μείωση του ρυθμού έγχυσης έως και 50% (όχι περισσότερο από 6 ώρες συνολικά) κατά την επανέναρξη της θεραπείας. - Εάν έχουν προηγηθεί CRS ή ICANS, νοσηλεία για 24 ώρες
	Υποτροπιάζον συμβάν Βαθμού 3: CRS, IRR ή ICANS	Οριστική διακοπή της θεραπείας	Δ/Ε
	Βαθμού 4: CRS, IRR ή ICANS		
	AST/ALT > 5 x ULN που σχετίζεται με CRS Βαθμού 2 ή μικρότερου	Για επίπεδα τρανσαμινασών που τείνουν προς τα επίπεδα έναρξης εντός 7 ημερών από την εμφάνιση της αύξησης, χορήγηση 200 mg Για επίπεδα τρανσαμινασών που δεν τείνουν προς τα επίπεδα έναρξης εντός 7 ημερών από την εμφάνιση της αύξησης, επανέναρξη σταδιακά αυξανόμενων δόσεων από 5 mg	Για CRS Βαθμού 2, εξέταση του ενδεχομένου μείωσης του ρυθμού έγχυσης έως 50% (όχι περισσότερο από 6 ώρες συνολικά) κατά την επανέναρξη της θεραπείας.
	Όλες οι άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 5	Εάν έχουν παρέλθει ≤ 14 ημέρες από την τελευταία δόση, χορήγηση 200 mg Εάν έχουν παρέλθει > 14 και ≤ 28 ημέρες από την τελευταία δόση, επανέναρξη σταδιακά αυξανόμενων δόσεων από 25 mg	Χορήγηση στον ίδιο ρυθμό έγχυσης από την προηγούμενη δόση

		Εάν έχουν παρέλθει > 28 ημέρες από την τελευταία δόση, επανέναρξη σταδιακά αυξανόμενων δόσεων από 5 mg	
200 mg	Βαθμού 1: CRS και ICANS	Εάν έχουν παρέλθει ≤ 49 ημέρες από την τελευταία δόση, χορήγηση 200 mg	Χορήγηση στον ίδιο ρυθμό έγχυσης από την προηγούμενη δόση
		Εάν έχουν παρέλθει > 49 ημέρες από την τελευταία δόση, επανέναρξη σταδιακά αυξανόμενων δόσεων από 5 mg	
	Βαθμού 2: CRS, IRR ή ICANS	Εάν έχουν παρέλθει ≤ 49 ημέρες από την τελευταία δόση, χορήγηση 200 mg	- Εάν έχουν προηγηθεί CRS ή IRR, εξέταση του ενδεχομένου μείωσης του ρυθμού έγχυσης έως 50% (όχι περισσότερο από 6 ώρες συνολικά) κατά την επανέναρξη της θεραπείας. - Εάν έχουν προηγηθεί CRS ή ICANS, παρακολούθηση για 24 ώρες
		Εάν έχουν παρέλθει > 49 ημέρες από την τελευταία δόση, επανέναρξη σταδιακά αυξανόμενων δόσεων από 5 mg	
	Βαθμού 3: CRS, IRR ή ICANS	Εάν έχουν παρέλθει ≤ 49 ημέρες από την τελευταία δόση, χορήγηση 25 mg	- Εάν έχουν προηγηθεί CRS ή IRR, μείωση του ρυθμού έγχυσης έως και 50% (όχι περισσότερο από 6 ώρες συνολικά) κατά την επανέναρξη της θεραπείας. - Εάν έχουν προηγηθεί CRS ή ICANS, νοσηλεία για 24 ώρες
		Εάν έχουν παρέλθει > 49 ημέρες από την τελευταία δόση, επανέναρξη σταδιακά αυξανόμενων δόσεων από 5 mg	
	Υποτροπιάζον συμβάν Βαθμού 3: CRS, IRR ή ICANS Βαθμού 4: CRS, IRR ή ICANS	Οριστική διακοπή της θεραπείας	Δ/Ε
AST/ALT > 5 x ULN που σχετίζεται με CRS Βαθμού 2 ή μικρότερου		Για επίπεδα τρανσαμινασών που τείνουν προς τα επίπεδα έναρξης εντός 7 ημερών, χορήγηση 200 mg	Για CRS Βαθμού 2, εξέταση του ενδεχομένου μείωσης του ρυθμού έγχυσης έως 50% (όχι περισσότερο από 6 ώρες συνολικά) κατά την επανέναρξη της θεραπείας.
		Για επίπεδα τρανσαμινασών που δεν τείνουν προς τα επίπεδα έναρξης σε 7 ημέρες και όταν έχουν παρέλθει ≤ 49 ημέρες από την τελευταία δόση, χορήγηση 25 mg	
		Για επίπεδα τρανσαμινασών που δεν τείνουν προς τα επίπεδα έναρξης σε 7 ημέρες και όταν έχουν παρέλθει > 49 ημέρες	

		από την τελευταία δόση, επανέναρξη σταδιακά αυξανόμενων δόσεων από 5 mg	
	Όλες οι άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 5	Εάν έχουν παρέλθει ≤ 49 ημέρες από την τελευταία δόση, χορήγηση 200 mg Εάν έχουν παρέλθει > 49 ημέρες από την τελευταία δόση, επανέναρξη σταδιακά αυξανόμενων δόσεων από 5 mg	Χορήγηση στον ίδιο ρυθμό έγχυσης από την προηγούμενη δόση
^α Κατά την επανέναρξη της θεραπείας, οι δόσεις θα πρέπει να χορηγούνται με μεσολαβούμενο διάστημα τουλάχιστον 5 ημερών από την προηγούμενη χορηγούμενη δόση. ^β Εάν ο ρυθμός έγχυσης μειώθηκε και η δόση της θεραπείας είναι ανεκτή, ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να αυξηθεί σταδιακά με βάση την κλινική κρίση σε επόμενες εγχύσεις (ελάχιστη διάρκεια 30 λεπτών).			

Παράλειψη δόσεων

Εάν παραλειφθεί μια δόση για λόγο που δεν περιλαμβάνεται στους Πίνακες 3, 4 και 5, η δόση θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό με βάση τον Πίνακα 7.

Πίνακας 7: Συστάσεις για την επανέναρξη της θεραπείας με LYNOZYFIC μετά από παράλειψη δόσης

Τελευταία χορηγούμενη δόση	Χρόνος από την τελευταία δόση που χορηγήθηκε ^α	Ενέργεια για την επόμενη δόση.
5 mg	≤ 14 ημέρες	Χορήγηση 25 mg
	> 14 ημέρες	Επανάρξη σταδιακά αυξανόμενων δόσεων από 5 mg
25 mg	≤ 14 ημέρες	Χορήγηση 200 mg
	> 14 ημέρες και ≤ 28 ημέρες	Επανάρξη σταδιακά αυξανόμενων δόσεων από 25 mg
	> 28 ημέρες	Επανάρξη σταδιακά αυξανόμενων δόσεων από 5 mg
200 mg	≤ 49 ημέρες	Χορήγηση 200 mg
	> 49 ημέρες	Επανάρξη σταδιακά αυξανόμενων δόσεων από 5 mg
ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Θα πρέπει να χορηγούνται προθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σύμφωνα με τον Πίνακα 1. ^α Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η σχέση οφέλους-κινδύνου της επανέναρξης του LYNOZYFIC σε ασθενείς που χρειάζονται καθυστέρηση της δόσης για περισσότερες από 30 ημέρες.		

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ($\text{CrCL} \geq 60$ έως < 90 mL/min), μέτρια ($\text{CrCL} \geq 30$ έως < 60 mL/min) ή βαριά νεφρική δυσλειτουργία ($\text{CrCL} \geq 15$ έως < 30 mL/min) (βλ. παράγραφο 5.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (ολική χολερυθρίνη > ULN έως $1,5 \times \text{ULN}$ ή AST > ULN). Το LYNOZYFIC δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια (ολική χολερυθρίνη > $1,5$ έως $3 \times \text{ULN}$, οποιαδήποτε τιμή AST) ή βαριά (ολική χολερυθρίνη > 3 έως $10 \times \text{ULN}$, οποιαδήποτε τιμή AST) έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις δόσης για ασθενείς με μέτρια ή βαριά έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του LYNOZYFIC στον παιδιατρικό πληθυσμό για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος.

Τρόπος χορήγησης

Το LYNOZYFIC προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση μόνο.

Το LYNOZYFIC θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μέσω αποκλειστικής γραμμής έγχυσης. Συνιστάται η χρήση φίλτρου πολυαιθεροσουλφόνης (PES) 0,2 έως 5 micron (βλ. παράγραφο 6.6).

- Η σταδιακά αυξανόμενη δόση θεραπείας 1, η σταδιακά αυξανόμενη δόση θεραπείας 2 και η πρώτη πλήρης δόση θεραπείας του LYNOZYFIC χορηγούνται ως έγχυση 4 ωρών. Εάν η πρώτη πλήρης δόση της θεραπείας με LYNOZYFIC είναι ανεκτή, ο χρόνος έγχυσης μπορεί να μειωθεί στη 1 ώρα για την επόμενη πλήρη δόση θεραπείας και στη συνέχεια στα 30 λεπτά για όλες τις επόμενες πλήρεις δόσεις θεραπείας.
- Για συστάσεις σχετικά με την έγχυση κατά την επανέναρξη μετά από ανεπιθύμητη ενέργεια, ανατρέξτε στον Πίνακα 6.
- Το LYNOZYFIC δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια ώση ή δόση εφόδου.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS)

Έχουν αναφερθεί περιστατικά CRS σε ασθενείς που λαμβάνουν λινβοσελταμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Το CRS είναι μια πάθηση που μπορεί να είναι σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή.

Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα του CRS περιλάμβαναν, χωρίς να περιορίζονται σε αυτά, πυρεξία, ρίγη, υποξία, ταχυκαρδία και υπόταση.

Χορηγήστε προθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. Πίνακα 1) και ξεκινήστε τη θεραπεία σύμφωνα με το σταδιακά αυξανόμενο δοσολογικό σχήμα του LYNOZYFIC (βλ. Πίνακα 2) για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης CRS.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα CRS κατά τη διάρκεια και μετά την έγχυση. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να ζητήσουν άμεση ιατρική φροντίδα εάν εμφανίσουν σημεία ή συμπτώματα CRS.

Για την πρώτη σταδιακά αυξανόμενη δόση θεραπείας του LYNOZYFIC, θα πρέπει να δοθούν οδηγίες σε όλους τους ασθενείς να παραμένουν με έναν φροντιστή κοντά στο πιστοποιημένο κέντρο θεραπείας για 24 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης.

Για τη δεύτερη σταδιακά αυξανόμενη δόση θεραπείας και τις επόμενες δόσεις, θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς να παραμένουν με έναν φροντιστή κοντά στο πιστοποιημένο κέντρο θεραπείας για 24 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης:

- Για τη δεύτερη σταδιακά αυξανόμενη δόση θεραπείας του LYNOZYFIC εάν ο ασθενής εκδήλωσε CRS με την πρώτη σταδιακά αυξανόμενη δόση θεραπείας
- Για την επόμενη δόση εάν ο ασθενής εκδήλωσε CRS Βαθμού 2 με την προηγούμενη δόση.

Οι ασθενείς που εκδηλώνουν πρώτο συμβάν CRS Βαθμού 3 οποιαδήποτε στιγμή θα πρέπει να νοσηλεύονται για 24 ώρες μετά τη λήψη της επόμενης δόσης.

Με το πρώτο σημείο CRS, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται αμέσως για νοσηλεία, η διαχείρισή τους θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες πρακτικής και θα πρέπει να τους χορηγείται υποστηρικτική φροντίδα. Η χορήγηση του LYNOZYFIC θα πρέπει να αναστέλλεται μέχρι να υποχωρήσει το CRS και η επόμενη δόση θα πρέπει να τροποποιείται ή το LYNOZYFIC θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά με βάση τη βαρύτητα (βλ. Πίνακα 3).

Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (IRR)

Οι IRR μπορεί να μη διακρίνονται κλινικά από τις εκδηλώσεις του CRS. Για IRR, διακόψτε προσωρινά ή επιβραδύνετε τον ρυθμό έγχυσης ή διακόψτε οριστικά το LYNOZYFIC με βάση τη βαρύτητα της αντίδρασης (βλ. Πίνακα 5).

Σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενο με CAR T κύτταρα (ICANS)

Έχουν αναφερθεί περιστατικά ICANS σε ασθενείς που λαμβάνουν λινβοσελταμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8).

Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα του ICANS μπορεί να περιλαμβάνουν, χωρίς να περιορίζονται σε αυτά, αφασία, εγκεφαλικό οίδημα, σύγχυση, καταστολή επιπέδου συνείδησης, αποπροσανατολισμό, εγκεφαλοπάθεια και επιληπτική κρίση.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα του ICANS κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Για την πρώτη σταδιακά αυξανόμενη δόση θεραπείας του LYNOZYFIC, θα πρέπει να δοθούν οδηγίες σε όλους τους ασθενείς να παραμένουν με έναν φροντιστή κοντά στο πιστοποιημένο κέντρο θεραπείας για 24 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης.

Για τη δεύτερη σταδιακά αυξανόμενη δόση θεραπείας και τις επόμενες δόσεις, θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς να παραμένουν με έναν φροντιστή κοντά στο πιστοποιημένο κέντρο θεραπείας για 24 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης:

- Για τη δεύτερη σταδιακά αυξανόμενη δόση θεραπείας του LYNOZYFIC εάν ο ασθενής εκδήλωσε ICANS με την πρώτη σταδιακά αυξανόμενη δόση θεραπείας
- Για την επόμενη δόση εάν ο ασθενής εκδήλωσε ICANS Βαθμού 2 με την προηγούμενη δόση.

Οι ασθενείς που εκδηλώνουν πρώτο συμβάν ICANS Βαθμού 3 οποιαδήποτε στιγμή θα πρέπει να νοσηλεύονται για 24 ώρες μετά τη λήψη της επόμενης δόσης.

Με το πρώτο σημείο ICANS, ο ασθενής θα πρέπει να αξιολογείται αμέσως, θα πρέπει να παρέχεται υποστηρικτική θεραπεία και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο περαιτέρω διαχείρισης σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες πρακτικής. Η χορήγηση του LYNZOZYFIC θα πρέπει να αναστέλλεται μέχρι να υποχωρήσει το ICANS και η επόμενη δόση θα πρέπει να τροποποιείται ή το LYNZOZYFIC θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά με βάση τη βαρύτητα (βλ. Πίνακα 4). Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να ζητήσουν άμεσα ιατρική φροντίδα εάν εμφανίσουν σημεία ή συμπτώματα ICANS οποιαδήποτε στιγμή.

Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ICANS, οι ασθενείς που λαμβάνουν LYNZOZYFIC διατρέχουν κίνδυνο σύγχυσης και καταστολής της συνείδησης. Συμβουλευστε τους ασθενείς να απέχουν από την οδήγηση ή τον χειρισμό βαρέων ή δυνητικά επικίνδυνων μηχανημάτων για 24 ώρες μετά την ολοκλήρωση καθημίας από τις σταδιακά αυξανόμενες δόσεις θεραπείας και σε περίπτωση νέας εμφάνισης νευρολογικών συμπτωμάτων, μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.7).

Λοιμώξεις

Έχουν αναφερθεί περιστατικά σοβαρών, απειλητικών για τη ζωή ή θανατηφόρων λοιμώξεων σε ασθενείς που λαμβάνουν λινβοσελταμάμπη. Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) έχει επίσης παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με LYNZOZYFIC (βλ. παράγραφο 4.8).

Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης πριν από και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το LYNZOZYFIC και να λαμβάνουν κατάλληλη θεραπεία. Συνιστάται προφυλακτική θεραπεία σύμφωνα με τις τοπικές θεσμικές κατευθυντήριες οδηγίες για την πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (PJP) και τους ιούς του απλού έρπητα και του έρπητα ζωστήρα για όλους τους ασθενείς. Τα προφυλακτικά αντιμικροβιακά και αντιικά, συμπεριλαμβανομένης της προφύλαξης κατά του CMV, θα πρέπει να χορηγούνται σύμφωνα με τις τοπικές θεσμικές κατευθυντήριες οδηγίες. Ο εμβολιασμός για εποχική γρίπη, COVID-19, *Haemophilus influenza* και *Pneumococcus* θα πρέπει να χορηγείται σε όλους τους ασθενείς σύμφωνα με τις τοπικές θεσμικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Το LYNZOZYFIC θα πρέπει να αναστέλλεται προσωρινά ή θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής του LYNZOZYFIC με βάση τη βαρύτητα της λοίμωξης (βλ. Πίνακα 5).

Υπογαμμασφαιριναιμία

Υπογαμμασφαιριναιμία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν λινβοσελταμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8).

Τα επίπεδα ανοσοσφαιρίνης (Ig) θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο θεραπείας με υποδόρια ή IV Ig, εάν τα επίπεδα IgG μειωθούν κάτω από 400 mg/dL και οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία σύμφωνα με τις τοπικές θεσμικές κατευθυντήριες οδηγίες, συμπεριλαμβανομένων των προφυλάξεων κατά των λοιμώξεων και της αντιμικροβιακής προφύλαξης.

Ουδετεροπενία

Έχουν αναφερθεί περιστατικά ουδετεροπενίας και εμπύρετης ουδετεροπενίας σε ασθενείς που λαμβάνουν λινβοσελταμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Το πλήρες αιμοδιάγραμμα θα πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και θα πρέπει να παρέχεται υποστηρικτική φροντίδα σύμφωνα με τις τοπικές-κατευθυντήριες οδηγίες. Οι ασθενείς με ουδετεροπενία θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία λοίμωξης. Η χορήγηση του LYNZOZYFIC θα πρέπει να αναστέλλεται με βάση τη βαρύτητα (βλ. Πίνακα 5).

Εμβόλια

Η ανοσολογική ανταπόκριση στα εμβόλια ενδέχεται να είναι μειωμένη κατά τη λήψη του LYNZOZYFIC.

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια ζώντων ιών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με LYNOZYFIC ή μετά από αυτή δεν έχει μελετηθεί. Ο εμβολιασμός με εμβόλια ζώντων ιών θα πρέπει μόνο να χορηγείται τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας ή μετά την ανάκαμψη του ανοσοποιητικού μετά τη θεραπεία.

Κάρτα ασθενούς

Ο υπεύθυνος συνταγογράφησης πρέπει να συζητήσει τους κινδύνους της θεραπείας με LYNOZYFIC με τον ασθενή. Στους ασθενείς θα πρέπει να παρέχεται η κάρτα ασθενούς, να τους δίνεται η οδηγία να την έχουν πάντα μαζί τους και να την επιδεικνύουν σε όλους τους επαγγελματίες υγείας που τους παρακολουθούν. Η κάρτα ασθενούς περιγράφει τα κοινά σημεία και συμπτώματα των CRS και ICANS, παρέχει οδηγίες σχετικά με το πότε ένας ασθενής θα πρέπει να ζητήσει άμεση ιατρική φροντίδα, παρέχει οδηγίες σχετικά με την παρακολούθηση και έχει τα στοιχεία επικοινωνίας του συνταγογράφου ιατρού.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει πολυσορβικό 80, το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων με το LYNOZYFIC.

Η παροδική αύξηση των κυτταροκινών μπορεί να καταστείλει τις δραστηριότητες του ενζύμου CYP450. Ο υψηλότερος κίνδυνος αλληλεπίδρασης φαρμάκων εγείρεται κατά τη διάρκεια του σταδιακά αυξανόμενου δοσολογικού σχήματος και της πρώτης πλήρους δόσης των 200 mg σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχρηγούμενα υποστρώματα του CYP450. Παρακολουθείτε για τοξικότητα ή συγκεντρώσεις φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα του CYP, όπου οι ελάχιστες μεταβολές στη συγκέντρωση μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κυκλοσπορίνη, φαινυτοΐνη, σιρόλιμους και βαρφαρίνη).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με LYNOZYFIC θα πρέπει να επαληθεύεται η κατάσταση κύησης για ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία.

Οι ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με LYNOZYFIC και για τουλάχιστον 5 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του LYNOZYFIC σε εγκύους. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγικής ή αναπτυξιακής τοξικότητας σε ζώα με τη λινβοσελταμάμπη. Η λινβοσελταμάμπη προκαλεί ενεργοποίηση των T-κυττάρων και απελευθέρωση κυτταροκινών. Η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τη διατήρηση της κύησης. Η ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη G (IgG) είναι γνωστό ότι διαπερνά τον πλακούντα. Συνεπώς, η λινβοσελταμάμπη έχει τη δυνατότητα να μεταφερθεί από την έγκυο στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Το LYNOZYFIC δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη. Με βάση τον μηχανισμό δράσης του, το LYNOZYFIC μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο, συμπεριλαμβανομένης της λεμφοπενίας των B-κυττάρων και των πλασματοκυττάρων, όταν χορηγείται σε έγκυο ασθενή.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την παρουσία της λινβοσελταμάμπης στο ανθρώπινο γάλα, τις επιδράσεις στο βρέφος που θηλάζει ή τις επιδράσεις στην παραγωγή γάλακτος. Είναι γνωστό ότι η ανθρώπινη IgG μπορεί να απεκκριθεί στο ανθρώπινο γάλα. Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το LYNOZYFIC και για τουλάχιστον 5 μήνες μετά την τελευταία δόση λόγω του πιθανού κινδύνου πρόκλησης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στο παιδί που θηλάζει.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τον άνθρωπο σχετικά με την επίδραση της λινβοσελταμάμπης στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το LYNOZYFIC έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ICANS, οι ασθενείς που λαμβάνουν LYNOZYFIC διατρέχουν κίνδυνο σύγχυσης και καταστολής της συνείδησης (βλ. παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς να απέχουν από την οδήγηση ή τον χειρισμό βαρέων ή δυνητικά επικίνδυνων μηχανημάτων για 24 ώρες μετά την ολοκλήρωση καθεμίας από τις σταδιακά αυξανόμενες δόσεις θεραπείας και σε περίπτωση νέας εμφάνισης οποιωνδήποτε νευρολογικών συμπτωμάτων, μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν μυοσκελετικό άλγος (52%), σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (46%), ουδετεροπενία (43%), βήχας (42%), διάρροια (39%), αναιμία (38%), κόπωση (36%), πνευμονία (32%) και λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού (30%).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 75% των ασθενών που έλαβαν LYNOZYFIC. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (27%), η πνευμονία (13%), η COVID-19 (7%) και η οξεία νεφρική βλάβη (5%).

Οριστική διακοπή του LYNOZYFIC λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών προέκυψε στο 19% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας ήταν πνευμονία COVID-19 (1,7%), πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (1,7%) και σηψαιμία από ψευδομονάδα (1,7%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο πληθυσμός ασφάλειας που περιγράφεται περιλαμβάνει 117 ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα που έλαβαν LYNOZYFIC στη συνιστώμενη σταδιακά αυξανόμενη δόση θεραπείας και πλήρη δόση θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1). Εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά, οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών στον Πίνακα 8 βασίζονται στις συχνότητες ανεπιθύμητων συμβάντων οποιασδήποτε αιτιολογίας που προσδιορίστηκαν σε 117 ασθενείς οι οποίοι εκτέθηκαν στη λινβοσελταμάμπη κατά τη διάμεση διάρκεια 53 εβδομάδων (εύρος 1, 167) στην κλινική μελέτη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης παρατίθενται παρακάτω ανά ταξινόμηση κατηγορίας/οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη MedDRA και ανά συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 8: Ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με LYNOSYFIC

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη MedDRA	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Κατηγορίες συχνότητας (Όλοι οι βαθμοί)	Οποιοσδήποτε βαθμός (%)	Βαθμού 3 ή 4 (%)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πνευμονία ^α	Πολύ συχνές	32	21
	COVID-19	Πολύ συχνές	17	7
	Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού ^β	Πολύ συχνές	30	2,6
	Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος ^γ	Πολύ συχνές	19	8
	Σηψαιμία ^δ	Συχνές	8	3,4
	Λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό ^ε	Συχνές	4,2	2,6
	Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια	Όχι συχνές	0,9	0
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία	Πολύ συχνές	43	42
	Θρομβοπενία	Πολύ συχνές	20	15
	Αναιμία	Πολύ συχνές	38	31
	Λεμφοπενία	Πολύ συχνές	12	11
	Εμπύρετη ουδετεροπενία	Συχνές	7	7
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών	Πολύ συχνές	46	0,9
	Υπογαμμασφαιριναιμία	Πολύ συχνές	16	0,9
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνές	15	0,9
	Υπερουριχαιμία	Πολύ συχνές	10	1,7
	Υποφωσφαταιμία	Πολύ συχνές	14	0,9
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Πολύ συχνές	13	0
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Εγκεφαλοπάθεια (εξαιρ. ICANS) ^{στ}	Πολύ συχνές	16	3,4

	Μυοσκελετικό άλγος	Πολύ συχνές	52	3,4
	Άλγος ^ε	Πολύ συχνές	22	1,7
	Κινητική δυσλειτουργία ^η	Πολύ συχνές	18	1,7
	Κεφαλαλγία ^θ	Πολύ συχνές	23	0,9
	ICANS ^ι	Συχνές	8	2,6
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση	Πολύ συχνές	10	4,3
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Βήχας	Πολύ συχνές	42	0
	Δύσπνοια	Πολύ συχνές	23	0,9
	Ρινική συμφόρηση	Πολύ συχνές	18	0
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια	Πολύ συχνές	39	1,7
	Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές	18	0
	Ναυτία	Πολύ συχνές	23	0
	Έμετος	Πολύ συχνές	20	0
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα ^α	Πολύ συχνές	19	2,6
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Οίδημα ^β	Πολύ συχνές	21	0,9
	Πυρεξία	Πολύ συχνές	17	0
	Κόπωση ^γ	Πολύ συχνές	36	0
	Ρίγη	Πολύ συχνές	10	0
Διερευνήσεις	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	Πολύ συχνές	12	0
	Σωματικό βάρος μειωμένο	Πολύ συχνές	10	0
	Αύξηση τρανσαμινασών	Συχνές	9,4	2,6
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ^δ	Συχνές	9	1,7

^α	Η πνευμονία περιλαμβάνει άτυπη πνευμονία, πνευμονία COVID-19, λοίμωξη από αιμόφιλο, γρίπη, λοίμωξη από μεταπνευμονοϊό, RJP, πνευμονία, πνευμονία από κυτταρομεγαλοϊό, πνευμονία από μύκητες, πνευμονία από γρίπη και ιογενή πνευμονία.
^β	Η λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού περιλαμβάνει οξεία κολπίτιδα, βρογχίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, φαρυγγίτιδα, λοίμωξη της αναπνευστικής οδού, ρινίτιδα, λοίμωξη από ρινοϊό, βρογχίτιδα με παραρρινοκολπίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού και ιογενή λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού.
^γ	Η λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος περιλαμβάνει κυστίτιδα, ουρολοίμωξη από κολοβακτηρίδιο, λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος από Klebsiella, λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος, βακτηριακή λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος, λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος από εντερόκοκκο και ουρολοίμωξη από σταφυλόκοκκο.
^δ	Η σηψαιμία περιλαμβάνει σηψαιμία, σηπτική καταπληξία, σηψαιμία από ψευδομονάδα, στρεπτοκοκκική σηψαιμία, σηψαιμία από κολοβακτηρίδιο και σηψαιμία από αιμόφιλο.
^ε	Η λοίμωξη από CMV περιλαμβάνει επανενεργοποίηση λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό, λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό και ιαιμία από κυτταρομεγαλοϊό και αποκλείει την πνευμονία από κυτταρομεγαλοϊό.

στ	Η εγκεφαλοπάθεια περιλαμβάνει διέγερση, αμνησία, αφασία, γνωσιακή διαταραχή, συγχυτική κατάσταση, παραλήρημα, καταστολή επιπέδου συνείδησης, εγκεφαλοπάθεια, εξασθένηση της μνήμης, μεταβολές της νοητικής κατάστασης, μεταβληθείσα διάθεση, υπνηλία, τοξική εγκεφαλοπάθεια, ενώ αποκλείει το ICANS.
ζ	Το άλγος περιλαμβάνει ωταλγία, άλγος στα πλευρά, άλγος σε βουβώνες, στοματοφαρυγγικό άλγος, άλγος και οδονταλγία.
η	Η κινητική δυσλειτουργία περιλαμβάνει δυσαρθρία, δυσφωνία, διαταραχή βάδισης, μυϊκό σπασμό, μυϊκή αδυναμία και τρόμο.
θ	Η κεφαλαλγία περιλαμβάνει κεφαλαλγία και ημικρανία.
ι	Το ICANS βασίζεται σε επικυρωμένα ICANS που αναφέρθηκαν με τους όρους ICANS, καταστολή επιπέδου συνείδησης, εγκεφαλοπάθεια και τοξική εγκεφαλοπάθεια.
ια	Το εξάνθημα περιλαμβάνει δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, δερματίτιδα εξ επαφής, εξάνθημα από φάρμακο, ερύθημα, εξάνθημα, ερυθηματώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες δερματικό εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα και δερματίτιδα από φλεβική στάση.
ιβ	Το οίδημα περιλαμβάνει οίδημα προσώπου, οίδημα στα χείλη, εντοπισμένο οίδημα, οίδημα και περιφερικό οίδημα.
ιγ	Η κόπωση περιλαμβάνει κόπωση, λήθαργο και αίσθημα κακουχίας.
ιδ	Δεν περιλαμβάνονται αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση που σχετίζονται με τη χορήγηση IVIG.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών

Το CRS εμφανίστηκε στο 46% των ασθενών που έλαβαν LYNOZYFIC στη συνιστώμενη δόση, ενώ CRS Βαθμού 1 εμφανίστηκε στο 35% των ασθενών, Βαθμού 2 στο 10% και Βαθμού 3 στο 0,9%. Το τριάντα οκτώ τοις εκατό επί του συνόλου των ασθενών εκδήλωσε CRS μετά τη σταδιακά αυξανόμενη δόση θεραπείας 1. Το 8% επί του συνόλου των ασθενών εκδήλωσε ένα αρχικό συμβάν CRS μετά από επόμενη δόση. Δεκαεπτά τοις εκατό των ασθενών που έλαβαν σταδιακά αυξανόμενη δόση θεραπείας 2 εκδήλωσε CRS μετά τη σταδιακά αυξανόμενη δόση θεραπείας 2, το 10% των ασθενών που έλαβαν την πρώτη πλήρη δόση θεραπείας εκδήλωσε CRS μετά την πρώτη πλήρη δόση θεραπείας LYNOZYFIC και το 3,6% των ασθενών που έλαβαν τη δεύτερη πλήρη δόση θεραπείας εκδήλωσε CRS μετά τη δεύτερη πλήρη δόση θεραπείας. Το περιστατικό CRS Βαθμού 3 αναφέρθηκε μετά την πρώτη σταδιακά αυξανόμενη δόση θεραπείας. Εννέα ασθενείς εκδήλωσαν CRS Βαθμού 2 μετά τη λήψη είτε της σταδιακά αυξανόμενης δόσης θεραπείας 1 είτε της σταδιακά αυξανόμενης δόσης θεραπείας 2 και τρεις ασθενείς εκδήλωσαν CRS Βαθμού 2 με μια δόση μετά τη σταδιακά αυξανόμενη δόση θεραπείας 2. Υποτροπιάζον CRS εμφανίστηκε στο 20% των ασθενών. Το CRS υποχώρησε σε όλους τους ασθενείς και ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση του CRS από το τέλος της έγχυσης ήταν 11 (εύρος: -1,1 έως 184) ώρες μετά την πιο πρόσφατη δόση με διάμεση διάρκεια 16 (εύρος: 1 έως 96) ώρες.

Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα του CRS περιλάμβαναν, χωρίς να περιορίζονται σε αυτά, πυρεξία, ρίγη, υποξία, ταχυκαρδία και υπόταση.

Στην κλινική μελέτη, το 19% των ασθενών έλαβε τοσιλιζουμάμπη και το 11% έλαβε κορτικοστεροειδή για τη διαχείριση του CRS.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Οι IRR μπορεί να μη διακρίνονται κλινικά από τις εκδηλώσεις του CRS. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το συνιστώμενο σταδιακά αυξανόμενο δοσολογικό σχήμα και τα προθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα, το ποσοστό των IRR ήταν 9%, στο οποίο περιλαμβανόταν ποσοστό 4,3% για τις IRR Βαθμού 2 και 1,7% για τις IRR Βαθμού 3. Εάν υπάρχει υποψία IRR, οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις συστάσεις στον Πίνακα 5.

Σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενο με CAR T κύτταρα (ICANS)

ICANS εμφανίστηκε στο 8% των ασθενών που έλαβαν LYNOZYFIC με το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων Βαθμού 3 που εκδηλώθηκαν στο 2,6% των ασθενών. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσίασαν ICANS μετά τη σταδιακά αυξανόμενη δόση θεραπείας 1 (5%). Το 1,8% των ασθενών παρουσίασε αρχικό ICANS μετά τη σταδιακά αυξανόμενη δόση θεραπείας 2 και το 0,9% των ασθενών εκδήλωσε για πρώτη φορά ICANS μετά από επόμενη πλήρη δόση θεραπείας με LYNOZYFIC. Υποτροπιάζον ICANS εμφανίστηκε στο 0,9% των ασθενών. Το ICANS υποχώρησε σε όλους τους ασθενείς εκτός από έναν που απέσυρε τη συναίνεσή του για παρακολούθηση. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση του ICANS ήταν 1 (εύρος: 1 έως 4) ημέρα μετά την πιο πρόσφατη δόση με διάμεση διάρκεια 2 (εύρος: 1 έως 11) ημερών. Η εμφάνιση του ICANS μπορεί να είναι ταυτόχρονη με το CRS, μετά την υποχώρηση του CRS ή χωρίς να υπάρχει CRS. Όλα τα ICANS εμφανίστηκαν σε ασθενείς ταυτόχρονα με ή μετά την υποχώρηση του CRS ή των IRR.

Λοιμώξεις

Εμφανίστηκαν σοβαρές λοιμώξεις στο 43% των ασθενών που έλαβαν LYNOZYFIC στη συνιστώμενη δόση, με λοιμώξεις Βαθμού 3 ή 4 να εμφανίζονται στο 36%. Λοιμώξεις που ήταν θανατηφόρες εντός 30 ημερών από την τελευταία δόση εμφανίστηκαν στο 4% των ασθενών. Σοβαρές ευκαιριακές λοιμώξεις εμφανίστηκαν στο 6% των ασθενών. Δύο περιστατικά προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) εμφανίστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν LYNOZYFIC. Και τα δύο περιστατικά είχαν θανατηφόρο έκβαση.

Ουδετεροπενία

Ουδετεροπενία (συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου αριθμού ουδετερόφιλων) εμφανίστηκε στο 43% των ασθενών που έλαβαν LYNOZYFIC στη συνιστώμενη δόση στην κλινική μελέτη, συμπεριλαμβανομένου ποσοστού 42% που αφορούσε συμβάντα Βαθμού 3-4. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση της ουδετεροπενίας ήταν 73 ημέρες (εύρος: 0 έως 421 ημέρες). Εβδομήντα τέσσερα τις εκατό των ασθενών που εκδήλωσαν ουδετεροπενία έλαβαν θεραπεία με G-CSF. Εμπύρετη ουδετεροπενία εμφανίστηκε στο 8% των ασθενών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών, ενώ θα πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα και συζεύγματα αντισωμάτων-φαρμάκων, κωδικός ATC: δεν έχει ακόμα ορισθεί

Μηχανισμός δράσης

Η λινβοσελταμάμπη είναι ένα διειδικό αντίσωμα με βάση την ανθρώπινη IgG4 που δεσμεύεται στο σύμπλεγμα διαφοροποίησης 3 (CD3), ένα αντιγόνο T-κυττάρων που σχετίζεται με το σύμπλοκο υποδοχέων T-κυττάρων, και στο αντιγόνο ωρίμανσης B-κυττάρων (BCMA) που εκφράζεται στην επιφάνεια κακοήθων κυττάρων B-κυτταρικής σειράς του πολλαπλού μυελώματος, καθώς και σε B-κύτταρα και πλασματοκύτταρα προχωρημένου σταδίου. Η ταυτόχρονη εμπλοκή και των δύο σκελών της λινβοσελταμάμπης έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό σύναψης μεταξύ του T-κυττάρου και του κυττάρου που εκφράζει το BCMA, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των T-κυττάρων και την ανταπόκριση των πολυκλωνικών κυτταροτοξικών T-κυττάρων, η οποία οδηγεί σε ανακατευθυνόμενη λύση των στοχευόμενων κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των κακοήθων κυττάρων B-κυτταρικής σειράς του πολλαπλού μυελώματος. Αυτή η επίδραση επέρχεται ανεξάρτητα από την ειδικότητα ή την εξάρτηση του υποδοχέα των T-κυττάρων από τα μόρια του μείζονος συμπλόκου ιστοσυμβατότητας (MHC) Κατηγορίας I στην επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Παρατηρήθηκε κυρίως παροδική αύξηση των κυκλοφορούντων κυτταροκινών (IL-2, IL-6 και IFN-γ) κατά τη διάρκεια του σταδιακά αυξανόμενου δοσολογικού σχήματος και της πρώτης πλήρους δόσης των 200 mg. Η υψηλότερη αύξηση των κυτταροκινών παρατηρήθηκε γενικά 4 ώρες μετά από κάθε έγχυση και επέστρεφε γενικά στην τιμή έναρξης πριν από την επόμενη δόση. Παρατηρήθηκε περιορισμένη απελευθέρωση κυτταροκινών μετά από επόμενες δόσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανοσογονικότητα

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας στη μελέτη LINKER-MM1 (αξιολογήθηκε έως τους 30 μήνες), η συνολική επίπτωση των εμφανιζόμενων κατά τη θεραπεία αντισωμάτων κατά της λινβοσελταμάμπης ήταν 1,0% (2/192) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λινβοσελταμάμπη. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις επίδρασης των αντισωμάτων κατά του φαρμάκου στη φαρμακοκινητική ή την ασφάλεια. Ωστόσο, τα δεδομένα εξακολουθούν να είναι περιορισμένα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της λινβοσελταμάμπης αξιολογήθηκε σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα σε μια ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική, πολλαπλών κοόρτων μελέτη Φάσης 1/2: Μελέτη LINKER-MM1. Η μελέτη περιλάμβανε ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν τουλάχιστον 3 προηγούμενες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένου ενός αναστολέα πρωτεασώματος (PI), ενός ανοσοτροποποιητικού παράγοντα (IMiD) και ενός αντισώματος αντι-CD38.

Η μελέτη απέκλεισε ασθενείς με γνωστές εγκεφαλικές αλλοιώσεις ή εμπλοκή των μηνίγγων στο πολλαπλό μυέλωμα, ιστορικό νευροεκφυλιστικής πάθησης, διαταραχή της κινητικότητας του ΚΝΣ, ιστορικό επιληπτικών κρίσεων εντός 12 μηνών πριν από την ένταξη στη μελέτη, οποιαδήποτε λοίμωξη που απαιτεί νοσηλεία ή IV αντιλοιμώδη φάρμακα εντός 2 εβδομάδων από την πρώτη χορήγηση του φαρμάκου της μελέτης, μη ελεγχόμενη λοίμωξη με HIV ή ιό ηπατίτιδας Β (HBV), ιστορικό αλλογενούς μεταμόσχευσης βλαστοκυττάρων ανά πάσα στιγμή ή αυτόλογης μεταμόσχευσης βλαστοκυττάρων εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας της μελέτης, πλασματοκυτταρική λευχαιμία, πρωτοπαθή συστηματική αμυλοείδωση ελαφριάς αλυσίδας, μακροσφαιριναιμία του Waldenstrom, σύνδρομο POEMS, καθώς και ασθενείς με βαθμολογία απόδοσης κατά τη Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα των Ανατολικών Πολιτειών των ΗΠΑ (ECOG PS) ≥ 2 . Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με προηγούμενα διειδικά αντισώματα κατευθυνόμενα από BCMA, διειδικές θεραπείες δέσμωσης T-κυττάρων και CAR T-κύτταρα με στόχο το BCMA αποκλείστηκαν. Οι ασθενείς θα μπορούσαν να έχουν λάβει ένα σύζευγμα αντισώματος-φαρμάκου BCMA.

Όλοι οι ασθενείς τόσο στο τμήμα Φάσης 1 όσο και στο τμήμα Φάσης 2 της μελέτης έλαβαν μία εφάπαξ σταδιακά αυξανόμενη δόση θεραπείας 5 mg κατά τη διάρκεια της εβδομάδας 1 και 25 mg κατά τη διάρκεια της εβδομάδας 2 της θεραπείας με LYNOZYFIC με IV έγχυση. Μετά τη σταδιακά αυξανόμενη δοσολογία, οι ασθενείς έλαβαν 200 mg LYNOZYFIC εβδομαδιαίως για 14 εβδομάδες στο τμήμα Φάσης 1 της μελέτης και για 12 εβδομάδες για το τμήμα Φάσης 2 της μελέτης. Στη συνέχεια, οι ασθενείς λάμβαναν 200 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Μετά από τουλάχιστον 24 εβδομάδες, οι ασθενείς της Φάσης 2 που πέτυχαν VGPR και άνω έλαβαν 200 mg LYNOZYFIC κάθε 4 εβδομάδες. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Οι ασθενείς στη μελέτη μπορούσαν να λάβουν τοσιλιζουμάμπη και κορτικοστεροειδή για τη θεραπεία του CRS.

Στον πληθυσμό αποτελεσματικότητας συμπεριλαμβάνονταν 12 ασθενείς από τη Φάση 1 και 105 ασθενείς από τα τμήματα της Φάσης 2 της μελέτης που έλαβαν τη συνιστώμενη δόση του LYNOZYFIC.

Η διάμεση ηλικία ήταν 70 (εύρος: 37 έως 91) έτη με το 26% των ασθενών να είναι 75 ετών και άνω, το 55% ήταν άνδρες και το 45% ήταν γυναίκες, το 71% ήταν λευκοί, το 17% ήταν μαύροι ή Αφροαμερικανοί και το 9% ήταν Ασιάτες.

Το Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (ISS) για το πολλαπλό μυέλωμα κατά την ένταξη στη μελέτη ήταν το Στάδιο I στο 42%, το Στάδιο II στο 35% και το Στάδιο III στο 18%. Κυτταρογενετική υψηλού κινδύνου (παρουσία των del(17p), t(4;14) και t(14;16)) ήταν παρούσα στο 39% των ασθενών. Δεκαέξι τοις εκατό των ασθενών είχαν εξωμυελικά πλασματοκυττώματα και 21% είχαν παραμυελικά πλασματοκυττώματα. Είκοσι τοις εκατό των ασθενών είχαν ποσοστό πλασματοκυττάρων μυελού των οστών $\geq 60\%$.

Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων γραμμών θεραπείας ήταν 5 (εύρος: 2 έως 16). Το 97% των ασθενών έλαβε τουλάχιστον 3 προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Εξήντα έξι τοις εκατό των ασθενών έλαβαν προηγούμενη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα πρωτεασώματος, ανοσορρυθμιστικό παράγοντα και μονοκλωνικό αντίσωμα αντι-CD38. Ογδόντα δύο τοις εκατό των ασθενών ήταν τριπλής κατηγορίας ανθεκτικοί (ανθεκτικοί σε αναστολέα πρωτεασώματος, ανοσοτροποποιητικό παράγοντα και μονοκλωνικό αντίσωμα αντι-CD38). Εννέα τοις εκατό των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με σύζευγμα αντισώματος-φαρμάκου BCMA. Ογδόντα πέντε τοις εκατό των ασθενών ήταν ανθεκτικοί στην τελευταία γραμμή θεραπείας.

Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με βάση το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), όπως προσδιορίζεται από την τυφλοποιημένη ανεξάρτητη επιτροπή ανασκόπησης (IRC), όπως μετρήθηκε χρησιμοποιώντας τα κριτήρια της διεθνούς ομάδας εργασίας για το μυέλωμα (IMWG). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν τη διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR) και το ποσοστό αρνητικής κατάστασης ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (MRD). Τα δεδομένα παρουσιάζονται στον Πίνακα 9. Η διάμεση (εύρος) παρακολούθηση από την αρχική δόση για τους ανταποκρινόμενους ήταν 16 (2,5, 38) μήνες.

Στο τμήμα Φάσης 2 της μελέτης, το 97% των ανταποκρινόμενων που λάμβαναν θεραπεία μετά από τουλάχιστον 12 μήνες είχαν μεταβεί σε δοσολογία κάθε 4 εβδομάδες.

Ο διάμεσος χρόνος έως την πλήρη ανταπόκριση (CR) ή καλύτερη ήταν 8 μήνες (εύρος: 2 έως 14 μήνες).

Πίνακας 9: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη LINKER-MM1

Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας	LYNOZYFIC N=117
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) % (n) (CI 95%)	71% (83) (62, 79)
Πλήρης ανταπόκριση (CR) ή καλύτερη, % (n) (CI 95%)	50% (58) (40, 59)
Αυστηρώς πλήρης ανταπόκριση (sCR), % (n)	44% (52)
Πλήρης ανταπόκριση (CR), % (n)	5% (6)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR), % (n)	14% (16)
Μερική ανταπόκριση (PR), % (n)	8% (9)
Διάρκεια ανταπόκρισης (DOR)^α	N=83
Διάρκεια τιμή, μήνες (CI 95%)	29 (19, NE)
Χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση (μήνες)	N=83
Διάρκεια τιμή, μήνες (Εύρος)	0,95 (0,5, 6)
Ποσοστό αρνητικότητας σε MRD σε ασθενείς που επιτυγχάνουν CR ή sCR, % (n) [N=58]^β (CI 95%)	41% (24) (29, 55)
^α Ως DOR ορίστηκε ο χρόνος από την αρχική εμφάνιση τεκμηριωμένης PR ή CR έως ότου ο ασθενής παρουσίασε ένα συμβάν (τεκμηριωμένη εξέλιξη της νόσου ή θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, όποιο συνέβη πρώτο). ^β Ως αρνητικότητα σε MRD ορίστηκε το ποσοστό των ασθενών με CR ή sCR που έχουν αρνητικό αποτέλεσμα στην εξέταση για MRD. Η αρνητικότητα σε MRD αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας μια δοκιμασία αλληλούχισης νέας γενιάς (ClonoSEQ) με βάση ένα όριο 10 ⁻⁵ ή τη δοκιμασία Euroflow με τη χρήση ενός ορίου 10 ⁻⁵ . CI=διάστημα εμπιστοσύνης, MRD=ελάχιστη υπολειμματική νόσος, NE=μη εκτιμήσιμη τιμή	

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το LYNOZYFIC σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της λινβοσελταμάμπης χαρακτηρίστηκε σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα σε εύρος δόσεων από 1 mg έως 800 mg μετά από ενδοφλέβια έγχυση. Οι τιμές C_{max}, C_{trough} και AUC_t της λινβοσελταμάμπης στο τέλος των δοσολογικών σχημάτων εβδομαδιαίως, κάθε δεύτερη εβδομάδα και σε σταθερή κατάσταση στο δοσολογικό σχήμα κάθε 4 εβδομάδες παρουσιάζονται στο επίπεδο δόσης των 200 mg στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10: Γεωμετρική μέση τιμή (CV%) των παραμέτρων έκθεσης βάσει μοντέλου της συνιστώμενης δόσης για τη λινβοσελταμάμπη

Περίοδος δοσολογίας	C _{max} (mg/L)	C _{trough} (mg/L)	AUC _τ ^α (mg*ημέρα/L)
Τέλος εβδομαδιαίας δόσης 200 mg (Εβδομάδα 14)	124 (50,4)	61,8 (123)	592 (74,6)
Τέλος δόσης 200 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (Εβδομάδα 24)	97,9 (52,7)	30,2 (213)	727 (95,3)
Τέλος δόσης 200 mg κάθε 4 εβδομάδες (Εβδομάδα 48)	64,8 (45,1)	6,3 (362)	574 (84,6)
^α AUC _τ για το καθορισμένο διάστημα μεταξύ των δόσεων.			

Κατανομή

Με βάση το μοντέλο πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, ο εκτιμώμενος γεωμετρικός μέσος (CV%) του όγκου κατανομής σε σταθερή κατάσταση (V_{dss}) της λινβοσελταμάμπης είναι 7,05 L (33,6%).

Βιομετασχηματισμός

Η λινβοσελταμάμπη αναμένεται να μεταβολίζεται σε μικρά πεπτίδια μέσω καταβολικών οδών.

Αποβολή

Η αποβολή της λινβοσελταμάμπης διαμεσολαβείται από δύο παράλληλες διαδικασίες, μια γραμμική, μη κορεσμένη καταβολική διαδικασία και μια μη γραμμική, κορεσμένη οδό διαμεσολαβούμενη από τον στόχο.

Με βάση το μοντέλο πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, ο χρόνος έως την επίτευξη του κατώτατου ορίου ποσοτικού προσδιορισμού (LLOQ) (0,078 mg/L) μετά την τελευταία δόση των 200 mg εβδομαδιαίως, κάθε δεύτερη εβδομάδα και κάθε 4 εβδομάδες παρουσιάζεται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 11: Αποβολή της συνιστώμενης δόσης για τη λινβοσελταμάμπη

Περίοδος δοσολογίας	Χρόνος έως την επίτευξη LLOQ (0,078 mg/L) ^α (Εβδομάδες)
200 mg εβδομαδιαίως	20,1 [5,86, 40,3]
200 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	18,9 [5,43, 40,3]
200 mg κάθε 4 εβδομάδες	15,6 [5,15, 36,4]
^α Οι τιμές είναι διάμεσες [5ο και 95ο εκατοστημόριο]	

Ειδικοί πληθυσμοί

Τα αποτελέσματα των αναλύσεων της πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής δεν υποδεικνύουν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση (όπως C_{trough}, AUC_τ) με τη λινβοσελταμάμπη με βάση την ηλικία (37 έως 91 ετών, N=282), το φύλο και τη φυλή [λευκή (N=205), ασιατική (N=18) ή μαύρη φυλή (N=44)].

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες για τη λινβοσελταμάμπη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Τα αποτελέσματα των αναλύσεων της πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής δεν υποδεικνύουν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση στη λινβοσελταμάμπη μεταξύ ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (N=78, CrCL ≥ 90 mL/min) και με ήπια (N=116, CrCL ≥ 60 έως < 90 mL/min), μέτρια

(N=76, CrCL ≥ 30 έως < 60 mL/min) και βαριάς μορφής (N=11, CrCL ≥ 15 έως < 30 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες για τη λινβοσελταμάμπη σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

Τα αποτελέσματα των αναλύσεων της πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής δεν υποδεικνύουν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση στη λινβοσελταμάμπη μεταξύ ασθενών με φυσιολογική (N=255) και ήπια ηπατική λειτουργία (N=27, ολική χολερυθρίνη $> \text{ULN}$ έως $1,5 \times \text{ULN}$ ή AST $> \text{ULN}$). Οι επιδράσεις της μέτριας (ολική χολερυθρίνη $> 1,5$ έως $3 \times \text{ULN}$, οποιαδήποτε τιμή AST) και της βαριάς (ολική χολερυθρίνη > 3 έως $10 \times \text{ULN}$, οποιαδήποτε τιμή AST) έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίας στη ΦΚ της λινβοσελταμάμπης είναι άγνωστες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης ή γονοτοξικότητας με τη λινβοσελταμάμπη.

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες για την αξιολόγηση των πιθανών επιδράσεων της λινβοσελταμάμπης στη γονιμότητα.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπτυξιακής τοξικότητας σε ζώα με τη λινβοσελταμάμπη. Η ανθρώπινη IgG είναι γνωστό ότι διαπερνά τον πλακούντα. Συνεπώς, η λινβοσελταμάμπη έχει τη δυνατότητα να μεταδοθεί από τη μητέρα στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Με βάση τον μηχανισμό δράσης του, η λινβοσελταμάμπη μπορεί να προκαλέσει εμβρυική λεμφοπενία B-κυττάρων και πλασματοκυττάρων που μπορεί να είναι επιβλαβής για το έμβρυο, καθώς και παροδικό CRS που μπορεί να είναι επιβλαβές για τη διατήρηση της κύησης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ιστιδίνη
Υδροχλωρική μονοϋδρική ιστιδίνη
Σακχαρόζη
Πολυσορβικό 80
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

18 μήνες

Διάλυμα έγχυσης

Μετά την προετοιμασία, χορηγήστε αμέσως το αραιωμένο διάλυμα. Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για το αραιωμένο διάλυμα έγχυσης ως εξής:

- Έως και 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20 έως 25 °C) από την προετοιμασία έως την έναρξη της έγχυσης.

- Έως και 48 ώρες υπό ψύξη σε θερμοκρασία 2 έως 8 °C από την προετοιμασία έως την έναρξη της έγχυσης.

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 έως 8 °C, εκτός εάν η αραιώση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Προστατεύετε το διάλυμα έγχυσης από το φως κατά τη φύλαξη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

5 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2,5 mL πυκνού διαλύματος σε διαυγές γυάλινο φιαλίδιο Τύπου 1 των 5 mL με γκρι πώμα εισχώρησης από χλωροβουτύλιο με επικάλυψη και πώμα σφράγισης αλουμινίου 20 mm με λευκό αποσπώμενο κουμπί.

Συσκευασία ενός φιαλιδίου.

200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

10 mL πυκνού διαλύματος σε διαυγές γυάλινο φιαλίδιο Τύπου 1 των 20 mL με γκρι πώμα εισχώρησης από χλωροβουτύλιο με επικάλυψη και πώμα σφράγισης αλουμινίου 20 mm με μπλε αποσπώμενο κουμπί.

Συσκευασία ενός φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες αραιώσης

Χρησιμοποιήστε άσηπτη τεχνική για την προετοιμασία του LYNZOZYFIC. Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο δόση. Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητη ποσότητα που έχει απομείνει στο φιαλίδιο.

Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.

Επιθεωρήστε οπτικά για τυχόν σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το LYNZOZYFIC είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό, το οποίο είναι ουσιαστικά ελεύθερο ορατών σωματιδίων. Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν το διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει σωματιδιακή ύλη.

Αντλήστε την επιθυμητή δόση από το φιαλίδιο του LYNZOZYFIC με βάση τον Πίνακα 12 και μεταφέρετέ την σε έναν σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%). Το LYNZOZYFIC είναι συμβατό με σάκους έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) χωρίς διαιθυλεξυλοφθαλμικό εστέρα (χωρίς DEHP), πολυολεφίνη (PO) ή οξικό αιθυλικό βινύλιο (EVA). Αναμείξτε το αραιωμένο διάλυμα με απαλή αναστροφή. Μην ανακινείτε το διάλυμα.

Πίνακας 12: Όγκοι LYNOZYFIC για προσθήκη στον σάκο έγχυσης

Δόση LYNOZYFIC (mg)	Ποσότητα LYNOZYFIC ανά φιαλίδιο (mg)	Συγκέντρωση φιαλιδίου (mg/mL)	Αριθμός απαιτούμενων φιαλιδίων	Συνολικός όγκος του LYNOZYFIC για την προετοιμασία της δόσης (mL)	Ένεση χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%), σάκος έγχυσης USP (PVC ή PO) Όγκος (mL)
5	5	2	1	2,5	50 ή 100
25	5	2	5	12,5	50 ή 100
200	200	20	1	10	50 ή 100
Τροποποιημένη δόση λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος ^α					
2,5	5	2	1	1,25	50
^α Για οδηγίες σχετικά με το πότε να χρησιμοποιήσετε την τροποποιημένη δόση, ανατρέξτε στους Πίνακες 3, 4 και 5.					

Για τις συνθήκες φύλαξης του διαλύματος έγχυσης, βλ. παράγραφο 6.3.

Αφού το LYNOZYFIC αραιωθεί σύμφωνα με τις οδηγίες, χορηγήστε ως εξής:

- Συνδέστε τον προετοιμασμένο σάκο IV έγχυσης που περιέχει το τελικό διάλυμα LYNOZYFIC σε σωλήνωση IV κατασκευασμένη από PVC, PVC με επένδυση από πολυαιθυλένιο (PE) ή πολυουρεθάνη (PU). Συνιστάται η χρήση φίλτρου πολυαιθεροσουλφόνης (PES) 0,2 micron έως 5 micron.
- Πραγματοποιήστε αρχική πλήρωση με LYNOZYFIC έως το άκρο της σωλήνωσης IV.
- Μην αναμιγνύετε το LYNOZYFIC με άλλα φάρμακα και μη χορηγείτε ταυτόχρονα άλλα φάρμακα μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής.
- Μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης του LYNOZYFIC, εκπλύνετε τη γραμμή έγχυσης με επαρκή όγκο στείρου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) για να διασφαλίσετε ότι χορηγείται όλο το περιεχόμενο του σάκου έγχυσης.
- Ο συνολικός χρόνος έγχυσης θα πρέπει να περιλαμβάνει την έκπλυση της γραμμής έγχυσης.

Απορρίψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Regeneron Pharmaceuticals Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Ηνωμένες Πολιτείες

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Ιρλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στο άρθρο 9 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 507/2006 και κατά συνέπεια ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει τις PSURs κάθε 6 μήνες.

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το LYNOZYFIC, όλοι οι ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να χρησιμοποιήσουν το LYNOZYFIC έχουν πρόσβαση στην Κάρτα Ασθενούς/τους έχει παρασχεθεί η Κάρτα Ασθενούς, η οποία θα ενημερώνει και θα εξηγεί στους ασθενείς τους κινδύνους του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) και του συνδρόμου νευροτοξικότητας σχετιζόμενο με CAR T κύτταρα (ICANS). Η Κάρτα Ασθενούς περιλαμβάνει επίσης ένα προειδοποιητικό μήνυμα για τους επαγγελματίες υγείας που παρακολουθούν τον ασθενή, ότι ο ασθενής λαμβάνει LYNOZYFIC, το οποίο μπορεί να προκαλέσει CRS ή ICANS.

Η Κάρτα Ασθενούς θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Μια περιγραφή των βασικών σημείων και συμπτωμάτων του CRS και του ICANS
- Μια περιγραφή του πότε πρέπει να ζητηθεί επείγουσα προσοχή από τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης ή να ζητηθεί επείγουσα βοήθεια, εάν εκδηλώσουν οι ίδιοι σημεία και συμπτώματα CRS ή ICANS
- Υπενθύμιση ότι για την πρώτη σταδιακά αυξανόμενη δόση θεραπείας του LYNOZYFIC, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν την οδηγία να παραμείνουν με φροντιστή κοντά σε πιστοποιημένο κέντρο θεραπείας για 24 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης.
- Υπενθύμιση για τη δεύτερη σταδιακά αυξανόμενη δόση θεραπείας του LYNOZYFIC ή για οποιεσδήποτε επόμενες δόσεις, ότι ο θεράπων ιατρός θα ενημερώνει τους ασθενείς, εφόσον θεωρείται αναγκαίο για αυτούς, να παραμείνουν με έναν φροντιστή κοντά στο πιστοποιημένο κέντρο θεραπείας για 24 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης.
- Στοιχεία επικοινωνίας του συνταγογράφου ιατρού

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α(4) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να χαρακτηριστεί περαιτέρω η διάρκεια της ανταπόκρισης και η μακροπρόθεσμη ασφάλεια σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που έχουν λάβει τουλάχιστον 3 προηγούμενες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένου ενός αναστολέα πρωτεασώματος, ενός ανοσοτροποποιητικού παράγοντα και ενός αντισώματος αντι-CD38, ο ΚΑΚ θα υποβάλει την τελική έκθεση της μελέτης R5458-ONC-1826, μιας φάσης 1/2, ανοικτής επισήμανσης μελέτης της μονοθεραπείας με λινβοσελταμάμπη που διεξάγεται για πρώτη φορά στον άνθρωπο σε συμμετέχοντες με RRMM.	Ιανουάριος 2027
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της λινβοσελταμάμπης που ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον 3 προηγούμενες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένου ενός αναστολέα πρωτεασώματος, ενός ανοσοτροποποιητικού παράγοντα και ενός μονοκλωνικού αντισώματος αντι-CD38, και έχουν επιδείξει εξέλιξη της νόσου με την τελευταία θεραπεία, ο ΚΑΚ θα υποβάλλει τα αποτελέσματα της μελέτης R5458-ONC-2245, μιας ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης με δραστικό φάρμακο μελέτης φάσης 3, σχεδιασμένης για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της μονοθεραπείας με λινβοσελταμάμπη έναντι της ελοτουζουμάμπης, πομαλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης (EPd) σε συμμετέχοντες με RRMM που έχουν λάβει 1 έως 4 προηγούμενες γραμμές θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων ενός αναστολέα πρωτεασώματος και λεναλιδομίδης.	Ιούνιος 2027

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LYNOZYFIC 5 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
λινβοσελταμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 5 mg λινβοσελταμάμπης σε 2,5 mL σε συγκέντρωση 2 mg/mL.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ιστιδίνη, υδροχλωρική μονοϋδρική ιστιδίνη, σακχαρόζη, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
5 mg/2,5 mL
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία μόνο δόση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για ενδοφλέβια έγχυση μετά από αραίωση
Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1917/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

LYNOZYFIC 5 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
λινβοσελταμάμη
IV μετά από αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

5 mg/2,5 mL

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LYNOZYFIC 200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
λινβοσελταμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 200 mg λινβοσελταμάμπης σε 10 mL σε συγκέντρωση 20 mg/mL.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ιστιδίνη, υδροχλωρική μονοϋδρική ιστιδίνη, σακχαρόζη, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
200 mg/10 mL
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία μόνο δόση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για ενδοφλέβια έγχυση μετά από αραίωση
Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1917/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

LYNOZYFIC 200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
λινβοσελταμάμη
IV μετά από αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

200 mg/10 mL

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

LYNOZYFIC 5 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση LYNOZYFIC 200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση λινβοσελταμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το LYNOZYFIC και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το LYNOZYFIC
3. Πώς χορηγείται το LYNOZYFIC
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το LYNOZYFIC
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το LYNOZYFIC και ποια είναι η χρήση του

Το LYNOZYFIC είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία λινβοσελταμάμπη.

Η λινβοσελταμάμπη χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία ενός τύπου καρκίνου του μυελού των οστών που ονομάζεται πολλαπλό μυέλωμα. Η λινβοσελταμάμπη χρησιμοποιείται μόνο του σε ασθενείς που έχουν λάβει τουλάχιστον τρεις προηγούμενες θεραπείες για τον καρκίνο τους, συμπεριλαμβανομένου ενός ανοσοτροποποιητικού παράγοντα, ενός αναστολέα πρωτεασώματος και ενός αντι-CD38 αντισώματος, και των οποίων ο καρκίνος έχει επιδεινωθεί μετά τη λήψη της τελευταίας θεραπείας.

Η δραστική ουσία στο LYNOZYFIC, η λινβοσελταμάμπη, είναι ένα διειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα. Πρόκειται για έναν τύπο πρωτεΐνης που έχει σχεδιαστεί για να αναγνωρίζει και να προσκολλάται σε δύο στόχους στον οργανισμό: το αντιγόνο ωρίμανσης B-κυττάρων (BCMA) στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων του πολλαπλού μυελώματος και το CD3 στην επιφάνεια των T-κυττάρων (κυττάρων στο ανοσοποιητικό σύστημα). Μέσω της προσκόλλησης σε αυτές τις πρωτεΐνες-στόχους, η λινβοσελταμάμπη φέρνει κοντά τα καρκινικά κύτταρα και τα T-κύτταρα. Με αυτόν τον τρόπο, τα T-κύτταρα ενεργοποιούνται και στη συνέχεια εξουδετερώνουν τα καρκινικά κύτταρα του πολλαπλού μυελώματος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το LYNOZYFIC

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το LYNOZYFIC:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη λινβοσελταμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν δεν είστε σίγουροι εάν είστε αλλεργικοί, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το LYNOSYFIC.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το LYNOSYFIC εάν:

- έχετε εκδηλώσει επιληπτική κρίση τους τελευταίους 12 μήνες γιατί το LYNOSYFIC μπορεί να προκαλέσει νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εξετάσεις και έλεγχοι

Πριν σας χορηγηθεί το LYNOSYFIC:

- Ο γιατρός σας θα ελέγξει το αίμα σας για σημεία λοίμωξης. Εάν έχετε οποιαδήποτε λοίμωξη, θα αντιμετωπιστεί πριν ξεκινήσετε το LYNOSYFIC.
- Ο γιατρός σας θα ελέγξει επίσης εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε (βλ. ενότητα «Κύηση και θηλασμός» στην παράγραφο 2).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με LYNOSYFIC,

ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο γιατρός σας θα ελέγχει τακτικά τη γενική αίματός σας, επειδή ο αριθμός των αιμοσφαιρίων και άλλων συστατικών του αίματος μπορεί να μειωθεί.

Έχετε τον νου σας μήπως εκδηλώσετε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

- Η θεραπεία με LYNOSYFIC μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS). Το CRS είναι μια ανοσολογική αντίδραση, η οποία μπορεί να είναι σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή. Αναζητήστε άμεση ιατρική θεραπεία εάν εμφανίσετε συμπτώματα CRS, συμπεριλαμβανομένων των εξής: πυρετό, ρίγη, δυσκολία στην αναπνοή, γρήγορο καρδιακό παλμό ή αίσθημα ζάλης ή λιποθυμίας.
- Η θεραπεία με LYNOSYFIC μπορεί να προκαλέσει μια σοβαρή ανοσολογική αντίδραση που ονομάζεται σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενης με CAR T κύτταρα (ICANS). Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε συμπτώματα ICANS, συμπεριλαμβανομένων των εξής: δυσκολία στην ομιλία, τη γραφή ή την κατανόηση πραγμάτων, αίσθημα σύγχυσης ή χαμηλότερο επίπεδο εγρήγορσης ή επίγνωσης, αίσθημα αποπροσανατολισμού ή επιληπτικές κρίσεις.

Εξαιτίας της πιθανότητας εμφάνισης ICANS με το LYNOSYFIC, δεν μπορείτε να οδηγήσετε ή να χειριστείτε βαριά μηχανήματα για 24 ώρες μετά τη λήψη της θεραπείας με την πρώτη και δεύτερη δόση του LYNOSYFIC ή εάν έχετε οποιαδήποτε συμπτώματα, όπως αίσθημα κόπωσης, ζάλη ή σύγχυση κατά τη διάρκεια της λήψης θεραπείας με LYNOSYFIC.

- Η θεραπεία με LYNOSYFIC μπορεί να προκαλέσει σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης μίας σπάνιας αλλά σοβαρής εγκεφαλικής λοίμωξης που ονομάζεται προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε συμπτώματα λοίμωξης, στα οποία περιλαμβάνονται: πυρετός, ρίγη, τρέμουλο, κόπωση, βήχας, δύσπνοια, γρήγορη αναπνοή, γρήγορος σφυγμός, αδεξιότητα, αδυναμία, δυσκολία στη βάδιση, αλλαγές στην όραση, απώλεια μνήμης ή δυσκολία στην ομιλία ή τη σκέψη.
- Η θεραπεία με το LYNOSYFIC μπορεί να προκαλέσει υπογαμμασφαιριναιμία, μια κατάσταση στην οποία το σώμα δεν παράγει αρκετές ανοσοσφαιρίνες (οι οποίες είναι επίσης γνωστές ως αντισώματα), οι οποίες είναι σημαντικές για την καταπολέμηση των λοιμώξεων.

- Η θεραπεία με το LYNOZYFIC μπορεί να προκαλέσει ουδετεροπενία (χαμηλά επίπεδα ουδετεροφίλων, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων), η οποία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης, καθώς και εμπύρετη ουδετεροπενία (χαμηλά επίπεδα ουδετεροφίλων με πυρετό).

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω κατά τη διάρκεια της θεραπείας με LYNOZYFIC – βλ. «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες. Θα σας παρασχεθεί επίσης μία κάρτα ασθενούς, η οποία περιλαμβάνει πληροφορίες για τις ανεπιθύμητες ενέργειες των CRS και ICANS που μπορούν να εμφανιστούν με το LYNOZYFIC και πώς να τις αναγνωρίζετε. Θα πρέπει να έχετε συνέχεια μαζί σας την κάρτα ασθενούς και να την επιδεικνύετε σε κάθε επαγγελματία υγείας που σας παρακολουθεί.

Παιδιά και έφηβοι

Μη χορηγείτε το LYNOZYFIC σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό ισχύει επειδή το LYNOZYFIC δεν έχει μελετηθεί σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και LYNOZYFIC

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει φάρμακα που μπορείτε να πάρετε χωρίς συνταγή και φυτικά φάρμακα.

Μιλήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το LYNOZYFIC εάν έχετε εμβολιαστεί πρόσφατα ή σκοπεύετε να εμβολιαστείτε.

Μπορεί να λάβετε εμβόλια με ζώντες ιούς περισσότερες από τέσσερις εβδομάδες πριν από την πρώτη δόση του LYNOZYFIC και τους μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με LYNOZYFIC. Ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν μπορείτε να λάβετε εμβόλιο με ζώντες ιούς μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Κύηση και θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το LYNOZYFIC επηρεάζει ένα αγέννητο μωρό ή εάν περνά στο μητρικό γάλα. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το LYNOZYFIC εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να εκτελέσει ένα τεστ κύησης πριν σας χορηγήσει το LYNOZYFIC.

Αντισύλληψη

Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 5 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με LYNOZYFIC.

Κύηση

Το LYNOZYFIC δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυες και δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη. Το φάρμακο αυτό μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό εάν χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Εάν μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε θεραπεία με αυτό το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Θηλασμός

Δεν θα πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 5 μήνες μετά την τελευταία θεραπεία με LYNOZYFIC. Αυτό ισχύει επειδή δεν είναι γνωστό εάν οποιαδήποτε ποσότητα του LYNOZYFIC περνά στο μητρικό γάλα και θα μπορούσε να επηρεάσει το μωρό.

Οδήγηση και χειρισμός εργαλείων ή μηχανημάτων

Το LYNOZYFIC έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μην οδηγείτε, μη χρησιμοποιείτε εργαλεία, μη χειρίζεστε βαριά μηχανήματα και μην κάνετε πράγματα που θα μπορούσαν να θέσουν σε κίνδυνο τον εαυτό σας:

- για 24 ώρες μετά την πρώτη και τη δεύτερη δόση του LYNOZYFIC ή

- εάν εμφανίσετε νέα συμπτώματα όπως ζάλη ή σύγχυση οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με LYNOZYFIC (βλ. «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 2), ή
- εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Το LYNOZYFIC περιέχει πολυσорβικό 80

Το φιαλίδιο των 5 mg λινβοσελταμάμπης περιέχει 2,5 mg πολυσорβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 2,5 mL που ισοδυναμεί με 1 mg/mL.

Το φιαλίδιο των 200 mg λινβοσελταμάμπης περιέχει 10 mg πολυσорβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 10 mL που ισοδυναμεί με 1 mg/mL.

Τα πολυσорβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς χορηγείται το LYNOZYFIC

Το LYNOZYFIC θα σας χορηγηθεί υπό την επίβλεψη γιατρού με πείρα στη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος. Ακολουθήστε το χρονοδιάγραμμα θεραπείας που σας εξηγήει ο γιατρός σας. Ρωτήστε τον γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουροι.

Όταν χορηγείται το LYNOZYFIC

Αυτό το φάρμακο χορηγείται αρχικά σε χαμηλότερες δόσεις, οι οποίες ονομάζονται σταδιακά αυξανόμενες δόσεις θεραπείας, πριν σας χορηγηθούν οι πλήρεις δόσεις θεραπείας.

- Την Ημέρα 1 της Εβδομάδας 1, θα σας χορηγηθεί η πρώτη σταδιακά αυξανόμενη δόση θεραπείας των 5 mg
- Την Ημέρα 1 της Εβδομάδας 2, θα σας χορηγηθεί η δεύτερη σταδιακά αυξανόμενη δόση θεραπείας των 25 mg
- Την Ημέρα 1 της Εβδομάδας 3, θα σας χορηγηθεί η πρώτη πλήρης δόση θεραπείας των 200 mg

Στη συνέχεια, θα λαμβάνετε πλήρεις δόσεις θεραπείας των 200 mg:

- μία φορά την εβδομάδα για 10 δόσεις (Εβδομάδα 4 έως Εβδομάδα 13)
- και στη συνέχεια κάθε δεύτερη εβδομάδα (Εβδομάδα 14 έως Εβδομάδα 24)

Εάν συνεχίζετε να επωφελείστε από το LYNOZYFIC μετά από τουλάχιστον 17 δόσεις θεραπείας, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα συνεχίσετε να λαμβάνετε τις πλήρεις δόσεις θεραπείας:

- κάθε 2 εβδομάδες ή
- κάθε 4 εβδομάδες (εάν η ανταπόκριση στη θεραπεία σας είναι πολύ καλή)

Ο γιατρός σας μπορεί να συνεχίσει τη θεραπεία σας για όσο διάστημα συνεχίζετε να ανταποκρίνεστε στο LYNOZYFIC ή για όσο διάστημα οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι πολύ σοβαρές. Ο γιατρός σας μπορεί να τροποποιήσει τη δόση σας ή τον χρόνο λήψης του LYNOZYFIC εάν έχετε συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πώς χορηγείται το LYNOZYFIC και πώς γίνεται η παρακολούθηση

Το LYNOZYFIC χορηγείται σε μια φλέβα ως ενστάλαξη (ενδοφλέβια έγχυση). Ο γιατρός σας θα προσαρμόσει τον χρόνο που απαιτείται για την έγχυση ανάλογα με το πώς ανταποκρίνεστε στη θεραπεία.

- Η σταδιακά αυξανόμενη δόση θεραπείας 1, η σταδιακά αυξανόμενη δόση θεραπείας 2 και η πρώτη πλήρης δόση θεραπείας θα χορηγηθούν σε διάστημα 4 ωρών.
- Θα πρέπει να παρακολουθείτε για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της χορήγησης και για 24 ώρες μετά την πρώτη έγχυση.
Ο Αυτό γίνεται για να εντοπιστούν τυχόν σημεία ή συμπτώματα CRS, «αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση» (IRR) ή ICANS (βλ. παράγραφο «Έχετε τον νου σας μήπως εκδηλώσετε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 2).

- Εάν εκδηλώσατε CRS, ICANS ή οποιεσδήποτε άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μέτριας ή βαριάς μορφής μετά την πρώτη δόση, θα πρέπει να παρακολουθείστε για 24 ώρες μετά τη δεύτερη δόση.
- Θα πρέπει να προγραμματίσετε να παραμείνετε κοντά στην τοποθεσία όπου λάβατε τη θεραπεία σας με έναν φροντιστή κατά τη διάρκεια της 24ωρης περιόδου παρακολούθησης.
- Εάν δεν παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τις σταδιακά αυξανόμενες δόσεις θεραπείας και την πρώτη πλήρη δόση θεραπείας, ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει την επόμενη έγχυση σε διάστημα 1 ώρας. Εάν γίνει ανεκτή, ο γιατρός σας μπορεί στη συνέχεια να σας χορηγήει τις άλλες εγχύσεις σε διάστημα 30 λεπτών.

Άλλα φάρμακα που χορηγούνται πριν από τη θεραπεία με LYNOZYFIC

Θα σας χορηγούνται άλλα φάρμακα πριν από καθεμία από τις πρώτες τέσσερις δόσεις του LYNOZYFIC. Αυτά βοηθούν να μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών ή αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση. Σε αυτά μπορεί να περιλαμβάνονται φάρμακα για τη μείωση του κινδύνου:

- αλλεργικής αντίδρασης (αντιισταμινικά)
- φλεγμονής (κορτικοστεροειδή)
- πυρετού (όπως παρακεταμόλη)

Μπορεί επίσης να σας χορηγηθούν αυτά τα φάρμακα για μεταγενέστερες δόσεις του LYNOZYFIC ανάλογα με τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες που εκδηλώνετε.

Είναι πιθανό να σας χορηγηθούν πρόσθετα φάρμακα για να μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης λοίμωξης ή/και ανάλογα με τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες που εκδηλώνετε ή το ιατρικό ιστορικό σας.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση LYNOZYFIC από την κανονική

Αυτό το φάρμακο θα χορηγηθεί από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας και είναι απίθανο να λάβετε υπερβολική ποσότητα. Σε περίπτωση που σας χορηγηθεί υπερβολική ποσότητα (υπερδοσολογία), ο γιατρός σας θα σας ελέγξει για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν ξεχάσετε το ραντεβού σας για το LYNOZYFIC

Είναι πολύ σημαντικό να προσέρχεστε σε όλα σας τα ραντεβού. Εάν δεν προσέλθετε σε ένα ραντεβού, κλείστε ένα άλλο το συντομότερο δυνατό.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Εάν σταματήσετε να λαμβάνετε το LYNOZYFIC

Μη σταματήσετε τη θεραπεία με το LYNOZYFIC εκτός εάν έχετε συζητήσει το συγκεκριμένο θέμα με τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει γιατί η διακοπή της θεραπείας σας μπορεί να επιδεινώσει την κατάστασή σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες ενδέχεται να είναι βαριάς μορφής και μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις να είναι θανατηφόρες όταν δεν αντιμετωπίζονται σωστά και εγκαίρως.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS)—που μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, αίσθημα ζάλης ή λιποθυμίας, ρίγη, δυσκολία στην αναπνοή ή γρήγορο καρδιακό παλμό
- λοίμωξη του πνεύμονα (πνευμονία), με συμπτώματα όπως βήχα, πυρετό, δυσκολία στην αναπνοή ή πόνο στον θώρακα
- λοίμωξη από COVID-19, με συμπτώματα όπως πυρετό, ρίγη, βήχα, δυσκολία στην αναπνοή, πονόλαιμο, κόπωση ή νέα απώλεια της γεύσης ή της όσφρησης
- λοίμωξη του ουροποιητικού, με συμπτώματα όπως πυρετό, ρίγη, πόνο ή αίσθημα καύσου κατά την ούρηση, αυξημένη ανάγκη για ούρηση ή πόνο στην πλάτη
- χαμηλά επίπεδα αντισωμάτων που ονομάζονται «ανοσοσφαιρίνες» στο αίμα (υπογαμμασφαιριναιμία), τα οποία μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα εμφάνισης λοιμώξεων
- χαμηλά επίπεδα ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία) που καθιστούν πιθανότερη την εμφάνιση λοιμώξεων – εμφανίζονται στις εξετάσεις αίματος

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IRR), οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, αίσθημα ζάλης ή λιποθυμίας, ρίγη, δυσκολία στην αναπνοή ή γρήγορο καρδιακό παλμό
- σημεία μιας σοβαρής ανοσολογικής αντίδρασης που ονομάζεται «σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενο με CAR T κύτταρα» (ICANS) - ορισμένα από τα σημεία είναι:
 - ο δυσκολία στην ομιλία, τη γραφή ή την κατανόηση πραγμάτων
 - ο αίσθημα σύγχυσης ή χαμηλότερο επίπεδο εγρήγορσης ή επίγνωσης
 - ο αίσθημα αποπροσανατολισμού
 - ο επιληπτικές κρίσεις
- χαμηλός αριθμός ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων με πυρετό (εμπύρετη ουδετεροπενία)
- βαριάς μορφής λοίμωξη σε όλο το σώμα (σηψαιμία)
- λοίμωξη από CMV (μπορεί να προκαλέσει σοβαρές λοιμώξεις του αίματος και του ιστού)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Τα συμπτώματα της PML μπορεί να περιλαμβάνουν αδεξιότητα, αδυναμία, δυσκολία στη βάδιση, αλλαγές στην όραση, απώλεια μνήμης ή δυσκολία στην ομιλία ή τη σκέψη.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- λοίμωξη στη μύτη, στα ιγμόρεια ή στον λαιμό (λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού)
- χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων στο αίμα (θρομβοπενία), κάτι που μπορεί να αυξήσει τις πιθανότητες να εμφανίσετε μώλωπες ή αιμορραγία
- χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (λεμφοπενία)
- μειωμένη όρεξη
- αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα
- χαμηλά επίπεδα φωσφορικών (υποφωσφαταιμία)
- δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- μεταβολή της εγκεφαλικής λειτουργίας (εγκεφαλοπάθεια)
- άλγος ή μυϊκό άλγος
- άλγος
- μυϊκή αδυναμία ή αλλαγές στην κίνηση των μυών
- κεφαλαλγία
- υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)

- βήχας
- δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια)
- ρινική συμφόρηση
- διάρροια
- δυσκοιλιότητα
- αίσθημα ναυτίας
- έμετος
- εξάνθημα
- πρησμένα χέρια, αστράγαλοι ή πέλματα (οίδημα)
- πυρετός
- αίσθημα έντονης κόπωσης (κόπωση)
- ρίγη
- αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα
- σωματικό βάρος μειωμένο

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- αυξημένα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων που ονομάζονται τρανσαμινάσες στο αίμα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το LYNOZYFIC

Το LYNOZYFIC θα φυλάσσεται στο νοσοκομείο ή στην κλινική από τον γιατρό σας.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο φιαλίδιο μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C).
- Μην καταψύχετε.
- Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Διάλυμα έγχυσης

Μετά την προετοιμασία, χορηγήστε αμέσως το αραιωμένο διάλυμα. Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για το αραιωμένο διάλυμα έγχυσης ως εξής:

- Έως και 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20 έως 25 °C) από την προετοιμασία έως την έναρξη της έγχυσης.
- Έως και 48 ώρες υπό ψύξη σε θερμοκρασία 2 έως 8 °C από την προετοιμασία έως την έναρξη της έγχυσης.

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 έως 8 °C, εκτός εάν η αραιώση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Προστατεύετε το διάλυμα έγχυσης από το φως κατά τη φύλαξη.

Ο γιατρός σας θα απορρίψει κατάλληλα οποιοδήποτε φάρμακο δεν είναι απαραίτητο. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Η δραστική ουσία είναι η λινβοσελταμάμπη.

- Κάθε φιαλίδιο περιέχει 5 mg λινβοσελταμάμπης σε 2,5 mL (2 mg/mL).
- Κάθε φιαλίδιο περιέχει 200 mg λινβοσελταμάμπης σε 10 mL (20 mg/mL).

Τα άλλα συστατικά είναι ιστιδίνη, υδροχλωρική μονοϋδρική ιστιδίνη, σακχαρόζη, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα (βλ. «Το LYNOZYFIC περιέχει πολυσορβικό 80» στην παράγραφο 2).

Εμφάνιση του LYNOZYFIC και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το LYNOZYFIC πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση παρέχεται ως διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό ουσιαστικά ελεύθερο σωματιδίων σε γυάλινο φιαλίδιο.

Το LYNOZYFIC παρέχεται σε δύο περιεκτικότητες (5 mg και 200 mg). Κάθε συσκευασία LYNOZYFIC περιέχει ένα φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Ιρλανδία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι διαδικασίες για τον σωστό χειρισμό και την απόρριψη των αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Οδηγίες αραίωσης

Χρησιμοποιήστε άσηπτη τεχνική για την προετοιμασία του LYNOZYFIC. Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο δόση. Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητη ποσότητα που έχει απομείνει στο φιαλίδιο.

Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.

Επιθεωρήστε οπτικά για τυχόν σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το LYNOZYFIC είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό, το οποίο είναι ουσιαστικά ελεύθερο ορατών σωματιδίων. Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν το διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει σωματιδιακή ύλη.

Αντλήστε την επιθυμητή δόση από το φιαλίδιο του LYNOZYFIC με βάση τον Πίνακα 1 και μεταφέρετέ την σε έναν σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%). Το LYNOZYFIC είναι συμβατό με σάκους έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) χωρίς διαιθυλεξυλοφθαλκικό εστέρα (χωρίς DEHP), πολυολεφίνη (PO) ή οξικό αιθυλικό βινύλιο (EVA). Αναμείξτε το αραιωμένο διάλυμα με απαλή αναστροφή. Μην ανακινείτε το διάλυμα.

Πίνακας 1: Όγκοι LYNOZYFIC για προσθήκη στον σάκο έγχυσης

Δόση LYNOZYFIC (mg)	Ποσότητα LYNOZYFIC ανά φιαλίδιο (mg)	Συγκέντρωση φιαλιδίου (mg/mL)	Αριθμός απαιτούμενων φιαλιδίων	Συνολικός όγκος του LYNOZYFIC για την προετοιμασία της δόσης (mL)	Ένεση χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%), σάκος έγχυσης USP (PVC ή PO) Όγκος (mL)
5	5	2	1	2,5	50 ή 100
25	5	2	5	12,5	50 ή 100
200	200	20	1	10	50 ή 100
Τροποποιημένη δόση λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος ^α					
2,5	5	2	1	1,25	50
^α Για οδηγίες σχετικά με το πότε να χρησιμοποιήσετε την τροποποιημένη δόση, ανατρέξτε στον Πίνακα 3, στον Πίνακα 4 και στον Πίνακα 5 της Περιλήψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.					

Αφού το LYNOZYFIC αραιωθεί σύμφωνα με τις οδηγίες, χορηγήστε ως εξής:

- Συνδέστε τον προετοιμασμένο σάκο IV έγχυσης που περιέχει το τελικό διάλυμα LYNOZYFIC σε σωλήνωση IV κατασκευασμένη από PVC, PVC με επένδυση από πολυαιθυλένιο (PE) ή πολουρεθάνη (PU). Συνιστάται η χρήση φίλτρου πολυαιθεροσουλφόνης (PES) 0,2 micron έως 5 micron.
- Πραγματοποιήστε αρχική πλήρωση με LYNOZYFIC έως το άκρο της σωλήνωσης IV.
- Μην αναμειγνύετε το LYNOZYFIC με άλλα φάρμακα και μη χορηγείτε ταυτόχρονα άλλα φάρμακα μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής.
- Μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης του LYNOZYFIC, εκπλύνετε τη γραμμή έγχυσης με επαρκή όγκο στείρου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) για να διασφαλίσετε ότι χορηγείται όλο το περιεχόμενο του σάκου έγχυσης.
- Ο συνολικός χρόνος έγχυσης θα πρέπει να περιλαμβάνει την έκπλυση της γραμμής έγχυσης.

Μετά την προετοιμασία, χορηγήστε αμέσως το αραιωμένο διάλυμα. Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για το αραιωμένο διάλυμα έγχυσης ως εξής:

- Έως και 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20 έως 25 °C) από την προετοιμασία έως την έναρξη της έγχυσης.
- Έως και 48 ώρες υπό ψύξη σε θερμοκρασία 2 έως 8 °C από την προετοιμασία έως την έναρξη της έγχυσης.

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του

χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 έως 8 °C, εκτός εάν η αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Προστατεύετε το διάλυμα έγχυσης από το φως κατά τη φύλαξη.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Πορίσματα που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για:

- **Χορήγηση άδειας κυκλοφορίας υπό όρους**

Η CHMP, λαμβάνοντας υπόψη την αίτηση, θεωρεί ότι η σχέση οφέλους κινδύνου ευνοεί τη σύσταση χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας υπό όρους, όπως επεξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.