

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LYNOZYFIC 5 mg infusioonilahuse kontsentraat
LYNOZYFIC 200 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

LYNOZYFIC 5 mg infusioonilahuse kontsentraat

Üks viaal sisaldab 5 mg livoseltamabi 2,5 ml-s (2 mg/ml).

LYNOZYFIC 200 mg infusioonilahuse kontsentraat

Üks viaal sisaldab 200 mg livoseltamabi 10 ml-s (20 mg/ml).

Livoseltamab on rekombinantne inimese immuunglobuliini (Ig)G4 põhine bispetsiifiline antikeha, mida toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (CHO) rakususpensiooni kultuuris.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Livoseltamabi 5 mg viaal sisaldab 2,5 mg polüsorbaat 80-t ühes 2,5 ml viaalis, mis vastab kontsentratsioonile 1 mg/ml.

Livoseltamabi 200 mg viaal sisaldab 10 mg polüsorbaat 80-t ühes 10 ml viaalis, mis vastab kontsentratsioonile 1 mg/ml.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge kuni kergelt pärldendav värvitu kuni kahvatukollane praktiliselt ilma nähtavate tahkete osakesteta vedelik pH-ga 6,0 ja osmolaarsusega ligikaudu 358 mmol/l (2 mg/ml) ja ligikaudu 372 mmol/l (20 mg/ml).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

LYNOZYFIC on näidustatud monoteraapiana retsidiveerunud ja refraktaarse hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientide raviks, kes on eelnevalt saanud vähemalt kolme ravi, sh proteasoomi inhibiitori, immunomodulaatori ja CD38-vastase monoklonaalse antikehaga, ning kelle haigus on viimase ravi ajal progresseerunud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peavad alustama ja jälgima arstid, kellel on kogemusi hulgimüeloomi ravis.

LYNOZYFIC'i peab manustama tervishoiutöötaja, kellel on kohene juurdepääs hädaabiseadmetele ja asjakohane meditsiiniline tugi selliste raskete reaktsioonide raviks nagu tsütokiinide vabanemise sündroom (*cytokine release syndrome*, CRS), infusiooniga seotud reaktsioonid (*infusion-related reactions*, IRR) või immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome release syndrome*, ICANS), kui need tekivad (vt lõik 4.4).

Enne ravi alustamist tuleb teha täielik vereanalüüs. Igasugune aktiivne infektsioon tuleb välistada (vt lõik 4.4). Samuti tuleb välistada rasestumisvõimelistel naistel rasedus (vt lõik 4.6).

Annustamine

Eelravi ravimid

Tsütokiinide vabanemise sündroomi ja/või infusiooniga seotud reaktsioonide riski vähendamiseks tuleb manustada tabelis 1 esitatud eelravi ravimeid (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Eelravi ravimeid tuleb manustada kuni kahe täisannuse tulumiseni ilma tsütokiinide vabanemise sündroomi ja/või infusiooniga seotud reaktsioonideta.

Tabel 1. Eelravi ravimid

Annus	Eelravi ravimid	Manustamine LYNZYFIC'i infusiooni suhtes
Annuse tiitrimise skeem (sh esimene 200 mg annus)	40 mg deksametasooni intravenoosselt	1 kuni 3 tundi enne infusiooni
	Antihistamiin (nt difenhüdramiin 25 mg suukaudselt või intravenoosselt)	30 kuni 60 minutit enne infusiooni
	Paratsetamool (nt 500 kuni 1000 mg suukaudselt)	30 kuni 60 minutit enne infusiooni
Teine 200 mg annus	Deksametasoon	1 kuni 3 tundi enne infusiooni
	40 mg deksametasooni i.v. patsientidele, kellel on eelneva infusiooniga esinenud CRS ja/või IRR	
	10 mg deksametasooni i.v. patsientidele, kellel ei esinenud eelneva infusiooniga CRS-i ja/või IRR-i	
	Antihistamiin (nt difenhüdramiin 25 mg suukaudselt või intravenoosselt)	30 kuni 60 minutit enne infusiooni
	Paratsetamool (nt 500 kuni 1000 mg suukaudselt)	30 kuni 60 minutit enne infusiooni
Edasised 200 mg annused	- Kui patsiendil tekkis eelmise infusiooni korral CRS ja/või IRR, tuleb korrata eelravi ravimeid, nagu eespool teise 200 mg annuse juures kirjeldatud. - Kui 200 mg annus ei põhjusta enam CRS-i ega IRR-i: - Kui patsient sai eelmise infusiooniga 40 mg deksametasooni i.v., vähendada annus 10 mg deksametasoonini i.v. ja jätkata teiste eelravi ravimite manustamist, nagu ülal kirjeldatud. - Kui patsient sai eelmise infusiooniga 10 mg deksametasooni i.v., tuleb lõpetada kõigi eelravi ravimite manustamine.	

Profülaktiline ravi

Kõigile patsientidele on soovitatav profülaktiline ravi *Pneumocystis jirovecii* kopsupõletiku (PJP) ning *Herpes simplex*'i ja *Herpes zoster*'i viiruste suhtes vastavalt raviastutuse kohalikele ravijuhenditele. Profülaktilisi antimikroobseid aineid ja viirusvastaseid aineid, sealhulgas profülaktikat tsütomegaloviiruse (CMV) infektsiooni vastu, tuleb kaaluda raviastutuse kohalike ravijuhendite kohaselt (vt lõik 4.4).

Soovitatav annustamine

Soovitatavad raviannuse astmed, ravi täisannus ja ravi sagedus on toodud tabelis 2. Iga annust võib manustada alles siis, kui eelmine annus on talutav. Annuste kohta, mis ei ole talutavad, vt tabel 3, tabel 4 ja tabel 5.

Kõiki patsiente tuleb jälgida võimaliku CRS-i, IRR-i ja ICANS-i nähtude ja sümptomite suhtes manustamise ajal ja 24 tunni jooksul pärast esimese astme raviannuse infusiooni lõppu. Patsiente tuleb juhendada, et nad jääksid pärast esimese astme raviannust koos hooldajaga 24 tunniks kvalifitseeritud ravikeskuse vahetusse lähedusse (vt lõik 4.4).

Patsiente, kellel on esinenud esimese sissejuhatava raviannuse manustamisel CRS, IRR, neuroloogiline kõrvaltoime või mis tahes ≥ 2 . astme kõrvaltoime, tuleb jälgida manustamise ajal ja 24 tunni jooksul pärast teise sissejuhatava raviannuse manustamist ja neid tuleb juhendada, et nad jääksid koos hooldajaga 24 tunniks kvalifitseeritud ravikeskuse vahetusse lähedusse (vt lõik 4.4).

Tabel 2. Soovitatav annustamine

Annustamise ajakava	Päev ^a	LYNOZYFIC'i annus	
Annuse tiitrimise skeem	1. nädala 1. päev	1. sissejuhatav raviannus	5 mg
	2. nädala 1. päev	2. sissejuhatav raviannus	25 mg
	3. nädala 1. päev	Esimene ravi täisannus	200 mg
Üks kord nädalas annustamise kava	4. kuni 13. nädalal 10 raviannust	Ravi täisannused	200 mg
Iga 2 nädala järel annustamise kava	14. nädalal ja seejärel iga 2 nädala järel	Ravi täisannused	200 mg
Patsiendid, kes on saanud vähemalt 17 annust 200 mg ja kellel on kinnitatud väga hea osaline ravivastus või parem ravivastus vastavalt rahvusvahelise müeloomi tööühma (<i>international myeloma working group</i>, IMWG) kriteeriumidele 24. nädalal^b või pärast seda			
Iga 4 nädala järel annustamise kava	24. nädalal või hiljem ja seejärel iga 4 nädala järel	Raviannused	200 mg
^a Iganädalased annused peavad olema vähemalt 5-päevase vahega. ^b Patsiendid, kes pole saavutanud väga head osalist ravivastust (<i>very good partial response</i> , VGPR) või paremat ravivastust 24. nädalaks, peaksid jätkuvalt saama LYNOZYFIC'i iga 2 nädala järel.			

Ravi kestus

Ravi tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Kõrvaltoimete ravi

Tabelis 3 kirjeldatakse CRS-i ravi. Tabelis 4 kirjeldatakse ICANS-i ravi. Tabelis 5 kirjeldatakse muude kõrvaltoimete ravi.

Tsütokiinide vabanemise sündroom

Tuvastada CRS kliinilise pildi põhjal (vt lõik 4.4). Hinnata ja ravida muid palaviku, hüpoksia ja hüpotensiooni põhjuseid. CRS-i kahtluse korral katkestada LYNOZYFIC-i kasutamine kuni CRS-i

kadumiseni. CRS-i tuleb ravida vastavalt tabelis 3 toodud soovitudele ja kehtivatele ravijuhenditele. Tuleb rakendada CRS-i toetavat ravi, mis võib hõlmata raske või eluohtliku CRS-i korral intensiivravi.

Tabel 3. Soovitud tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks

Aste ^a	Avaldunud sümptomid	Soovitused
1. aste	Palavik $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$	- Katkestada ravi, kuni CRS taandub. - Toetav ravi, mis võib hõlmata intensiivravi. - Kaaluda tsütokiinidevastast ravi^c ja/või kortikosteroide^d. - Ravi uuesti alustamisel vt tabel 6.
2. aste	Palavik $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$ ning: hüpotensioon, mis reageerib vedelikele ja ei vaja vasopressoreid ja/või hüpoksia, mis nõuab madala pealevooluga ^e hapnikravi ninakanüüluga või vabavooluna	- Katkestada ravi, kuni CRS taandub. - Toetav ravi, mis võib hõlmata intensiivravi. - Kui sümptomid 4 tunni jooksul ei parane, manustada tsütokiinidevastast ravi^c. - Organtoksilisusega patsientidele manustada kortikosteroide^d. - Ravi uuesti alustamisel vt tabel 6.
3. aste	Palavik $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$ ning: hüpotensioon, mis nõuab vasopressorit (vasopressiiniga või ilma) ja/või hüpoksia, mis nõuab kõrge pealevooluga hapnikravi ^c ninakanüüli, näomaski, reservuaarkoti või Venturi maskiga.	- Katkestada ravi, kuni CRS taandub. - Tagada toetav ravi, mis võib hõlmata intensiivravi, sealhulgas tsütokiinidevastast ravi^c ja kortikosteroide^d. - Ravi uuesti alustamisel vt tabel 6. - Lõpetada ravi lõplikult, kui järgnevate infusioonidega 3. astme CRS kordub.
4. aste	Palavik $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$ ning: hüpotensioon, mis nõuab mitut vasopressorit (välja arvatud vasopressiin) ja/või hüpoksia, mis nõuab positiivse rõhuga (nt pidev positiivne rõhk hingamisteedes (CPAP), kahetasandiline positiivne rõhk hingamisteedes (BiPAP), intubatsioon ja mehaaniline ventilatsioon) hapnikku.	- Lõpetada ravi lõplikult. - CRS-i tuleb ravida vastavalt 3. astme soovitudele.
Muu	ASAT/ALAT $> 5 \times \text{ULN}$, mis on seotud CRS-i 3. või väiksema astmega	- Katkestada ravi, kuni CRS taandub ja ASAT/ALAT on $< 3 \times \text{ULN}$, kui algtase oli normaalne, või $1,5$ kuni $3 \times$ algtasemest, kui algtasemel oli kõrvalekalle. - Toetav ravi, mis võib hõlmata intensiivravi ja jälgimist. - Ravi uuesti alustamisel vt tabel 6.
^a	Põhineb Lee kriteeriumitel CRS-i liigitamiseks (Lee et al., 2019).	
^b	Seotud CRS-iga. Palavikku ei pruugi alati samaaegselt hüpotensiooni või hüpoksiaga esineda, kuna seda võivad maskeerida sellised sekkumised nagu steroidid, palavikuvastased ravimid või tsütokiinidevastane ravi.	
^c	Võib kaaluda 8 mg/kg totalsilizumabi infundeerimist 1 tunni jooksul annuses, mis ei ületa 800 mg.	
^d	Nt 20 mg deksametasooni ööpäevas osadeks jagatud annustes või samaväärses annuses.	
^e	Madala pealevooluga hapnikku määratletakse hapnikuna, mida manustatakse < 6 l/minutis: kõrge pealevooluga hapnikku määratletakse hapnikuna, mida manustatakse ≥ 6 l/minutis.	

Immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (ICANS)

ICANS-i ravisoovitused on kokku võetud tabelis 4. ICANS-i esmase kahtluse korral tuleb LYNOZYFIC'i kasutamine katkestada ja kaaluda neuroloogi ja teiste eriarstidega konsulteerimist edasiseks hindamiseks ja raviks. Tuleb välistada muud neuroloogiliste sümptomite põhjused. Tuleb anda toetavat ravi, mis võib hõlmata intensiivravi raske või eluohtliku ICANS-i korral.

Tabel 4. Soovitused ICANS-i raviks

Aste ^a	Avaldunud sümptomid ^b	Soovitused
Kõik astmed	Vt teavet astmete järgi.	- Toetava ravi pakkumine, mis võib hõlmata intensiivravi. Ravida vastavalt kehtivatele ravijuhenditele. - Kaaluda krampihoogude profülaktikaks mittediagnostiliseid, hoovastaseid ravimeid.
1. aste	ICE ^c skoor 7...9 või teadvuse langus ^d : ärkab spontaanselt.	- Katkestada ravi, kuni neuroloogilised sümptomid taanduvad või naasevad algtasemele. - Ravi uuesti alustamisel vt tabel 6.
2. aste	ICE ^c skoor 3...6 või teadvuse langus ^d : ärkab hääle peale.	- Katkestada ravi, kuni neuroloogilised sümptomid taanduvad või naasevad algtasemele. - Manustada deksametasooni^e 10 mg i.v. iga 6 tunni järel. Jätkata deksametasooni kasutamist kuni taandumiseni 1. astmeni või madalamaks, seejärel vähendada annust. - Ravi uuesti alustamisel vt tabel 6.
3. aste	ICE ^c skoor 0...2 või teadvuse langus ^d : ärkab ainult taktilise stiimuli peale, või krampihood, kas: - kliiniline fokaalne või generaliseerunud krampihoog, mis laheneb kiiresti, või - mittekonvulsiivsed krampihood elektroentsefalogrammil (EEG), mis taanduvad sekkumisega; või suurenenud intrakraniaalne rõhk: visualiseerival neuroloogilisel uuringul fokaalne/lokaalne turse.	- Katkestada ravi, kuni neuroloogilised sümptomid taanduvad või naasevad algtasemele. - Mõelda neuroloogilisele hindamisele. - Manustada deksametasooni^e 10 mg i.v. iga 6 tunni järel. Jätkata deksametasooni kasutamist kuni taandumiseni 1. astmeni või madalamaks, seejärel vähendada annust. - Ravi uuesti alustamisel vt tabel 6. - Lõpetada ravi lõplikult korduva 3. astme ICANS-i korral.
4. aste	ICE ^c skoor 0 või teadvuse langus ^d : kas: - patsient ei reageeri äratamisele või vajab ärkamiseks tugevaid või korduvaid taktiliseid stiimuleid, või - stuupor või kooma,	- Lõpetada ravi lõplikult. - Mõelda neuroloogilisele hindamisele. - Manustada deksametasooni^e 10 mg i.v. iga 6 tunni järel. Jätkata deksametasooni kasutamist kuni taandumiseni 1. astmeni või madalamaks, seejärel vähendada annust.

Aste ^a	Avaldunud sümptomid ^b	Soovitused
	või krampihood, kas: • eluohtlik pikaajaline krampihoog (> 5 minutit) või • korduvad kliinilised või elektrilised krampihood ilma algtasemele naasmata, või motoorne leid: • sügav fokaalne motoorne nõrkus, nagu hemiparees või paraparees, või suurenenud intrakraniaalne rõhk / ajuturse koos nähtude/sümptomitega, nagu: • difuusne ajuturse visualiseeruv uuringul või • deserebraalne või dekortikaalne asend või • VI kraniaalnärvi paralüüs või • papilliödeem või • Cushingi triaad.	
^a	Ameerika Siirdamise ja Rakuravi Ühingu (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) 2019. aasta ICANS-i liigitus.	
^b	Ravi määrab kõige raskem näht, mis ei ole seotud ühegi muu põhjusega.	
^c	Kui patsient on äratav ja võimeline immuunefektorakkudega seotud entsefalopaatia (ICE) hindamiseks, hinnata järgmist: orienteerumine (orienteerub aastas, kuus, linnas, haiglas = 4 punkti); nimetamine (nimetab 3 objekti, nt osutada kellale, pastakale, nõobile = 3 punkti); käskude järgimine (nt „näita mulle kahte sõrme“ või „sulge silmad ja aja keel suust välja“ = 1 punkt); kirjutamine (võime kirjutada tavalist lauset = 1 punkt) ja tähelepanu (loendada 100st 10 kaupa tagasi = 1 punkt). Kui patsient ei ole äratav ja ei suuda ICE hindamist läbi viia (4. astme ICANS) = 0 punkti.	
^d	Ei ole seotud ühegi teise põhjusega.	
^e	Kõik viited deksametasooni manustamisele tähendavad deksametasooni või samaväärseid.	

Muud kõrvaltoimed

Muude kõrvaltoimete ravisoovitused on kokku võetud tabelis 5.

Tabel 5. Soovitused muude kõrvaltoimete raviks

Kõrvaltoime	Aste	Soovitused
Infusiooniga seotud reaktsioonid (IRR)	2. aste	• Lõpetada infusioon ja ravida sümptomeid. • Võib jätkata ravi ülejäänud infusiooniga (kogu infusiooni aeg ei tohi ületada kokku 6 tundi), kui sümptomid vastavad 1. astmele või on algtasemel. • Ravi uuesti alustamisel vt tabel 6.
	3. aste	• Lõpetada infusioon ja ravida sümptomeid.

Kõrvaltoime	Aste	Soovitused
		- Võib jätkata, kui sümptomid vastavad 1. astmele või on algtasemel. - Ravi uuesti alustamisel vt tabel 6. - Lõpetada ravi lõplikult, kui järgmiste infusioonidega 3. astme IRR kordub.
	4. aste	Lõpetada ravi lõplikult ja ravida sümptomeid.
Neuroloogiline kõrvaltoime (välja arvatud ICANS)	2. aste	- Katkestada ravi, kuni sümptomid taanduvad 1. astme või algtasemeni. - Ravi uuesti alustamisel vt tabel 6.
	3. aste	- Katkestada ravi kuni 1. astme või algtasemeni. - Ravi uuesti alustamisel vt tabel 6.
	4. aste	- Kaaluda ravi lõplikult lõpetamist. - Kui ravi ei ole lõplikult lõpetatud, katkestada edasised raviannused kuni 1. astme või algtasemeni ja järgida ravi uuesti alustamiseks tabelit 6.
Infektsioonid	3. aste	- Katkestada ravi aktiivse infektsiooniga patsientidel infektsiooni paranemiseni kuni 1. astmeni või madalamale. - Ravi uuesti alustamisel vt tabel 6.
	4. aste	Kaaluda ravi lõplikult lõpetamist. Kui ravi ei ole lõplikult lõpetatud, jätkata järgnevate raviannuste manustamist kuni 1. astme või algtasemeni ja järgida tabelis 6 toodud soovitusi annustamise uuesti alustamise kohta.
Muud mittehematoloogilised kõrvaltoimed	3. aste	- Katkestada ravi kuni 1. astme või algtasemeni. - Ravi uuesti alustamisel vt tabel 6.
	4. aste	- Kaaluda ravi lõplikult lõpetamist. - Kui ravi ei ole lõplikult lõpetatud, jätkata järgnevate raviannuste manustamist kuni 1. astme või algtasemeni ja järgida tabelis 6 toodud soovitusi annustamise uuesti alustamise kohta.

Kõrvaltoime	Aste	Soovitused
Hematoloogilised kõrvaltoimed	Trombotsüütide arv alla 50 000/µl koos verejooksuga VÕI vähem kui 25 000/µl	- Ravi katkestamine kuni 25 000/µl või rohkem ja verejooksude puudumine. - Ravi uuesti alustamisel vt tabel 6.
	Neutrofiilide absoluutarv alla $1,0 \times 10^9/l$ 2. või kõrgema astme infektsiooniga VÕI vähem kui $0,5 \times 10^9/l$	- Ravi katkestamine, kuni $0,5 \times 10^9/l$ või rohkem ja kui infektsioon taandub 1. astme või vähemani. - Ravi uuesti alustamisel vt tabel 6.
	Febriilne neutropeenia	- Katkestada ravi, kuni neutrofiilide arv on suurem kui $1,0 \times 10^9/l$ ja palavik taandub. - Ravi uuesti alustamisel vt tabel 6.

Annuse muutmine kõrvaltoimete põhjal

LYNOZYFIC'iga seotud toksilisuse raviks võib osutuda vajalikuks annusega viivitada (vt lõik 4.4). Kõrvaltoimete ravi vt tabelitest 3, 4 ja 5. Soovitused ravi LYNZYFIC'iga uuesti alustamiseks pärast kõrvaltoimet on loetletud tabelis 6.

Ravi uuesti alustamisel tuleb annuseid manustada vähemalt 5 päeva pärast eelnevalt manustatud annust. Sissejuhatavaid raviannuseid võib kliinilise hinnangu põhjal korrata. Annused ei tohi ületada tabelis 2 soovitatud annuseid. Manustada eelravi ravimeid vastavalt tabelile 1. Pärast ravi jätkamist, kui manustatud annus on talutav, jätkata soovitatava annustamisskeemi järgmise annusega vastavalt tabelile 2.

Tabel 6. Soovitused ravi uuesti alustamiseks LYNZYFIC'iga pärast kõrvaltoimet

Viimane manustatud annus	Kõrvaltoime ja selle aste	Annus ravi uuesti alustamiseks järgmise ettenähtud annuse ajal ^a	Täiendavad soovitused ravi ^b uuesti alustamiseks
5 mg	1. aste: CRS ja ICANS	Kui viimasest annusest on möödunud ≤ 14 päeva, manustada 25 mg	Manustada eelmise annusega sama infusioonikiirusega
		Kui viimasest annusest on möödunud > 14 päeva, alustada annuse tiitrimise skeemi uuesti alates 5 mg-st	
	2. aste: CRS, IRR või ICANS	Kui viimasest annusest on möödunud ≤ 14 päeva, manustada 25 mg	- Varasema CRS-i või IRR-i esinemise puhul kaaluda ravi jätkamisel infusioonikiiruse vähendamist kuni 50% (kokku mitte rohkem kui 6 tundi). - Varasema CRS-i või ICANS-i esinemise puhul jälgida 24 tunni jooksul
		Kui viimasest annusest on möödunud > 14 päeva, alustada annuse tiitrimise skeemi uuesti alates 5 mg-st	
	3. aste: CRS, IRR või ICANS	Manustada 2,5 mg	Varasema CRS-i või IRR-i esinemise puhul

Viimane manustatud annus	Kõrvaltoime ja selle aste	Annus ravi uuesti alustamiseks järgmise ettenähtud annuse ajal ^a	Täiendavad soovitused ravi ^b uuesti alustamiseks
			vähendada ravi jätkamisel infusioonikiirust kuni 50% (kokku mitte rohkem kui 6 tundi). Suurendada järgnevate infusioonide kiirust, kui see on talutav. Varasema CRS-i või ICANS-i esinemise puhul paigutada haiglaravile 24 tundi
	Korduv 3. aste: CRS, IRR või ICANS	Lõpetada ravi lõplikult	Ei ole kohaldatav
	4. aste: CRS, IRR või ICANS		
	ASAT/ALAT > 5 × ULN, mis on seotud CRS-i 2. või väiksema astmega	Transaminaaside aktiivsuse vähenemisel algtaseme suunas 7 päeva jooksul alates suurenemise algusest manustada 25 mg	2. astme CRS-i puhul kaaluda ravi jätkamisel infusioonikiiruse vähendamist kuni 50% (kokku mitte rohkem kui 6 tundi).
		Kui transaminaaside aktiivsus ei ole 7 päeva jooksul alates suurenemisest algtaseme suunas vähenenud, manustada 2,5 mg	
	Kõik muud kõrvaltoimed tabelis 5	Kui viimasest annusest on möödunud ≤ 14 päeva, manustada 25 mg	Manustada eelmise annusega sama infusioonikiirusega
		Kui viimasest annusest on möödunud > 14 päeva, alustada annuse tiitrimise skeemi uuesti alates 5 mg-st	
25 mg	1. aste: CRS ja ICANS	Kui viimasest annusest on möödunud ≤ 14 päeva, manustada 200 mg	Manustada eelmise annusega sama infusioonikiirusega
		Kui viimasest annusest on möödunud > 14 ja ≤ 28 päeva, alustada uuesti annuse tiitrimise skeemi alates 25 mg-st	
		Kui viimasest annusest on möödunud > 28 päeva, alustada uuesti annuse tiitrimise skeemi alates 5 mg-st	
	2. aste: CRS, IRR või ICANS	Kui viimasest annusest on möödunud	

Viimane manustatud annus	Kõrvaltoime ja selle aste	Annus ravi uuesti alustamiseks järgmise ettenähtud annuse ajal ^a	Täiendavad soovitused ravi ^b uuesti alustamiseks
		≤ 14 päeva, manustada 200 mg Kui viimasest annusest on möödunud > 14 ja ≤ 28 päeva, alustada uuesti annuse tiitrimise skeemi alates 25 mg-st Kui viimasest annusest on möödunud > 28 päeva, alustada uuesti annuse tiitrimise skeemi alates 5 mg-st	- Varasema CRS-i või IRR-i esinemise puhul kaaluda ravi jätkamisel infusioonikiiruse vähendamist kuni 50% (kokku mitte rohkem kui 6 tundi). - Varasema CRS-i või ICANS-i esinemise puhul jälgida 24 tunni jooksul
	3. aste: CRS, IRR või ICANS	Manustada 5 mg	- Varasema CRS-i või IRR-i esinemise puhul vähendada ravi jätkamisel infusioonikiirust kuni 50% (kokku mitte rohkem kui 6 tundi). - Varasema CRS-i või ICANS-i esinemise puhul paigutada haiglaravile 24 tundi
	Korduv 3. aste: CRS, IRR või ICANS	Lõpetada ravi lõplikult	Ei ole kohaldatav
	4. aste: CRS, IRR või ICANS		
	ASAT/ALAT > 5 × ULN, mis on seotud CRS-i 2. või väiksema astmega	Transaminaaside aktiivsuse vähenemisel algtaseme suunas 7 päeva jooksul alates suurenemise algusest manustada 200 mg Kui transaminaaside aktiivsus ei ole 7 päeva jooksul alates suurenemisest algtaseme suunas vähenenud, alustada uuesti annuse tiitrimise skeemi alates 5 mg-st	2. astme CRS-i puhul kaaluda ravi jätkamisel infusioonikiiruse vähendamist kuni 50% (kokku mitte rohkem kui 6 tundi).
	Kõik muud kõrvaltoimed tabelis 5	Kui viimasest annusest on möödunud ≤ 14 päeva, manustada 200 mg	Manustada eelmise annusega sama infusioonikiirusega
		Kui viimasest annusest on möödunud > 14 ja ≤ 28 päeva, alustada uuesti annuse tiitrimise skeemi alates 25 mg-st	
		Kui viimasest annusest on möödunud > 28 päeva, alustada	

Viimane manustatud annus	Kõrvaltoime ja selle aste	Annus ravi uuesti alustamiseks järgmise ettenähtud annuse ajal ^a	Täiendavad soovitused ravi ^b uuesti alustamiseks
		uuesti annuse tiitrimise skeemi alates 5 mg-st	
200 mg	1. aste: CRS ja ICANS	Kui viimasest annusest on möödunud ≤ 49 päeva, manustada 200 mg	Manustada eelmise annusega sama infusioonikiirusega
		Kui viimasest annusest on möödunud > 49 päeva, alustada uuesti annuse tiitrimise skeemi alates 5 mg-st	
	2. aste: CRS, IRR või ICANS	Kui viimasest annusest on möödunud ≤ 49 päeva, manustada 200 mg	- Varasema CRS-i või IRR-i esinemise puhul kaaluda ravi jätkamisel infusioonikiiruse vähendamist kuni 50% (kokku mitte rohkem kui 6 tundi). - Varasema CRS-i või ICANS-i esinemise puhul jälgida 24 tunni jooksul
		Kui viimasest annusest on möödunud > 49 päeva, alustada uuesti annuse tiitrimise skeemi alates 5 mg-st	
	3. aste: CRS, IRR või ICANS	Kui viimasest annusest on möödunud ≤ 49 päeva, manustada 25 mg	- Varasema CRS-i või IRR-i esinemise puhul vähendada ravi jätkamisel infusioonikiirust kuni 50% (kokku mitte rohkem kui 6 tundi). - Varasema CRS-i või ICANS-i esinemise puhul paigutada haiglaravile 24 tundi
		Kui viimasest annusest on möödunud > 49 päeva, alustada uuesti annuse tiitrimise skeemi alates 5 mg-st	
	Korduv 3. aste: CRS, IRR või ICANS	Lõpetada ravi lõplikult	Ei ole kohaldatav
	4. aste: CRS, IRR või ICANS		
	ASAT/ALAT $> 5 \times \text{ULN}$, mis on seotud CRS-i 2. või väiksema astmega	Transaminaaside aktiivsuse vähenemisel 7 päeva jooksul algtaseme suunas manustada 200 mg	2. astme CRS-i puhul kaaluda ravi jätkamisel infusioonikiiruse vähendamist kuni 50% (kokku mitte rohkem kui 6 tundi).
		Kui transaminaaside aktiivsus ei ole 7 päeva jooksul alates suurenemisest algtaseme suunas vähenenud ja viimasest annusest on möödunud ≤ 49 päeva, manustada 25 mg	
		Kui transaminaaside aktiivsus ei ole 7 päeva	

Viimane manustatud annus	Kõrvaltoime ja selle aste	Annus ravi uuesti alustamiseks järgmise ettenähtud annuse ajal ^a	Täiendavad soovitusd ravi ^b uuesti alustamiseks
		jooksul alates suurenemisest algtaseme suunas vähenenud ja viimasest annusest on möödunud > 49 päeva, alustada uuesti annuse tiitrimise skeemi alates 5 mg-st	
	Kõik muud kõrvaltoimed tabelis 5	Kui viimasest annusest on möödunud ≤ 49 päeva, manustada 200 mg Kui viimasest annusest on möödunud > 49 päeva, alustada uuesti annuse tiitrimise skeemi alates 5 mg-st	• Manustada eelmise annusega sama infusioonikiirusega
^a Ravi uuesti alustamisel tuleb annuseid manustada vähemalt 5 päeva pärast eelnevalt manustatud annust. ^b Kui infusioonikiirust vähendati ja raviannus on talutav, võib järgnevate infusioonide infusioonikiirust järk-järgult suurendada (minimaalne kestus on 30 minutit), kui see tundub kliiniliselt sobilik.			

Vahelejäänud annused

Kui annus jääb vahele põhjusel, mis ei sisaldu tabelites 3, 4 ja 5, tuleb annus manustada niipea kui võimalik, vastavalt tabelile 7.

Tabel 7. Soovitusd ravi uuesti alustamiseks LYNZYFIC'iga pärast vahelejäänud annuse manustamist

Viimane manustatud annus	Aeg viimasest manustatud annusest ^a	Tegevus järgmiseks annuseks.
5 mg	≤ 14 päeva	Manustada 25 mg
	> 14 päeva	Alustada uuesti annuse tiitrimise skeemi alates 5 mg-st
25 mg	≤ 14 päeva	Manustada 200 mg
	> 14 päeva ja ≤ 28 päeva	Alustada uuesti annuse tiitrimise skeemi alates 25 mg-st
	> 28 päeva	Alustada uuesti annuse tiitrimise skeemi alates 5 mg-st
200 mg	≤ 49 päeva	Manustada 200 mg
	> 49 päeva	Alustada uuesti annuse tiitrimise skeemi alates 5 mg-st
MÄRKUS: Manustada eelravi ravimeid vastavalt tabelile 1. ^a Patsientidel, kes vajavad rohkem kui 30-päevast annusega viivitamist, kaaluda LYNZYFIC'i kasutamise uuesti alustamise kasu ja riski suhet.		

Eirirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel annuse kohandamist ei soovitata (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge ($\text{CrCL} \geq 60$ kuni < 90 ml/min), mõõduka ($\text{CrCL} \geq 30$ kuni < 60 ml/min) või raske neerukahjustusega ($\text{CrCL} \geq 15$ kuni < 30 ml/min) patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav (üldbilirubiin $> \text{ULN}$ kuni $1,5 \times \text{ULN}$ või ASAT $> \text{ULN}$). LYNOZYFIC'i kasutamist mõõduka (üldbilirubiin $> 1,5$ kuni $3 \times \text{ULN}$, mis tahes ASAT) või raske (üldbilirubiin > 3 kuni $10 \times \text{ULN}$, mis tahes ASAT) maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele ei saa annustamissoovitusi anda (vt lõik 5.2).

Lapsed

Puudub LYNOZYFIC'i asjakohane kasutus lastel hulgmüeloomi raviks.

Manustamisviis

LYNOZYFIC on mõeldud ainult intravenoosseks kasutamiseks.

LYNOZYFIC'i tuleb manustada intravenoosse infusioonina spetsiaalse infusiooniliini kaudu.

Soovitatav on kasutada 0,2- kuni 5-mikromeetrilist polüeetersulfooni (PES) filtrit (vt lõik 6.6).

- LYNOZYFIC'i 1. sissejuhatav raviannus, 2. sissejuhatav raviannus ja esimene ravi täisannus manustatakse 4-tunnise infusioonina. Kui LYNOZYFIC'i esimene ravi täisannus on talutav, võib järgmise ravi täisannuse infusiooniga vähendada 1 tunnini ja seejärel kõigi järgmiste ravi täisannuste puhul 30 minutini.
- Infusioonisoovitusi pärast kõrvaltoimet uuesti alustamisel vt tabelist 6.
- LYNOZYFIC'i ei tohi manustada intravenoosse kiire süsti või boolussüstina.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Tsütokiinide vabanemise sündroom (*cytokine release syndrome, CRS*)

Patsientidel, kes saavad linvoseltamabi, on teatatud CRS-i juhtudest (vt lõik 4.8). CRS on seisund, mis võib olla tõsine või eluohtlik.

CRS-i kliiniliste nähtude ja sümptomite hulka võivad muu hulgas kuuluda pürekia, külmavärinad, hüpotensioon, tahhükardia ja hüpotensioon.

CRS-i riski vähendamiseks tuleb manustada eelravi ravimeid (vt tabel 1) ja alustada ravi LYNOZYFIC'i annuse tiitrimise skeemiga (vt tabel 2).

Kõiki patsiente tuleb infusiooni ajal ja pärast seda jälgida CRS-i nähtude ja sümptomite suhtes. Kõiki patsiente tuleb nõustada, et nad otsiksid kohe arstiabi, kui neil tekivad CRS-i nähud või sümptomid.

Esimese astme LYNOZYFIC'i raviannuse korral tuleb kõiki patsiente juhendada, et nad jääksid pärast infusiooni lõppu koos hooldajaga kvalifitseeritud ravikeskuse vahetusse lähedusse 24 tunniks.

Teise astme raviannuse ja järgnevate annuste korral tuleb kõiki patsiente juhendada, et nad jääksid pärast infusiooni lõppu koos hooldajaga kvalifitseeritud ravikeskuse vahetusse lähedusse 24 tunniks:

- Teise sissejuhatava LYNOZYFIC'i raviannuse puhul, kui patsiendil tekkis esimese sissejuhatava raviannuse korral CRS.
- Järgneva annuse puhul, kui patsiendil tekkis eelmise annuse korral 2. astme CRS.

Patsiendid, kellel tekib mis tahes ajal esmakordselt 3. astme CRS, tuleb pärast järgmise annuse manustamist hospitaliseerida 24 tunniks.

CRS-i esimeste nähtude ilmunisel tuleb hinnata patsiente kohe haiglaravi vajaduse suhtes, ravida vastavalt kehtivatele ravijuhistele ja manustada toetavat ravi; katkestada ravi LYNOZYFIC'iga, kuni CRS laheneb, ja muuta järgmist annust või lõpetada lõplikult LYNOZYFIC'i kasutamine raskusastme põhjal (vt tabel 3).

Infusiooniga seotud reaktsioon (IRR)

IRR võib olla kliiniliselt eristamatu CRS-i ilmingutest. IRR-i puhul tuleb katkestada infusioon või aeglustada infusiooni kiirust või lõpetada lõplikult ravi LYNOZYFIC'iga vastavalt reaktsiooni raskusastmele (vt tabel 5).

Immuunefektorrakudega seotud neurotoksilisuse sündroom (ICANS)

Patsientidel, kes saavad linvoseltamabi, on teatatud ICANS-i juhtudest (vt lõik 4.8).

ICANS-i kliinilisteks nähtudeks ja sümptomiteks võivad muu hulgas olla afaasia, ajuturse, segasusseisund, teadvuse langus, desorientatsioon, entsefalopaatia ja krambihood.

Kõiki patsiente tuleb ravi ajal jälgida ICANS-i nähtude ja sümptomite suhtes.

Esimese sissejuhatava LYNOZYFIC'i raviannuse korral tuleb kõiki patsiente juhendada, et nad jääksid pärast infusiooni lõppu koos hooldajaga kvalifitseeritud ravikeskuse vahetusse lähedusse 24 tunniks.

Teise sissejuhatava raviannuse ja järgnevate annuste korral tuleb kõiki patsiente juhendada, et nad jääksid pärast infusiooni lõppu koos hooldajaga kvalifitseeritud ravikeskuse vahetusse lähedusse 24 tunniks:

- Teise sissejuhatava LYNOZYFIC'i raviannuse puhul, kui patsiendil tekkis esimese sissejuhatava annuse korral ICANS
- Järgneva annuse puhul, kui patsiendil tekkis eelmise annuse korral 2. astme ICANS

Patsiendid, kellel tekib mis tahes ajal esmakordselt 3. astme ICANS, tuleb pärast järgmise annuse manustamist hospitaliseerida 24 tunniks.

ICANS-i esimeste nähtude tekkimisel tuleb patsienti kohe hinnata; rakendada toetavat ravi ja kaaluda edasist ravi vastavalt kehtivatele ravijuhenditele. Tuleb katkestada LYNOZYFIC'i kasutamine, kuni ICANS laheneb, ja muuta järgmist annust või lõpetada LYNOZYFIC'i manustamine lõplikult raskusastme põhjal (vt tabel 4). Patsiente tuleb nõustada, et nad otsiksid arstiabi, kui neil tekivad neuroloogilise toksilisuse nähud või sümptomid.

ICANS-i potentsiaalse esinemise tõttu on LYNOZYFIC'i saavatel patsientidel segasuse ja teadvuse languse tekkimise oht. Patsientidel tuleb soovitada hoiduda autojuhtimisest või raskete või potentsiaalselt ohtlike masinate käsitsemisest 24 tunni jooksul iga sissejuhatava raviannuse manustamise lõpetamisest ja neuroloogiliste sümptomite uue tekkimise korral kuni sümptomite taandumiseni (vt lõik 4.7).

Infektsioonid

Livoseltamabi saavatel patsientidel on teatatud tõsiste, eluohtlike või surmaga lõppevate infektsioonide juhtudest. Ravi ajal LYNOZYFIC'iga on esinenud ka progresseeruvat multifokaalset leukoentsefalopaatiat (PML) (vt lõik 4.8).

Aktiivsete infektsioonidega patsientidel ei tohi ravi alustada. Patsiente tuleb jälgida infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes enne ravi ja ravi ajal LYNOZYFIC'iga ning ravida vastavalt. Kõigile patsientidele on soovitatav profülaktiline ravi vastavalt *Pneumocystis jirovecii* kopsupõletiku (PJP) ning *Herpes simplex*'i ja *Herpes zoster*'i viiruste suhtes raviasutuse kohalike ravijuhendite kohaselt. Profülaktilisi antimikroobseid ja viirusvastaseid aineid, sealhulgas profülaktikat CMV vastu, tuleb manustada vastavalt raviasutuse kohalikele ravijuhenditele. Hooajalise gripi, COVID-19, *Haemophilus influenza* ja *Pneumococcus*'e vaktsiini tuleb manustada kõigile patsientidele vastavalt raviasutuse kohalikele ravijuhenditele.

Tuleb katkestada LYNOZYFIC'i kasutamine või kaaluda LYNOZYFIC'iga ravimise lõplikku lõpetamist infektsiooni raskusastme põhjal (vt tabel 5).

Hüpogammaglobulineemia

Livoseltamabi saavatel patsientidel on teatatud hüpogammaglobulineemiast (vt lõik 4.8).

Enne ravi ja ravi ajal tuleb jälgida immunoglobuliini (Ig) sisaldusi. Kui IgG tase langeb alla 400 mg/dl, võib kaaluda ravi subkutaanse või i.v. immunoglobuliini asendusraviga, ja patsiente tuleb ravida vastavalt raviasutuse kohalikele ravijuhenditele, sealhulgas infektsioonialastele ettevaatusabinõudele ja antimikroobsele profülaktikale.

Neutropeenia

Livoseltamabi saavatel patsientidel on teatatud neutropeenia ja febrilise neutropeenia juhtudest (vt lõik 4.8). Tuleb jälgida vererakkude täielikku arvu algtasemel ja perioodiliselt ravi ajal ning tagada toetav ravi vastavalt kohalikele juhenditele. Neutropeeniaga patsiente tuleb jälgida infektsiooni nähtude suhtes. LYNOZYFIC'i manustamine tuleb katkestada raskusastme alusel (vt tabel 5).

Vaktsiinid

LYNOZYFIC'i kasutamise ajal võib immuunvastus vaktsiinidele väheneda.

Viirusvastaste elusvaktsiinidega immuniseerimise ohutust ravi ajal või ravi järel LYNOZYFIC'iga ei ole uuritud. Viirusvastaste elusvaktsiinidega tohib vaktsineerida vähemalt 4 nädalat enne ravi algust või kui immuunsus on ravi järel taastunud.

Patsiendikaart

Ravi määraja peab patsiendiga arutama LYNOZYFIC'iga saadava ravi riske. Patsientidele tuleb anda patsiendikaart, anda juhised seda alati kaasas kanda ja näidata seda kõigile oma tervishoiutöötajatele. Patsiendikaardil kirjeldatakse CRS-i ja ICANS-i tavalisi nähte ja sümptomeid ning antakse juhised selle kohta, millal patsient peaks viivitamata arstiabi otsima, juhised jälgimise kohta ja ravimi määranud arsti kontaktandmed.

Abiained

See ravimpreparaat sisaldab polüsorbaat 80-t, mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

LYNOZYFIC'i koostoimeid ei ole uuritud.

Tsütokiinide sisalduse ajutine suurenemine võib pärssida CYP450 ensüümi aktiivsust. Suurim ravimite koostoime risk on annuse tiitrimise ajal ja esimese täieliku 200 mg annusega patsientidel, kes saavad samaaegselt CYP450 substraate. Tuleb jälgida nende ravimite toksilisust või kontsentratsioone mis on CYP substraadid ning mille puhul kontsentratsiooni minimaalsed muutused võivad põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid (nt tsüklosporiin, fenütoiin, siroliimus ja varfariin).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / rasestumisvastased vahendid

Enne ravi alustamist LYNOZYFIC'iga tuleb kontrollida rasestumisvõimelisi patsiente raseduse suhtes.

Rasestumisvõimelised patsiendid peavad ravi ajal LYNOZYFIC'iga ja vähemalt 5 kuud pärast viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

LYNOZYFIC'i kasutamise kohta rasedatel saadaolevad andmed puuduvad. Livoseltamabiga ei ole loomade reproduktiiv- ega arengutoksilisuse uuringuid läbi viidud. Linvoseltamab põhjustab T-rakkude aktiveerumist ja tsütokiinide vabanemist; immuunaktivatsioon võib kahjustada raseduse säilimist. Inimese immunoglobuliin G (IgG) läbib teadaolevalt platsentat; seetõttu võib linvoseltamab potentsiaalselt kanduda rasedalt üle arenevasse lootesse. LYNOZYFIC'i ei tohi kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Lähtudes LYNOZYFIC'i toimemehhanismist võib see rasedatele patsientidele manustamisel põhjustada lootele kahju, sealhulgas B-rakkude ja plasmarakkude lümfotsütopeeniat.

Imetamine

Puuduvad andmed linvoseltamabi sisaldumise kohta rinnapiimas, mõju kohta rinnaga toidetavale imikule või mõju kohta piima tekkimisele. On teada, et inimese IgG-d võib eritada rinnapiima. Imetada ei tohi ravi ajal LYNOZYFIC'iga ja vähemalt 5 kuud pärast viimast annust, kuna rinnaga toidetaval lapsel on võimalik risk tõsiste kõrvaltoimete tekkeks.

Fertiilsus

Puuduvad andmed linvoseltamabi toime kohta inimese fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

LYNOZYFIC mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

ICANS-i potentsiaalse esinemise tõttu on LYNOZYFIC'i saavatel patsientidel segasuse ja teadvuse languse tekkimise oht (vt lõik 4.4). Patsiente tuleb juhendada, et nad hoiduksid autojuhtimisest või raskete või potentsiaalselt ohtlike masinate käsitlemisest 24 tunni jooksul pärast iga sissejuhatava raviannuse manustamise lõpetamist ja mis tahes uue neuroloogilise sümptom tekkimisel kuni sümptomite taandumiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid lihaste ja luustiku valu (52%), tsütokiinide vabanemise sündroom (46%), neutropeenia (43%), kõha (42%), kõhulahtisus (39%), aneemia (38%), väsimus (36%), kopsupõletik (32%) ja ülemiste hingamisteede infektsioon (30%).

Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 75%-l LYNOZYFIC'i saanud patsientidest. Kõige sagedasemad tõsised kõrvaltoimed olid tsütokiinide vabanemise sündroom (27%), kopsupõletik (13%), COVID-19 (7%) ja äge neerukahjustus (5%).

LYNOZYFIC'i kasutamise lõplikku lõpetamist kõrvaltoimete tõttu esines 19%-l patsientidest. Ravi lõpetamiseni viinud kõige sagedamad kõrvaltoimed olid COVID-19 kopsupõletik (1,7%), *Pneumocystis jirovecii* kopsupõletik (1,7%) ja *Pseudomonas*'e tekkene sepsis (1,7%).

Kõrvaltoimete tabel

Kirjeldatud ohutuspopulatsioon hõlmab 177 retsidiveerunud või refraktaarse hulgemüeloomiga patsiente, kes said LYNOZYFIC'i soovitatava sissejuhatava raviannusena ja ravi täisannusena (vt lõik 5.1). Kui ei ole teisiti märgitud, põhinevad tabelis 8 toodud kõrvaltoimete esinemissagedused kõigil põhjustel tekkinud kõrvaltoimete esinemissagedustel, mis tuvastati 117 patsiendil, kes said kliinilises uuringus linvoseltamabi mediaanse kestusega 53 nädalat (vahemik 1; 167).

Kliinilise uuringu käigus täheldatud kõrvaltoimed on loetletud allpool MedDRA organsüsteemi klasside klassifikatsiooni ja esinemissageduse järgi. Sageduskategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 8. Kõrvaltoimed, mis esinesid hulgemüeloomiga patsientidel, keda raviti LYNOZYFIC'iga

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sageduskategooriad (kõik astmed)	Mis tahes aste (%)	3. või 4. aste (%)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kopsupõletik ^a	Väga sage	32	21
	COVID-19	Väga sage	17	7
	Ülemiste hingamisteede infektsioon ^b	Väga sage	30	2,6
	Kuseteede infektsioon ^c	Väga sage	19	8
	Sepsis ^d	Sage	8	3,4
	Tsütomegaloviirusinfektsioon ^e	Sage	4,2	2,6
	Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia	Aeg-ajalt	0,9	0
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia	Väga sage	43	42
	Trombotsütopeenia	Väga sage	20	15
	Aneemia	Väga sage	38	31
	Lümfopeenia	Väga sage	12	11
	Febriilne neutropeenia	Sage	7	7
Immuunsüsteemi häired	Tsütokiinide vabanemise sündroom	Väga sage	46	0,9
	Hüpogammaglobulineemia	Väga sage	16	0,9
Ainevahetus- ja toitumishäired	Vähenenud söögiisu	Väga sage	15	0,9

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sageduskatego oriad (kõik astmed)	Mis tahes aste (%)	3. või 4. aste (%)
	Hüperurikeemia	Väga sage	10	1,7
	Hüpfosfateemia	Väga sage	14	0,9
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Väga sage	13	0
Närvisüsteemi häired	Entsefalopaatia (v.a ICANS) ^f	Väga sage	16	3,4
	Lihaste ja luustiku valu	Väga sage	52	3,4
	Valu ^g	Väga sage	22	1,7
	Motoorne düsfunktsioon ^h	Väga sage	18	1,7
	Peavalu ⁱ	Väga sage	23	0,9
	ICANS ^j	Sage	8	2,6
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon	Väga sage	10	4,3
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha	Väga sage	42	0
	Düspnoe	Väga sage	23	0,9
	Ninakinnisus	Väga sage	18	0
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage	39	1,7
	Kõhukinnisus	Väga sage	18	0
	Iiveldus	Väga sage	23	0
	Oksendamine	Väga sage	20	0
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve ^k	Väga sage	19	2,6
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Turse ^l	Väga sage	21	0,9
	Pürektsia	Väga sage	17	0
	Väsimus ^m	Väga sage	36	0
	Külmavärinad	Väga sage	10	0
Uuringud	Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Väga sage	12	0
	Kehakaalu langus	Väga sage	10	0
	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine	Sage	9,4	2,6
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Infusiooniga seotud reaktsioonid ⁿ	Sage	9	1,7
^a Kopsupõletik hõlmab atüüpilist kopsupõletikku, COVID-19 kopsupõletikku, <i>Haemophilus</i> 'e infektsiooni, grippi, metapneumoviiruse infektsiooni, PJP-d, kopsupõletikku,				

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sageduskatego oriad (kõik astmed)	Mis tahes aste (%)	3. või 4. aste (%)
b	tsütomegaloviiruse kopsupõletikku, seeninfektsiooni tekkelist kopsupõletikku, gripipuhust kopsupõletikku ja viiruslikku kopsupõletikku.			
c	Ülemiste hingamisteede infektsioon hõlmab ägedat sinusiiti, bronhiiti, nasofarüingiiti, farüingiiti, hingamisteede infektsiooni, riniiti, rinoviirusinfektsiooni, sinobronhiiti, sinusiiti, ülemiste hingamisteede infektsiooni ja ülemiste hingamisteede viirusinfektsiooni.			
d	Kuseteede infektsioon hõlmab tsüstiiti, <i>Escherichia</i> kuseteede infektsiooni, kuseteede <i>Klebsiella</i> infektsiooni, kuseteede infektsiooni, bakteriaalset kuseteede infektsiooni ja enterokokkide tekkelist kuseteede infektsiooni ja stafülokokkide tekkelist kuseteede infektsiooni.			
e	Sepsis hõlmab sepsist, septilist šokki, <i>Pseudomonas</i> 'e tekkelist sepsist, streptokokkide tekkelist sepsist, <i>Escherichia</i> sepsist ja <i>Haemophilus</i> 'e sepsist.			
f	Tsütomegaloviirusinfektsioon hõlmab tsütomegaloviirusinfektsiooni reaktiveerumist, tsütomegaloviirusinfektsiooni ja tsütomegaloviirusvireemiat ning välistab tsütomegaloviiruse kopsupõletikku.			
g	Entsefalopaatia hõlmab agiteeritust, amneesiat, afaasiat, kognitiivset häiret, segasusseisundit, deliiriumi, teadvuse langust, entsefalopaatiat, mälu halvenemist, vaimse seisundi muutusi, meeleolumuutusi, unisust, toksilist entsefalopaatiat ja välistab ICANS-i.			
h	Valu hõlmab kõrvavalu, küljevalu, kubemevalu, orofarüngeaalset valu, valu ja hambavalu.			
i	Motoorne düsfunktsioon hõlmab düsartriad, düsfooniad, kõnnakuhäireid, lihasspasmi, lihassenõrkust ja treemorit.			
j	Peavalu hõlmab peavalu ja migreeni.			
k	ICANS põhineb hinnatud ICANS-il, millest teatati terminitega ICANS, teadvuse langus, entsefalopaatia ja toksiline entsefalopaatia.			
l	Lööve hõlmab aknesarnast dermatiiti, kontaktdermatiiti, ravimilöövet, erüteemi, löövet, erütematoosset löövet, makulo-papulooosset löövet, sügelevat löövet ja staadermatiiti.			
m	Turse hõlmab näo turset, huulte turset, paikset turset, turset ja perifeerset turset.			
n	Väsimus hõlmab väsimust, letargiat ja halba enesetunnet.			
	Ei hõlma intravenoosse immuunglobuliini asendusravi manustamisega seotud infusiooniga seotud reaktsioone.			

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tsütokiinide vabanemise sündroom

CRS-i esines 46%-l patsientidest, kes said soovitatud annuses LYNOZYFIC'i, 1. astme CRS-i esines 35%-l patsientidest, 2. astet 10%-l ja 3. astet 0,9%-l. 38%-l kõigist patsientidest tekkis pärast 1. sissejuhatavat raviannust CRS; 8%-l kõigist patsientidest tekkis esmane CRS pärast järgmist annust. 17%-l 2. sissejuhatava raviannuse saanud patsientidest tekkis CRS pärast 2. sissejuhatavat raviannust, 10%-l esimese ravi täisannuse saanud patsientidest tekkis CRS pärast LYNOZYFIC'i esimest ravi täisannust ja 3,6%-l teise ravi täisannuse saanud patsientidest tekkis CRS pärast teist ravi täisannust. CRS-i 3. astme juhtumist teatati pärast esimest sissejuhatavat raviannust. Üheksal patsiendil tekkis 2. astme CRS pärast kas 1. või 2. sissejuhatava raviannuse saamist ja kolmel patsiendil 2. astme CRS pärast 2. sissejuhatava raviannuse saamist. Korduvat CRS-i esines 20%-l patsientidest. CRS kadus kõigil patsientidel ja mediaanaeg CRS-i tekkimiseni alates infusiooni lõpust oli 11 (vahemik: -1,1 kuni 184) tundi pärast viimast annust, mediaankestus oli 16 (vahemik: 1 kuni 96) tundi.

CRS-i kliinilised nähud ja sümptomid olid muu hulgas pürekia, külmavärinad, hüpoksia, tahhükardia ja hüpotensioon.

Kliinilises uuringus said 19% patsientidest tosilizumabi ja 11% kortikosteroide CRS-i raviks.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

IRR võib olla kliiniliselt eristamatu CRS-i ilmingutest. Patsientide puhul, keda raviti vastavalt soovitatavale annuse tiitrimise skeemile ja eelravi ravimitega, oli IRR-i esinemissagedus 9%,

sealhulgas 4,3%-l 2. astme IRR ja 1,7%-l 3. astme IRR. Kui tekib IRR-i kahtlus, tuleb patsiente ravida vastavalt tabelis 5 toodud soovitudele.

Immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (ICANS)

ICANS-i esines 8%-l patsientidest, kes said soovitud annustamisskeemiga LYNOZYFIC'i, sealhulgas 3. astme kõrvaltoimeid 2,6%-l patsientidest. Enamikul patsientidest tekkis ICANS pärast 1. sissejuhatavat raviannust (5%). 1,8%-l patsientidest tekkis pärast 2. sissejuhatavat raviannust esmane ICANS ja 0,9%-l patsientidest tekkis ICANS esmakordselt pärast LYNOZYFIC'i järgnevat ravi täisannust. Korduvat ICANS-i esines 0,9%-l patsientidest. ICANS lahenes kõigil patsientidel peale ühe, kes võttis tagasi nõusoleku järelkontrolliks. Mediaanaeg ICANS-i tekkeni oli 1 (vahemik: 1 kuni 4) päev pärast viimast annust, mediaankestus oli 2 (vahemik: 1 kuni 11) päeva. ICANS võib tekkida samaaegselt CRS-iga, esineda pärast CRS-i lahenumist või CRS-i puudumisel. Kõik ICANS-i juhud esinesid patsientidel samaaegselt CRS-i või IRR-i leevenemisega või pärast seda.

Infektsioonid

Tõsiseid infektsioone esines 43%-l patsientidest, kes said soovitud annuses LYNOZYFIC'i, 3. või 4. astme infektsioone esines 36%-l. Infektsioone, mis olid surmavad 30 päeva jooksul pärast viimast annust, esines 4%-l patsientidest. Tõsiseid oportunistlikke infektsioone esines 6%-l patsientidest. LYNOZYFIC'i saanud patsientidel esines kaks progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtu; mõlemad juhtumid lõppesid surmaga.

Neutropeenia

Neutropeeniat (sealhulgas neutrofiilide arvu vähenemist) esines 43%-l patsientidest, kes said LYNOZYFIC'i kliinilises uuringus soovitud annuses, sealhulgas 42%-l 3. kuni 4. astme juhte. Mediaanaeg neutropeenia alguseni oli 73 päeva (vahemik: 0 kuni 421 päeva). 74% neutropeeniaga patsientidest sai ravi G-CSF-iga. Febriilne neutropeenia esines 8%-l patsientidest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ning alustada sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid, ATC-kood: **ei ole veel omistatud**

Toimemehhanism

Linvoseltamab on inimese IgG4-põhine bispetsiifiline antikeha, mis seondub diferentseerumise klastriga 3 (*cluster of differentiation 3*, CD3), T-raku antigeeniga, mis on seotud T-raku retseptorikompleksiga, ja B-raku küpsemise antigeeniga (*B-cell maturation antigen*, BCMA), mida ekspresseeritakse pahaloomuliste hulgemüeloomi B-liini rakkude, samuti hilise staadiumi B-rakkude ja plasmarakkude pinnal. Mõlema linvoseltamabi haru samaaegne seondumine põhjustab sünapsi moodustumist T-rakke ja BCMA-d ekspresseerivate rakkude vahel, mille tulemuseks on T-rakkude aktiveerumine ja polükloonaalse tsütotoksilise T-raku vastuse genereerimine, mille tulemuseks on sihtrakkude, sealhulgas pahaloomuliste hulgemüeloomi B-liini rakkude lüüsi ümbersuunamine. See toime avaldub ilma T-raku retseptori spetsiifilisust arvestamata või sõltuvuseta peamistest

koesobivuskompleksi (*major histocompatibility complex*, MHC) I klassi molekulidest antigeeni esitlevate rakkude pinnal.

Farmakodünaamilised toimed

Tsirkuleerivate tsütokiinide (IL-2, IL-6 ja IFN- γ) sisalduse mööduvat suurenemist täheldati peamiselt astmelise annustamisskeemi ja esimese täieliku 200 mg annuse ajal. Kõrgeimat tsütokiinide sisalduse suurenemist täheldati tavaliselt 4 tundi pärast iga infusiooni ja see taandus tavaliselt enne järgmist annust algtasemele. Järgnevate annuste järel täheldati tsütokiinide piiratud vabanemist (vt lõik 4.4).

Immunogeensus

Uuringus LINKER-MM1 ravi ajal (hinnatud 30 kuu jooksul) oli ravitekkete linvoseltamabivastaste antikehade üldine esinemissagedus linvoseltamabiga ravitud patsientidel 1,0% (2/192). Puuduvad tõendid ravimivastaste antikehade mõju kohta farmakokineetikale või ohutusele, kuid andmeid on veel kasinalt.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Linvoseltamabi efektiivsust hinnati retsidiveerunud või refraktaarse hulgmüeloomiga patsientidel avatud mitmekeskeselises mitmekohordilises I/II faasi uuringus: uuringus LINKER-MM1. Uuring hõlmas patsiente, kes olid varem saanud vähemalt 3 eelnevat ravi, sealhulgas proteasoomi inhibiitori (PI), immunomoduleeriva aine (IMiD) ja anti-CD38 antikehaga.

Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel on teadaolevalt hulgmüeloomi ajukahjustus või meningeaalne haaratus, anamneesis neurodegeneratiivne seisund, kesknärvisüsteemi liikumishäire, esinenud krambihooge 12 kuu jooksul enne uuringusse kaasamist; mis tahes infektsioon, mis nõuab hospitaliseerimist või intravenoosset infektsiooniravi 2 nädala jooksul enne uuringuravimi esmakordset manustamist; ravimata HIV- või HBV-infektsioon; anamneesis allogeensete tüvirakkude siirdamine mis tahes ajal; või autoloogsete tüvirakkude siirdamine 12 nädala jooksul enne uuringuravi algust; plasmarakkleukeemia, primaarne süsteemne kerge ahelaga amüloidoos, Waldenströmi makroglobulineemia, POEMS-i sündroom, ja patsiendid, kellel on Eastern Cooperative Oncology Groupi järgi sooritusvõime skoor (ECOG PS) ≥ 2 . Välja jäeti patsiendid, keda oli ravitud eelnevalt BCMA-le suunatud bispetsiifiliste antikehade, bispetsiifiliste T-rakkude kaasamise ravi ja BCMA CAR T-rakkudega. Patsiendid võisid saada BCMA antikeha-ravimi konjugaati.

Kõik uuringu I ja II faasi patsiendid said LYNOZYFIC'i ühekordsete sissejuhatavate raviannustena 1. nädalal 5 mg ja 2. nädalal 25 mg i.v. infusioonina. Pärast annuse tiitrimise skeemi said patsiendid 200 mg LYNOZYFIC'i üks kord nädalas uuringu I faasi osas 14 nädala jooksul ja uuringu II faasi osas 12 nädala jooksul. Seejärel said patsiendid 200 mg igal teisel nädalal. Vähemalt 24 nädala pärast said II faasi patsiendid, kes saavutasid väga hea osalise ravivastuse (VGPR) või parema, 200 mg LYNOZYFIC'i iga 4 nädala järel. Patsiente raviti kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Uuringus osalevad patsiendid võisid saada totalsilizumabi ja kortikosteroide CRS-i raviks.

Efektiivsuse populatsioon hõlmas uuringu I faasis 12 patsienti ja II faasis 105 patsienti, kes said LYNOZYFIC'i soovitatava annuse.

Mediaanvanus oli 70 (vahemik: 37 kuni 91) aastat, 26% olid 75-aastased ja vanemad; 55% olid mehed ja 45% naised; 71% olid valgenahalised, 17% mustanahalised või afroameeriklased ja 9% olid asiaadid.

Rahvusvahelise hulgmüeloomi staadiumite süsteemi (*International Staging System*, ISS) järgi oli uuringusse sisenemisel I staadium 42%-l, II staadium 35%-l ja III staadium 18%-l. 39%-l patsientidest esines kõrge riskiga tsütogeneetika (del(17p), t(4;14) ja t(14;16)). 16%-l patsientidest olid ekstramedullaarsed plasmatsütoomid ja 21%-l paramedullaarsed plasmatsütoomid. 20%-l patsientidest oli luuüdi plasmarakkude protsent $\geq 60\%$.

Varasemate raviliinide mediaanarv oli 5 (vahemik: 2 kuni 16); 97% patsientidest oli saanud vähemalt 3 eelnevat ravikuuri. 66% patsientidest oli eelnevalt saanud tüvirakkude siirdamist. Kõik patsiendid olid saanud eelnevat ravi proteasoomi inhibiitori, immunomoduleeriva aine ja CD38-vastase monoklonaalse antikehaga. 82% patsientidest olid kolme ravimirühma suhtes refraktaarsed (refraktaarsed proteasoomi inhibiitorile, immunomoduleerivale ainele ja CD38-vastasele monoklonaalsele antikehale). 9% patsientidest oli varem ravitud BCMA antikeha-ravimi konjugaadiga. 85% patsientidest olid olnud viimase raviliini suhtes refraktaarsed.

Efektiivsust hinnati objektiivse ravivastuse määra (*objective response rate*, ORR) alusel, mille määras pimendatud sõltumatu hindamiskomisjon (*independent review committee*, IRC), kasutades rahvusvahelise müeloomi töörühma (IMWG) kriteeriume. Teisesed tulemusnäitajad olid ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR) ja minimaalse jääkhaiguse (*minimal residual disease*, MRD) suhtes negatiivse staatuse määra. Andmed on toodud tabelis 9. Mediaanne (vahemik) järelkontrolli kestus alates ravivastusega osalejate algannusest oli 16 (2,5; 38) kuud.

Uuringu II faasis läks 97% ravivastusega patsientidest pärast vähemalt 12 kuu möödumist üle iga 4 nädala järel manustatava annuseni.

Mediaanaeg täieliku ravivastuse (*complete response*, CR) või parema tulemuseni oli 8 kuud (vahemik: 2 kuni 14 kuud).

Tabel 9. Efektiivsuse tulemused uuringus LINKER-MM1

Efektiivsuse tulemusnäitajad	LYNOZYFIC N = 117
Objektiivse ravivastuse määr (ORR), % (n) (95% CI)	71% (83) (62; 79)
Täielik ravivastus (CR) või parem, % (n) (95% CI)	50% (58) (40; 59)
Rangelt täielik ravivastus (sCR), % (n)	44% (52)
Täielik ravivastus (CR), % (n)	5% (6)
Väga hea osaline ravivastus (VGPR), % (n)	14% (16)
Osaline ravivastus (<i>partial response</i> , PR), % (n)	8% (9)
Ravivastuse kestus (DOR)^a	N = 83
Mediaan, kuud (95% CI)	29 (19; NE)
Aeg esimese ravivastuseni (kuud)	N = 83
Mediaan, kuud (vahemik)	0,95 (0,5; 6)
MRD negatiivsuse määr patsientidel, kellel on saavutatud CR või sCR, % (n) [N = 58]^b (95% CI)	41% (24) (29; 55)
^a DOR on määratletud ajana dokumenteeritud PR-i või CR-i esmasest esinemisest kuni patsiendil sündmuse (dokumenteeringut haiguse progresseerumine või surm mis tahes põhjusel, olenevalt sellest, kumb toimub varem) esinemiseni. ^b MRD negatiivsust määratleti nende patsientide osakaaluna CR-i või sCR-iga patsientidest, kelle analüüs oli MRD-negatiivne. MRD negatiivsust hinnati järgmise põlvkonna sekveneerimisanalüüsiga (ClonoSEQ), mis põhines lävel 10^{-5} , või Euroflow analüüsiga, kasutades läve 10^{-5} . CI = usaldusvahemik; MRD = minimaalne jääkhaigus; NE = ei ole hinnatav	

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama LYNOZYFIC'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta hulгимüeloomi ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Tingimustega müügiluba

Ravimpreparaadil on tingimustega müügiluba. See tähendab, et selle ravimipreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Livoseltamabi farmakokineetikat iseloomustati retsidiveerunud või refraktaarse hulgimüeloomiga patsientidel annusevahemikus 1 mg kuni 800 mg pärast intravenoosset infusiooni. Livoseltamabi C_{max} , C_{trough} ja AUC_{τ} üks kord nädalas ja iga 2 nädala järel annustamise skeemide lõpus ja tasakaalukontsentratsioonil iga 4 nädala järel annustamise skeemiga on esitatud 200 mg annuse korral tabelis 10.

Tabel 10. Livoseltamabi soovitatava annusega mudelipõhiste ekspositsiooniparameetrite geomeetriline keskmine (CV%)

Annustamisperiood	C_{max} (mg/l)	C_{trough} (mg/l)	AUC_{τ^a} (mg/l ööpäevas)
200 mg üks kord nädalas annustamise lõpp (14. nädal)	124 (50,4)	61,8 (123)	592 (74,6)
200 mg iga 2 nädala järel annustamise lõpp (24. nädal)	97,9 (52,7)	30,2 (213)	727 (95,3)
200 mg iga 4. nädala järel annustamise lõpp (48. nädal)	64,8 (45,1)	6,3 (362)	574 (84,6)
^a Täpsustatud annustamisintervalli AUC_{τ} .			

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetilise mudeli põhjal on livoseltamabi jaotumisruumala hinnanguline geomeetriline keskmine (CV%) (V_{dss}) tasakaalukontsentratsioonil 7,05 l (33,6%).

Biotransformatsioon

Livoseltamab metaboliseerub eeldatavasti väikesteks peptiidideks kataboolsete radade abil.

Eritumine

Livoseltamabi eliminatsiooni vahendavad kaks paralleelset protsessi, lineaarne, mitteüllastuv kataboolne protsess ja mittelineaarne, küllastatud, sihtmärgi vahendatud rada.

Populatsiooni farmakokineetilise mudeli põhjal on tabelis 11 esitatud aeg alumise määramispiirini (*lower limit of quantification*, LLOQ) jõudmiseks (0,078 mg/l) pärast viimast 200 mg annust üks kord nädalas, iga 2 nädala järel ja iga 4 nädala järel.

Tabel 11. Livoseltamabi soovitatava annuse eritumine

Annustamisperiood	Aeg LLOQ-ni jõudmiseks (0,078 mg/l) ^a (nädalad)
200 mg üks kord nädalas	20,1 [5,86; 40,3]
200 mg iga 2 nädala järel	18,9 [5,43; 40,3]
200 mg iga 4 nädala järel	15,6 [5,15; 36,4]
^a Väärtused on mediaansed [5. ja 95. protsentiil]	

Eirühmad

Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside tulemused ei näita linvoseltamabi ekspositsiooni kliiniliselt olulisi erinevusi (nt C_{trough} , AUC_{τ}) vanuse (37 kuni 91 aastat; $N = 282$), soo ja rassi [valgenahalised ($N = 205$), asiaadid ($N = 18$) või mustanahalised ($N = 44$)] põhjal.

Neerukahjustus

Lilvoseltamabi vormikohaseid uuringuid neerukahjustusega patsientidel ei ole läbi viidud.

Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside tulemused ei näita kliiniliselt olulisi erinevusi linvoseltamabi ekspositsioonis normaalse neerufunktsiooniga ($N = 78$; $CrCL \geq 90$ ml/min) ja kerge ($N = 116$; $CrCL \geq 60$ kuni < 90 ml/min), mõõduka ($N = 76$; $CrCL \geq 30$ kuni < 60 ml/min) ja raske ($N = 11$; $CrCL \geq 15$ kuni < 30 ml/min) neerukahjustusega patsientide vahel.

Maksakahjustus

Lilvoseltamabi vormikohaseid uuringuid maksakahjustusega patsientidel ei ole läbi viidud.

Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside tulemused ei näita kliiniliselt olulisi erinevusi linvoseltamabi ekspositsioonis normaalse ($N = 255$) ja kerge maksafunktsiooniga patsientide vahel ($N = 27$; üldbilirubiin $> ULN$ kuni $1,5 \times ULN$ või ASAT $> ULN$). Mõõduka (üldbilirubiin $> 1,5$ kuni $3 \times ULN$, mis tahes ASAT) ja raske (üldbilirubiin > 3 kuni $10 \times ULN$, mis tahes ASAT) maksakahjustuse mõju linvoseltamabi farmakokineetikale ei ole teada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Lilvoseltamabiga ei ole kantserogeensuse ega genotoksilisuse uuringuid läbi viidud.

Spetsiifilisi uuringuid linvoseltamabi võimalike toimete hindamiseks fertiilsusele ei ole läbi viidud.

Arengutoksilisuse uuringuid loomadel ei ole linvoseltamabiga läbi viidud. Inimese IgG läbib teadaolevalt platsenta; seetõttu võib linvoseltamab potentsiaalselt üle kanduda emalt arenevale lootele. Lähtudes oma toimemehhanismist, võib linvoseltamab põhjustada lootel B-rakkude ja plasmarakkude lümfotsütopeeniat, mis võib olla kahjulik lootele, ning mõõduvat CRS-i, mis võib olla kahjulik raseduse säilitamisele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Sahharoos
Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

30 kuud

Infusioonilahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 8 tunni jooksul temperatuuril 20 °C kuni 25 °C ja 48 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C valguse eest kaitstult.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C valguse eest kaitstult, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C.

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 mg infusioonilahuse kontsentraat

2,5 ml kontsentraati 5 ml läbipaistvast I tüüpi klaasist viaalis, millel on kaetud hall klorobutüülist punnkork ja valge eemaldatava kattega 20 mm alumiiniumist ümbris.

Pakendis on üks viaal.

200 mg infusioonilahuse kontsentraat

10 ml kontsentraati 20 ml läbipaistvast I tüüpi klaasist viaalis, millel on kaetud hall klorobutüülist punnkork ja valge eemaldatava kattega 20 mm alumiiniumist ümbris.

Pakendis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Juhised lahjendamiseks

Kasutage LYNOZYFIC'i ettevalmistamiseks aseptilisi võtteid. Iga viaal on ette nähtud ainult ühe annuse manustamiseks. Viaali jäänud kasutamata ravim tuleb hävitada.

Ärge loksutage viaali.

Enne manustamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida tahkete osakeste puudumise ja värvimuutuste suhtes. LYNOZYFIC on selge kuni kergelt pärleandav, värvitu kuni kahvatukollane praktiliselt ilma tahkete nähtavate osakesteta vedelik. Hävitage viaal, kui lahus on hägune, värvi muutnud või sisaldab tahkeid osakesi.

Tõmmake soovitud annus LYNOZYFIC'i viaalist välja vastavalt tabelile 12 ja viige 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega intravenoosse infusiooni kotti. LYNOZYFIC sobib ilma dietüülheksüülfalaadita (DEHP-vaba) polüvinüülkloriidist (PVC), polüolefiinist (PO) või etüülvinüülatsetaadist (EVA) infusioonikottidega. Segage lahjendatud lahust ettevaatlikult ümber pöörates. Ärge loksutage lahust.

Tabel 12. LYNOZYFIC'i mahud infusioonikotti lisamiseks

LYNOZYFIC'i annus (mg)	LYNOZYFIC'i kogus viaali kohta (mg)	Viaali kontsentratsioon (mg/ml)	Vajalike viaalide arv	LYNOZYFIC'i kogumaht annuse ettevalmistamiseks (ml)	Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus, USP infusiooni koti (PVC või PO) maht (ml)
5	5	2	1	2,5	50 või 100
25	5	2	5	12,5	50 või 100
200	200	20	1	10	50 või 100
Muudetud annus kõrvaltoime tõttu ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a Muudetud annuse kasutamise juhised leiate tabelitest 3, 4 ja 5.					

Infusioonilahuse säilitustingimusi vt lõik 6.3.

Pärast LYNOZYFIC'i lahjendamist vastavalt juhistele manustage seda järgmiselt:

- Ühendage ettevalmistatud LYNOZYFIC'i valmislahusega i.v. infusioonikott, PVC-st, polüetüleeniga (PE) vooderdatud PVC-st või polüuretaanist (PU) valmistatud i.v. voolikuga. Soovitav on kasutada 0,2...5-mikromeetrilist polüetersulfoonist (PES) filtrit.
- Täitke i.v. voolik lõpuni LYNOZYFIC'iga.
- Ärge segage LYNOZYFIC'i teiste ravimitega ega manustage samaaegselt teisi ravimeid sama intravenoosse liini kaudu.
- Pärast LYNOZYFIC'i infusiooni lõppu loputage infusiooniliini piisava koguse steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et tagada kogu infusioonikoti sisu manustamine.
- Kogu infusiooniaeg peab sisaldama ka infusiooniliini loputamist.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. aprill 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Regeneron Pharmaceuticals Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Iirimaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9, mille kohaselt peab müügiloa hoidja esitama ohutusaruanded iga 6 kuu järel.

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus turustatakse LYNOZYFIC'i, on kõigile patsientidele/hooldajatele, kes eeldatavasti kasutavad LYNOZYFIC'i, juurdepääs patsiendikaardile / varustatakse patsiendikaardiga, millel teavitatakse ja selgitatakse patsientidele tsütokiinide vabanemise sündroomi (CRS) ja immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomiga (ICANS) seotud riske. Patsiendikaardil on ka hoiatusteade patsienti ravivatele tervishoiutöötajatele, et patsient kasutab LYNOZYFIC'i, mis võib põhjustada CRS-i või ICANS-i.

Patsiendikaardil peavad olema järgmised põhisõnumid:

- CRS-i ja ICANS-i peamiste nähtude ja sümptomite kirjeldus
- Kirjeldus selle kohta, millal kiiresti tervishoiuteenuse osutaja poole pöörduda või erakorralist abi otsida, kui peaksid tekkima CRS-i või ICANS-i nähud ja sümptomid
- Meeldetuletus, et esimese astme LYNOZYFIC'i annuse manustamise puhul tuleb kõiki patsiente juhendada jääma pärast infusiooni lõppu koos hooldajaga 24 tunniks kvalifitseeritud ravikeskuse vahetusse lähedusse.
- Meeldetuletus, et teise sissejuhatava või mis tahes järgneva LYNOZYFIC'i annuse manustamise puhul teavitab arst patsienti, kas ta peab vajalikuks, et patsient jääks pärast infusiooni lõppu koos hooldajaga 24 tunniks kvalifitseeritud ravikeskuse vahetusse lähedusse.
- Ravi määranud arsti kontaktandmed

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ning vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Ravivastuse kestuse ja pikaajalise ohutuse edasiseks iseloomustamiseks hulгимüeloomiga uuringus osalejatel, kes on saanud vähemalt 3 eelnevat ravi, sealhulgas proteasoomi inhibiitori, immunomoduleeriva aine ja anti-CD38 antikehaga, esitab müügiloa hoidja RRMM-iga osalejatel läbiviidava II/II faasi linvoseltamabi monoterapia avatud esimese inimuuringu R5458-ONC-1826 lõpparuande.	Jaanuar 2027
Linvoseltamabi efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks kasutamisel monoterapijana retsidi veerunud ja refraktaarse hulгимüeloomiga täiskasvanud patsientide ravis, kes on saanud vähemalt 3 eelnevat ravi, sealhulgas proteasoomi inhibiitori, immunomoduleeriva aine ja anti-CD38 monoklonaalse antikehaga, ja kelle haigus on viimase ravi ajal progresseerunud, esitab müügiloa hoidja III faasi randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud avatud uuringu R5458-ONC-2245 tulemused, mis viiakse läbi linvoseltamabi monoterapia efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks võrreldes elotuzumabi, pomalidomiidi ja deksametasooniga (EPd) RRMM-iga osalejatel, kes on saanud 1 kuni 4 eelnevat ravikuuri, sealhulgas proteasoomi inhibiitori ja lenalidomiidiga.	Juuni 2027

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

LYNOZYFIC 5 mg infusioonilahuse kontsentraat
linvoseltamab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 5 mg linvoseltamabi 2,5 ml-s (2 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos, polüsorbaat 80, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
5 mg/2,5 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks manustamiseks
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosseks infusiooniks pärast lahjendamist
Viaali mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1917/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

LYNOZYFIC 5 mg infusioonilahuse kontsentraat
linvoseltamab
i.v. pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 mg/2,5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

LYNOZYFIC 200 mg infusioonilahuse kontsentraat
linvoseltamab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 200 mg linvoseltamabi 10 ml-s (20 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos, polüsorbaat 80, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
200 mg/10 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks manustamiseks
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenosseks infusiooniks pärast lahjendamist
Viaali mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1917/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

LYNOZYFIC 200 mg infusioonilahuse kontsentraat
linvoseltamab
i.v. pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

200 mg/10 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

LYNOZYFIC 5 mg infusioonilahuse kontsentraat LYNOZYFIC 200 mg infusioonilahuse kontsentraat linvoseltamab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on LYNOZYFIC ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne LYNOZYFIC'i saamist
3. Kuidas LYNOZYFIC'i manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas LYNOZYFIC'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on LYNOZYFIC ja milleks seda kasutatakse

LYNOZYFIC on vähiravim, mis sisaldab toimeainet linvoseltamab.

Linvoseltamabi kasutatakse täiskasvanutel luuüdi vähivormi, hulgemüeloomi, raviks. Linvoseltamabi kasutatakse ainsa ravimina patsientidel, kes on saanud vähemalt kolme vähivastast ravi, sealhulgas immunomodulaatori, proteasoomi inhibiitori ja anti-CD38 antikehaga, ning kelle vähk on pärast viimast ravi halvenenud.

LYNOZYFIC'is sisalduv toimeaine linvoseltamab on bispetsiifiline monoklonaalne antikeha. See on teatud tüüpi valk, mis on loodud ära tundma ja kinnituma kahele konkreetsele sihtmärgile organismis: B-rakkude küpsemise antigeen (BCMA) hulgemüeloomi vähirakkude pinnal ja CD3 T-rakkude (immuunsüsteemi rakud) pinnal. Nendele sihtvalkudele kinnitudes viib linvoseltamab vähirakud T-rakkudega kokku. See aktiveerib T-rakke, mis seejärel tapavad hulgemüeloomi vähirakke.

2. Mida on vaja teada enne LYNOZYFIC'i saamist

LYNOZYFIC'i ei tohi teile manustada

- kui olete linvoseltamabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te ei ole kindel, kas olete allergiline, pidage enne LYNOZYFIC'i saamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne LYNOZYFIC'i saamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega

- kui teil on viimase 12 kuu jooksul olnud krampihoog, sest LYNOZYFIC võib põhjustada neuroloogilisi kõrvaltoimeid.

Analüüsid ja kontrollimised

Enne LYNOZYFIC'i manustamist

- Arst kontrollib teie verd infektsiooninähtude suhtes. Kui teil on infektsioon, ravitakse seda enne ravi alustamist LYNOZYFIC'iga.
- Teie arst kontrollib ka, kas olete rase või imetate last. (vt „Rasedus ja imetamine“ lõigus 2)

Ravi ajal LYNOZYFIC'iga

jälgib teie arst teid kõrvaltoimete suhtes. Teie arst kontrollib regulaarselt teie vererakkude arvu, sest vererakkude ja muude verekomponentide arv võib väheneda.

Jälgige end tõsiste kõrvaltoimete suhtes

- Ravi LYNOZYFIC'iga võib põhjustada tsütokiinide vabanemise sündroomi (CRS). CRS on immuunreaktsioon, mis võib olla tõsine või eluohtlik. Otsige kohe arstiabi, kui teil tekivad CRS-i sümptomid, sealhulgas palavik, külmavärinad, hingamisraskused, kiire südametegevus või pearinglus või uimasus.
- Ravi LYNOZYFIC'iga võib põhjustada tõsist immuunreaktsiooni, mida nimetatakse immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomiks (ICANS). Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui teil tekivad ICANS-i sümptomid nagu raskused rääkimisel, kirjutamisel või asjadest arusaamisel, mõtlemisraskused, vähenenud tähelepanu või teadlikkus, orientatsioonihäired või krambihood.

Kuna LYNOZYFIC võib põhjustada ICANS-i, ei tohi te juhtida sõidukit ega käsitseda raskeid masinaid 24 tunni jooksul pärast LYNOZYFIC'i esimese ja teise annuse saamist või kui teil esineb ravi ajal LYNOZYFIC'iga selliseid sümptomeid nagu väsimus, pearinglus või segasus.

- Ravi LYNOZYFIC'iga võib põhjustada tõsiseid, eluohtlikke või surmaga lõppeda võivaid infektsioone, sealhulgas harva esinevat, kuid rasket ajuinfektsiooni, mida nimetatakse progresseeruvaks multifokaalseks leukoentsefalopaatiaks (PML). Võtke oma arstiga viivitamata ühendust, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, nagu palavik, külmavärinad, värinad, väsimus, kõha, õhupuudus, kiire hingamine, kiire pulss, kohmakus, nõrkus, kõndimisraskused, nägemishäired, mälukaotus, või mõtlemis- või kõnelemisraskused.
- Ravi LYNOZYFIC'iga võib põhjustada hüpogammaglobulineemiat ehk seisundit, mille korral organism ei tooda piisavalt immunoglobuliine (ehk antikehi), mis on olulised infektsioonidega võitlemiseks.
- Ravi LYNOZYFIC'iga võib põhjustada neutropeeniat (teatud tüüpi valgeliblede, neutrofiilide madalat taset), mis võib suurendada infektsiooniriski, ning febrilset neutropeeniat (neutrofiilide vähesus koos palavikuga).

Öelge kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib ravi ajal LYNOZYFIC'iga mõni ülalnimetatud kõrvaltoimetest – vt lisateavet lõigus 4 „Tõsised kõrvaltoimed“. Teile antakse ka patsiendikaart, mis sisaldab teavet LYNOZYFIC'iga seotud kõrvaltoimete CRS-i ja ICANS-i ning nende äratundmise kohta. Peaksite oma patsiendikaarti alati kaasas kandma ja näitama seda kõigile tervishoiutöötajatele, kes teid ravivad.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke LYNOZYFIC'i lastele ega alla 18-aastastele noorukitele. Seda seetõttu, et selles vanuserühmas ei ole LYNOZYFIC'i uuritud.

Muud ravimid ja LYNOZYFIC

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See hõlmab ka ilma retseptita müüdavaid ja taimseid ravimeid.

Enne LYNOZYFIC'i saamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui teile on hiljuti tehtud või on kavas teha vaktsineerimine.

Te võite saada elusvaktsiine rohkem kui neli nädalat enne LYNOZYFIC'i esimese annuse manustamist ning kuude jooksul pärast LYNOZYFIC'iga ravi lõpetamist. Teie arst kontrollib, kas te võite pärast ravi lõpetamist elusvaktsiini saada.

Rasedus ja imetamine

Ei ole teada, kas LYNOZYFIC mõjutab sündimata last või eritub rinnapiima. Enne LYNOZYFIC'i saamist rääkige oma arstile või meditsiiniõele, kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete raseduda. Teie arst võib enne LYNOZYFIC-i manustamist teha teile ka rasedustesti.

Rasestumisvastased vahendid

Kui olete rasestumisvõimeline, peate ravi ajal ja vähemalt 5 kuu jooksul pärast ravi LYNOZYFIC'iga lõpetamist kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

LYNOZYFIC'i ei soovitata kasutada raseduse ajal ja naistel, kes võivad raseduda ega kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Ravim võib sündimata last kahjustada, kui seda raseduse ajal kasutada. Kui rasedute selle ravimi kasutamise ajal, rääkige sellest kohe oma arstile või meditsiiniõele.

Imetamine

Te ei tohi imetada ravi ajal ja vähemalt 5 kuud pärast viimast ravi LYNOZYFIC'iga. Seda seetõttu, et ei ole teada, kas LYNOZYFIC eritub rinnapiima ja võib last mõjutada.

Autojuhtimine ja tööriistade või masinatega töötamine

LYNOZYFIC mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ärge juhtige autot, kasutage tööriistu ega raskeid masinaid ega tegelge asjadega, mis võivad olla teile ohtlikud:

- 24 tunni jooksul pärast LYNOZYFIC'i esimese ja teise annuse saamist või
- kui teil tekivad uued sümptomid nagu pearinglus või segasustunne mis tahes hetkel LYNOZYFIC'iga ravimise ajal (vt Võimalikud kõrvaltoimed“ lõigus 2) või
- kui arst seda ei soovita.

LYNOZYFIC sisaldab polüsorbaat 80-t

Linvoseltamabi 5 mg viaal sisaldab 2,5 mg polüsorbaat 80-t ühes 2,5 ml viaalis, mis vastab kontsentratsioonile 1 mg/ml.

Linvoseltamabi 200 mg viaal sisaldab 10 mg polüsorbaat 80-t ühes 10 ml viaalis, mis vastab kontsentratsioonile 1 mg/ml.

Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teatage oma arstile, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas LYNOZYFIC'i manustatakse

LYNOZYFIC'i manustatakse teile hulgimüeloomi ravis kogenud arsti järelevalve all. Järgige oma arsti poolt teile selgitatud raviplaani. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Kui LYNOZYFIC'i manustatakse

Seda ravimit manustatakse algul väiksemates annustes, mida nimetatakse sissejuhatavateks raviannusteks, enne kui antakse ravi täisannustena.

- 1. nädala 1. päeval antakse teile 1. sissejuhatav raviannus 5 mg
- 2. nädala 1. päeval antakse teile 2. sissejuhatav raviannus 25 mg
- 3. nädala 1. päeval saate esimese ravi täisannuse

Seejärel saate 200 mg ravi täisannuseid:

- üks kord nädalas kokku 10 annust (4. kuni 13. nädal)
- ja seejärel iga 2 nädala järel (14. kuni 24. nädal)

Kui saate LYNOZYFIC'i kasutamisest jätkuvalt kasu pärast vähemalt 17 raviannuse manustamist, otsustab teie arst, kas saate ravi täisannuseid:

- iga 2 nädala järel või
- iga 4 nädala järel (kui teie ravivastus on väga hea)

Teie arst võib jätkata ravi nii kaua, kuni teil on ravivastus LYNOZYFIC'ile või kuni kõrvaltoimed ei ole liiga rasked. Teie arst võib muuta LYNOZYFIC'i annust või manustamisaega, kui teil on teatud kõrvaltoimed.

Kuidas LYNOZYFIC'i manustatakse ja jälgimine

LYNOZYFIC'i manustatakse veeni tilgutiga (intravenoosse infusioonina). Teie arst kohandab infusiooniks vajalikku aega sõltuvalt sellest, kuidas te ravile reageerite.

- 1. sissejuhatava raviannuse, 2. sissejuhatava raviannuse ja esimese ravi täisannuse manustamine toimub 4 tunni jooksul.
- Teid tuleb jälgida võimalike kõrvaltoimete suhtes manustamise ajal ja 24 tunni jooksul pärast esimest infusiooni.
 - Selle eesmärk on jälgida võimalikke nähte või sümptomeid, mis on seotud CRS-iga, infusiooniga seotud reaktsioonidega (IRR) või ICANS-iga (vt „Jälgige end tõsiste kõrvaltoimete suhtes“ lõigus 2).
- Kui teil on olnud CRS, ICANS või mõni muu mõõdukas või raske kõrvaltoime pärast esimest annust, tuleb teid jälgida 24 tundi pärast teist annust.
- Peate korraldama jäämise 24-tunnise jälgimisperioodi jooksul koos hooldajaga selle asukoha lähedale, kus te ravi saate.
- Kui teil ei ole pärast sissejuhatavaid raviannuseid ja esimest ravi täisannust kõrvaltoimeid, võib teie arst manustada järgmise infusiooni 1 tunni jooksul. Kui see on talutav, võib teie arst teile manustada teisi infusioone 30 minuti jooksul.

Muud ravimid, mida manustatakse enne ravi LYNOZYFIC'iga

Teile antakse enne LYNOZYFIC'i esimest nelja annust muid ravimeid. Need aitavad vähendada kõrvaltoimete, näiteks tsütokiinide vabanemise sündroomi või infusiooniga seotud reaktsioonide tekkimise võimalust. Nende hulka võivad kuuluda ravimid, mis vähendavad järgmisi riske:

- allergiline reaktsioon (antihistamiinid)
- põletik (kortikosteroidid)
- palavik (nt paratsetamool)

Teile antakse neid ravimeid tõenäoliselt ka LYNOZYFIC'i edasiste annuste eel, et vähendada infektsiooni tekkimise võimalust ja/või lähtudes kõigist tekkinud kõrvaltoimetest.

Teile antakse tõenäoliselt ka täiendavaid ravimeid, et vähendada infektsioonide tekkeriski ja/või mis põhinevad teie võimalikel kõrvaltoimetel või teie anamneesil.

Kui teile manustatakse LYNOZYFIC'i rohkem, kui ette nähtud

Seda ravimit manustab teie arst või meditsiiniõde ning on ebatõenäoline, et te saate liiga palju. Kui teile manustatakse liiga palju (üleannustamine), kontrollib arst teid kõrvaltoimete suhtes.

Kui te unustate oma visiidi LYNOZYFIC'i saamiseks

On väga oluline minna kõigile oma visiitidele. Kui jätate visiidi vahele, leppige uus aeg kokku niipea kui võimalik.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõdega.

Kui te lõpetate LYNOZYFIC'i saamise

Ärge lõpetage ravi LYNOZYFIC'iga oma arstiga nõu pidamata. Seda põhjusel, et ravi lõpetamisel võib teie seisund halveneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Pöörduge kohe arsti poole, kui teil tekib mõni järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest, mis võivad olla rasked ja harvadel juhtudel lõppeda surmaga, kui neid õigesti ja õigel ajal ei ravita.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- tsütokiinide vabanemise sündroom, mis võib hõlmata palavikku, pearinglust või uimasust, külmavärinaid, hingamisraskusi või kiiret südametegevust
- kopsuinfektsioon (kopsupõletik) sümptomitega nagu köha, palavik, hingamisraskused või valu rinnus
- COVID-19 infektsioon sümptomitega nagu palavik, külmavärinad, köha, hingamisraskused, kurguvalu, väsimus või uus lõhna- või maitsetundlikkuse kadu
- kuseteede infektsioon sümptomitega nagu palavik, külmavärinad, valu või põletustunne urineerimise ajal, suurenenud urineerimistung või seljavalu
- madal antikehade ehk immunoglobuliinide sisaldus veres (hüpogammaglobulineemia), mis võib suurendada infektsioonide tekkimise tõenäosust
- üht tüüpi vere valgeliblede madal sisaldus (neutropeenia), mis võib suurendada infektsiooniriski – näha vereanalüüsides

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Infusiooniga seotud reaktsioonid, mis võivad hõlmata palavikku, pearinglust või uimasust, külmavärinaid, hingamisraskusi või kiiret pulssi
- Tõsise immuunreaktsiooni tunnused, mida nimetatakse immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomiks – mõned selle nähud on järgmised:
 - raskused rääkimisel, kirjutamisel või asjadest arusaamisel
 - segasus, tähelepanelikkuse või teadlikkuse vähenemine
 - orientatsioonihäire
 - krambihood
- madal teatud tüüpi vere valgeliblede arv koos palavikuga (febriilne neutropeenia)
- tõsine infektsioon kogu kehas (sepsis)
- CMV-infektsioon (võib põhjustada tõsiseid vere- ja koeinfektsioone)

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML). PML-i sümptomiteks võivad olla kohmakus, nõrkus, kõndimisraskused, nägemishäired, mälukaotus või kõnelemis- või mõtlemisraskused.

Öelge kohe oma arstile, kui märkate ükskõik millist eespool loetletud tõsist kõrvaltoimet.

Muud kõrvaltoimed

Muud kõrvaltoimed on loetletud allpool. Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib mõni neist kõrvaltoimetest.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- nina-, ninaneelu- või kõrinakkus (ülemiste hingamisteede infektsioon)
- trombotsüütide madal sisaldus (trombotsütopeenia), mis võib suurendada verevalumite või verejooksude tekke tõenäosust
- vere punaliblede madal sisaldus (aneemia)
- vere valgeliblede väike arv (lümfopeenia)
- vähenenud söögiisu
- suurenenud kusiha sisaldus veres
- madal fosfaatide sisaldus (hüpfosfateemia)
- unehäired (unetus)
- ajufunktsiooni muutus (entsefalopaatia)
- valu või lihasvalu
- valu
- lihasnõrkus või muutused lihaste liikumises
- peavalu
- kõrge vererõhk (hüpertensioon)
- köha
- õhupuudus (düspnoe)
- ninakinnisus
- kõhulahtisus
- kõhukinnisus
- iiveldus
- oksendamine
- lööve
- käte, pahklude või jalgade turse (ödeem)
- palavik
- tugev väsimus (kurnatus)
- külmavärinad
- kreatiniini kõrge sisaldus veres
- kaalulangus

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- maksaensüümide transaminaaside aktiivsuse suurenemine veres

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas LYNOZYFIC'i säilitada

Teie arst säilitab LYNOZYFIC'i haiglas või kliinikus.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Avamata viaal

- Hoida külmkapis (temperatuuril 2 °C kuni 8 °C).
- Mitte lasta külmuda.
- Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Infusioonilahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 8 tunni jooksul temperatuuril 20 °C kuni 25 °C ja 48 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C valguse eest kaitstult. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C valguse eest kaitstult, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Teie arst hävitab nõuetekohaselt kõik ravimid, mida ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Toimeaine on linvoseltamab.

- Üks viaal sisaldab 5 mg linvoseltamabi 2,5 ml-s (2 mg/ml).
- Üks viaal sisaldab 200 mg linvoseltamabi 10 ml-s (20 mg/ml).

Teised koostisosad on histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos, polüsorbaat 80 ja süstevesi (vt „LYNOZYFIC sisaldab polüsorbaat 80-t“ lõigus 2)

Kuidas LYNOZYFIC välja näeb ja pakendi sisu

Infusioonilahuse kontsentraat LYNOZYFIC on saadaval selge kuni kergelt pärlendav värvitu kuni kahvatukollase praktiliselt ilma nähtavate tahkete osakesteta vedelik klaasviaalis.

LYNOZYFIC on saadaval kahes tugevuses (5 mg ja 200 mg). Igas LYNOZYFIC'i pakendis on üks viaal.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien
Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 0800 89383

Lietuva
Regeneron Ireland DAC
Tel: 8 800 33598

България

Regeneron Ireland DAC
Тел.: 008002100419

Česká republika

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 050 148

Danmark

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 80 20 03 57

Deutschland

Regeneron GmbH
Tel.: 0800 330 4267

Eesti

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 004 4845

Ελλάδα

Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 00800 44146336

España

Regeneron Spain S.L.U.
Tel: 900031311

France

Regeneron France SAS
Tél: 080 554 3951

Hrvatska

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 787 074

Ireland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 01800800920

Ísland

Regeneron Ireland DAC
Sími: 800 4431

Italia

Regeneron Italy S.r.l.
Tel: 800180052

Κύπρος

Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 800 925 47

Latvija

Regeneron Ireland DAC
Tel: 8000 5874

Luxembourg/Luxemburg

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 8007-9000

Magyarország

Regeneron Ireland DAC
Tel.: 06-809-93029

Malta

Regeneron Ireland DAC
Tel: 80065169

Nederland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 020 0943

Norge

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 8003 15 33

Österreich

Regeneron Ireland DAC
Tel: 01206094094

Polska

Regeneron Ireland DAC
Tel.: 800 080 691

Portugal

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800783394

România

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 400670

Slovenija

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 83155

Slovenská republika

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 123 255

Suomi/Finland

Regeneron Ireland DAC
Puh/Tel: 0800 772223

Sverige

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0201 604786

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Arvesse tuleb võtta vähivastaste ravimite nõuetekohase käitlemise ja kõrvaldamise protseduure.

Juhised lahjendamiseks

Kasutage LYNOZYFIC'i ettevalmistamiseks aseptilisi võtteid. Iga viaal on ette nähtud ainult ühe annuse manustamiseks. Viaali jäänud kasutamata ravim tuleb hävitada.

Ärge loksutage viaali.

Enne manustamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida tahkete osakeste puudumise ja värvimuutuste suhtes. LYNOZYFIC on selge kuni kergelt pärleandav, värvitu kuni kahvatukollane praktiliselt ilma tahkete nähtavate osakesteta vedelik. Hävitage viaal ära, kui lahus on hägune, värvi muutnud või sisaldab tahkeid osakesi.

Tõmmake soovitud annus LYNOZYFIC'i viaalist välja vastavalt tabelile 1 ja viige see 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega intravenoosse infusioonikotti. LYNOZYFIC sobib ilma dietüülheksüülfalaadita (DEHP-vaba) polüvinüülkloriidist (PVC), polüolefiinist (PO) või etüülvinüülatsetaadist (EVA) infusioonikottidega. Segage lahjendatud lahust ettevaatlikult ümber pöörates. Ärge loksutage lahust.

Tabel 1. LYNOZYFIC'i mahud infusioonikotti lisamiseks

LYNOZYFIC'i annus (mg)	LYNOZYFIC'i kogus viaali kohta (mg)	Viaali kontsentratsioon (mg/ml)	Vajalike viaalide arv	LYNOZYFIC'i kogumaht annuse ettevalmistamiseks (ml)	Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus, USP infusiooni koti (PVC või PO) maht (ml)
5	5	2	1	2,5	50 või 100
25	5	2	5	12,5	50 või 100
200	200	20	1	10	50 või 100
Muudetud annus kõrvaltoime tõttu ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a Muudetud annuse kasutamise juhised leiate ravimi omaduste kokkuvõtte tabelist 3, tabelist 4 ja tabelist 5.					

Pärast LYNOZYFIC'i lahjendamist vastavalt juhistele manustage seda järgmiselt:

- Ühendage ettevalmistatud LYNOZYFIC'i valmislahusega i.v. infusiooni kott, PVC-st, polüetüleeniga (PE) vooderdatud PVC-st või polüuretaanist (PU) valmistatud i.v. voolikuga. Soovitav on kasutada 0,2–5-mikromeetrilist polüetersulfoonist (PES) filtrit.
- Täitke i.v. voolik lõpuni LYNOZYFIC'iga.
- Ärge segage LYNOZYFIC'i teiste ravimitega ega manustage samaaegselt teisi ravimeid sama intravenoosse liini kaudu.

- Pärast LYNZYFIC'i infusiooni lõppu loputage infusiooniliini piisava koguse steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et tagada kogu infusioonikoti sisu manustamine.
- Kogu infusiooniaeg peab sisaldama ka infusiooniliini loputamist.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 8 tunni jooksul temperatuuril 20 °C kuni 25 °C ja 48 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C valguse eest kaitstult.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C valguse eest kaitstult, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Infusioonilahust tuleb hoida valguse eest kaitstult.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.