

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

LYNOZYFIC 5 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
LYNOZYFIC 200 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

LYNOZYFIC 5 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Yksi injektioampullo sisältää 5 mg linvoseltamabia 2,5 ml:ssa pitoisuudella 2 mg/ml.

LYNOZYFIC 200 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Yksi injektioampullo sisältää 200 mg linvoseltamabia 10 ml:ssa pitoisuudella 20 mg/ml.

Linvoseltamabi on rekombinantti ihmisen immunoglobuliini (Ig)G4-pohjainen bispesifinen vasta-aine, joka on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasolujen (CHO) suspensioviljelmässä.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

5 mg:n linvoseltamabi-injektioampullo sisältää 2,5 mg polysorbaatti 80:tä per 2,5 ml:n injektioampullo, joka vastaa 1 mg/ml.

200 mg:n linvoseltamabi-injektioampullo sisältää 2,5 mg polysorbaatti 80:tä per 10 ml:n injektioampullo, joka vastaa 1 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen neste, jossa ei käytännössä ole näkyviä hiukkasia ja jonka pH on 6,0 ja osmolaarisuus noin 358 mmol/l (2 mg/ml) ja noin 372 mmol/l (20 mg/ml).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

LYNOZYFIC on tarkoitettu monoterapiana relapsoituneen ja hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet vähintään kolmea aiempaa hoitoa, mukaan lukien proteasomin estäjää, immunomodulaatiivista ainetta ja monoklonaalista anti-CD38:n vasta-ainetta ja joiden taudin on osoitettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittaa ja sitä valvoo lääkäri, joka on perehtynyt multippelin myelooman hoitoon.

LYNOZYFIC-valmisteen antaa terveydenhuollon ammattilainen, jolla on välittömästi saatavilla ensihoitovälineistö ja asianmukainen lääketieteellinen tuki vaikeiden reaktioiden varalta, kuten sytokiinioireyhtymän (CRS), infuusioon liittyvien reaktioiden (IRR) tai immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisen oireyhtymän (ICANS) ilmenemisen varalta (ks. kohta 4.4).

Ennen hoidon aloittamista on otettava täydellinen verenkuva. Kaikki aktiiviset infektiot on suljettava pois (ks. kohta 4.4). Raskaus on myös suljettava pois naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi (ks. kohta 4.6).

Annostus

Esihoito

Taulukossa 1 olevia esihoitolääkkeitä on annettava sytokiinioireyhtymän ja/tai infuusioon liittyvän reaktion riskin pienentämiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Esihoitolääkkeitä on annettava, kunnes kaksi täyttä annosta on siedetty ilman sytokiinioireyhtymää ja/tai infuusioon liittyvää reaktiota.

Taulukko 1: Esihoitolääkkeet

Annos	Esihoitolääkkeet	Anto suhteessa LYNOZYFIC-infuusioon
Asteittain suureneva annostus (mukaan lukien ensimmäinen 200 mg:n annos)	40 mg deksametasonia laskimoon	1–3 tuntia ennen infuusiota
	Antihistamiini (esim. difenhydramiini 25 mg suun kautta tai laskimoon)	30–60 minuuttia ennen infuusiota
	Parasetamoli (esim. 500–1 000 mg suun kautta)	30–60 minuuttia ennen infuusiota
Toinen 200 mg:n annos	Deksametasoni	1–3 tuntia ennen infuusiota
	40 mg deksametasonia laskimoon potilaille, joilla on ilmennyt sytokiinioireyhtymä ja/tai infuusioon liittyvä reaktio aiemman infuusion yhteydessä	
	10 mg deksametasonia laskimoon potilaille, joilla ei ole ilmennyt sytokiinioireyhtymää eikä infuusioon liittyvää reaktiota aiemman infuusion yhteydessä	
	Antihistamiini (esim. difenhydramiini 25 mg suun kautta tai laskimoon)	30–60 minuuttia ennen infuusiota
	Parasetamoli (esim. 500–1 000 mg suun kautta)	30–60 minuuttia ennen infuusiota
Seuraavat 200 mg:n annokset	- Jos potilaalle on tullut sytokiinioireyhtymää ja/tai infuusioon liittyvää reaktiota aiemman infuusion yhteydessä, esihoitolääkitys toistetaan edellä kuvatulla tavalla toisen 200 mg:n annoksen kohdalla. - Kun 200 mg:n annos on siedetty ilman sytokiinioireyhtymää ja/tai infuusioon liittyvää reaktiota: - Jos potilas sai 40 mg deksametasonia laskimoon aiemman infuusion yhteydessä, annostusta pienennetään 10 mg:aan deksametasonia laskimoon ja muiden esihoitolääkkeiden osalta jatketaan edellä kuvatulla tavalla.	

Annos	Esihoitolääkkeet	Anto suhteessa LYNOZYFIC-infuusioon
	Jos potilas sai 10 mg deksametasonia laskimoon aiemman infuusion yhteydessä, kaikki esihoitolääkitykset keskeytetään.	

Profylaktinen hoito

Kaikille potilaille suositellaan profylaktista hoitoa *Pneumocystis jirovecii* -pneumonian (PJP) ja herpes simplex- ja zoster-virusten estoon paikallisten hoitosuositusten mukaisesti. Profylaktisia mikrobilääkkeitä ja viruslääkkeitä, mukaan lukien sytomegalovirusinfektion (CMV)-profylaksi, on harkittava laitoksen paikallisten hoitosuositusten perusteella (ks. kohta 4.4).

Suosittelun annostus

Taulukossa 2 on esitetty suositellut asteittain suurenevat hoitoannokset, täysi hoitoannos ja hoidon tiheys. Kukin annos annetaan vain, jos aiempi annos on siedetty. Ei-siedettyjen annosten osalta ohjeet löytyvät taulukosta 3, taulukosta 4 ja taulukosta 5.

Kaikkia potilaita on tarkkailtava mahdollisen sytokiinioireyhtymän, infuusioon liittyvän reaktion ja ICANS-oireyhtymän oireiden ja löydösten varalta lääkkeenannon aikana ja 24 tunnin ajan asteittain suurenevan annostusvaiheen ensimmäisen hoitoannoksen infuusion päättymisen jälkeen. Potilaita on neuvottava pysymään hoidossa avustavan henkilön kanssa pätevän hoitokeskuksen lähellä 24 tunnin ajan asteittain suurenevan annostusvaiheen ensimmäisen hoitoannoksen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Potilaita, joilla on esiintynyt sytokiinioireyhtymä, infuusioon liittyvä reaktio, neurologinen haittavaikutus tai mikä tahansa vähintään vaikeusasteen 2 tasoinen haittavaikutus asteittain suurenevan annostusvaiheen ensimmäisen hoitoannoksen annon jälkeen, on tarkkailtava lääkkeenannon aikana ja 24 tunnin ajan asteittain suurenevan annostusvaiheen toisen hoitoannoksen jälkeen. Heitä on myös neuvottava pysymään 24 tunnin ajan hoidossa avustavan henkilön kanssa pätevän hoitokeskuksen lähellä (ks. kohta 4.4).

Taulukko 2: Suositeltu annostus

Annostusaikataulu	Päivä ^a	LYNOZYFIC-annos	
Asteittain suureneva annostusaikataulu	Viikko 1, päivä 1	Asteittain suurenevan annostusvaiheen hoitoannos 1	5 mg
	Viikko 2, päivä 1	Asteittain suurenevan annostusvaiheen hoitoannos 2	25 mg
	Viikko 3, päivä 1	Ensimmäinen täysi hoitoannos	200 mg
Viikoittainen annostusaikataulu	Viikkoina 4–13 kymmenen (10) hoitoannoksen verran	Täydet hoitoannokset	200 mg
Annostusaikataulu kahden viikon välein	Viikko 14 ja sen jälkeen kahden viikon välein	Täydet hoitoannokset	200 mg
Potilaat, jotka ovat saaneet vähintään 17 annoksen verran 200 mg:n annosta ja joilla on vahvistettu erittäin hyvä osittainen vaste (VGPR) tai sitä parempi vaste International Myeloma Working Groupin (IMWG) kriteerien perusteella viikon 24 kohdalla tai sen jälkeen			
Annostusaikataulu neljän viikon välein	Viikon 24 kohdalla tai sen jälkeen, ja tämän jälkeen neljän viikon välein	Hoitoannokset	200 mg
^a Viikoittaisten annosten on oltava vähintään viiden (5) päivän välein. ^b Potilaat, jotka eivät ole saavuttaneet erittäin hyvää osittaista vastetta tai sitä parempaa vastetta viikon 24 kohdalla, jatkavat LYNOZYFIC-hoitoa kahden viikon välein.			

Hoidon kesto

Hoitoa jatketaan taudin etenemiseen tai kohtuuttomaan toksisuuteen asti.

Haittavaikutusten hoito

Taulukossa 3 kuvataan sytokiinioireyhtymän hoito. Taulukossa 4 kuvataan ICANS-oireyhtymän hoito. Taulukossa 5 kuvataan muiden haittavaikutusten hallinta.

Sytokiinioireyhtymä

Sytokiinioireyhtymä todetaan kliinisen oirekuvan perusteella (ks. kohta 4.4). Muut kuumeen, hypoksian ja hypotension syyt on hoidettava. Jos sytokiinioireyhtymää epäillään, LYNZYFIC-hoito on keskeytettävä, kunnes sytokiinioireyhtymä häviää. Sytokiinioireyhtymää hoidetaan taulukon 3 suositusten ja voimassa olevien yleisten hoitosuositusten mukaisesti. Sytokiinioireyhtymään on annettava tukihoitoa, johon voi sisältyä tehohoitoa vaikean tai hengenvaarallisen sytokiinioireyhtymän tapauksessa.

Taulukko 3: Suositukset sytokiinioireyhtymän hoitoon

Vaikeusaste ^a	Oireet	Suositukset
Vaikeusaste 1	Kuume $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$	• Hoito keskeytetään, kunnes sytokiinioireyhtymä häviää. • Potilaalle annetaan tukihoitoa, johon voi sisältyä tehohoitoa. • Harkitaan antisytokiinihoitoa^c ja/tai kortikosteroidien käyttöä^d. • Katso taulukko 6 aloitettaessa hoitoa uudelleen.
Vaikeusaste 2	Kuume $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ ja Nesteytykseen reagoiva hypotensio, joka ei edellytä vasopressorien käyttöä ja/tai hypoksia, joka edellyttää matalavirtaushappihoitoa ^e nenäkanyylillä tai blow-by-menetelmällä	• Hoito keskeytetään, kunnes sytokiinioireyhtymä häviää. • Potilaalle annetaan tukihoitoa, johon voi sisältyä tehohoitoa. • Jos oireet eivät lieviy 4 tunnin kuluessa, potilaalle annetaan antisytokiinihoitoa^c. • Jos potilaalla on elintoksisuuksia, potilaalle annetaan kortikosteroideja^d. • Katso taulukko 6 aloitettaessa hoitoa uudelleen.
Vaikeusaste 3	Kuume $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ ja vasopressorin käyttöä edellyttävä hypotensio (vasopressiinin kanssa tai ilman sitä) ja/tai hypoksia, joka edellyttää korkeavirtaushappihoitoa ^e nenäkanyylillä, kasvomaskilla, varaajapussillisella maskilla tai venturimaskilla	• Hoito keskeytetään, kunnes sytokiinioireyhtymä häviää. • Potilaalle annetaan tukihoitoa, joka voi sisältää tehohoitoa, mukaan lukien antisytokiinihoitoa^c ja kortikosteroidien käyttö^d. • Katso taulukko 6 aloitettaessa hoitoa uudelleen. • Hoito lopetetaan pysyvästi, jos vaikeusasteen 3 tasoinen sytokiinioireyhtymä uusiutuu myöhempien infuusioiden yhteydessä.
Vaikeusaste 4	Kuume $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ ja useiden vasopressorien (pois lukien vasopressiini) käyttöä edellyttävä hypotensio ja/tai	• Hoito lopetetaan pysyvästi. • Sytokiinioireyhtymää hoidetaan vaikeusastetta 3 koskevien suositusten mukaisesti.

Vaikeusaste ^a	Oireet	Suositukset
	hypoksia, joka edellyttää ylipainehappihoitoa (esim. jatkuva ylipaineventilaatio (CPAP), kaksitasoinen ylipaineventilaatio (BiPAP), intubaatio ja mekaaninen ventilaatio).	
Muu	ASAT/ALAT > 5× ULN ja enintään vaikeusasteen 3 tasoinen sytokiinioireyhtymä	• Hoito keskeytetään, kunnes sytokiinioireyhtymä häviää ja ASAT/ALAT-arvo on < 3× ULN, jos lähtötilanteen arvo oli normaali tai 1,5–3× lähtötilanteen arvo, jos lähtötilanteen arvo oli poikkeava. • Potilaalle annetaan tukihoitoa, johon voi sisältyä tehohoitoa, ja potilaan vointia seurataan. • Katso taulukko 6 aloitettaessa hoitoa uudelleen.
^a	Perustuu Leen sytokiinioireyhtymän vaikeusasteluokitukseen (Lee et al., 2019).	
^b	Sytokiinioireyhtymään liittyvä. Kuumetta ei välttämättä aina esiinny samanaikaisesti hypotension tai hypoksian kanssa, koska se voi peittyä interventoiden, kuten steroidien, kuumelääkkeiden tai antisytokiinihoidon, vuoksi.	
^c	8 mg/kg tosilitsumabia, joka infusoidaan 1 tunnin aikana, enintään 800 mg, voidaan harkita.	
^d	Esim. 20 mg deksametasonia per vuorokausi jaettuina annoksina tai vastaavina annoksina.	
^e	Matalavirtaushappihoidon määritelmä: happi annetaan nopeudella < 6 l/min; korkeavirtaushappihoidon määritelmä: happi annetaan nopeudella ≥ 6 l/min.	

Immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksinen oireyhtymä (ICANS)

Taulukossa 4 on esitetty yhteenveto ICANS-oireyhtymän hoitoa koskevista suosituksista. Ensimmäisen epäillyn ICANS-oireyhtymän löydöksen ilmaantuessa keskeytetään LYNOZYFIC-hoito ja harkitaan neurologin ja muiden erikoislääkäreiden konsultaatiota tarkempaa arviointia ja hoitoa varten. Muut neurologisten oireiden syyt poissuljetaan. Potilaalle annetaan tukihoitoa, johon voi sisältyä tehohoitoa vaikean tai hengenvaarallisen ICANS-oireyhtymän tapauksessa.

Taulukko 4: ICANS-oireyhtymän hoitoa koskevat suositukset

Vaikeusaste ^a	Oireet ^b	Suositukset
Kaikki vaikeusasteet	Katso tiedot vaikeusasteen mukaisesti.	• Potilaalle annetaan tukihoitoa, johon voi sisältyä tehohoitoa. Oireita hoidetaan voimassa olevien hoitosuosistusten mukaisesti. • Harkitaan ei-sedatoivien epilepsialääkkeiden käyttöä kouristuskohtausten ehkäisyksi.
Vaikeusaste 1	ICE ^c -pistemäärä 7–9, tai alentunut tajunnantaso ^d : herää spontaanisti.	• Hoito keskeytetään, kunnes neurologiset oireet häviävät tai palaavat lähtötilanteen tasolle. • Katso taulukko 6 aloitettaessa hoitoa uudelleen.
Vaikeusaste 2	ICE ^c -pistemäärä 3–6, tai alentunut tajunnantaso ^d : herää ääneen.	• Hoito keskeytetään, kunnes neurologiset oireet häviävät tai palaavat lähtötilanteen tasolle. • Annetaan deksametasonia^e 10 mg laskimoon 6 tunnin välein.

Vaikeusaste ^a	Oireet ^b	Suositukset
		Deksametasonin käyttöä jatketaan, kunnes oireet ovat lievittyneet enintään vaikeusasteen 1 tasolle, ja sen jälkeen lopetetaan asteittain. Katso taulukko 6 aloitettaessa hoitoa uudelleen.
Vaikeusaste 3	ICE^c-pistemäärä 0–2, tai alentunut tajunnantaso^d: herää vain kosketusärsykkeeseen, tai kouristuskohtauksia, joko - mikä tahansa kliininen kouristuskohtaus, fokaalinen tai yleistynyt, joka häviää nopeasti tai - ei-konvulsivisia kohtauksia aivosähkökäyrässä (EEG), jotka häviävät intervention myötä, tai kohonnut kallonsisäinen paine: fokaalinen/paikallinen edeema aivokuvantamisen perusteella.	- Hoito keskeytetään, kunnes neurologiset oireet häviävät tai palaavat lähtötilanteen tasolle. - Neurologian arviointia on harkittava. - Annetaan deksametasonia^e 10 mg laskimoon 6 tunnin välein. Deksametasonin käyttöä jatketaan, kunnes oireet ovat lievittyneet enintään vaikeusasteen 1 tasolle, ja sen jälkeen lopetetaan asteittain. - Katso taulukko 6 aloitettaessa hoitoa uudelleen. - Hoito lopetetaan pysyvästi uusiutuvan vaikeusasteen 3 tasoisen ICANS-oireyhtymän tapauksessa.
Vaikeusaste 4	ICE^c-pistemäärä 0, tai alentunut tajunnantaso^d: joko - potilas ei ole herätettävissä tai hänen herättämisensä edellyttää voimakkaita tai toistuvia kosketusärsykeitä, tai - stupor tai kooma, tai kouristuskohtauksia, joko - hengenvaarallinen pitkittynyt kohtaus (> 5 minuuttia), tai - toistuvia kliinisiä tai sähköisiä kohtauksia, jotka eivät palaa lähtötilanteen tasolle välillä tai motorisia löydöksiä: - syvä fokaalinen motorinen heikkous, kuten hemipareesi tai parapareesi, tai kohonnut kallonsisäinen paine / aivoedeema, johon liittyy oireita/löydöksiä kuten:	- Hoito lopetetaan pysyvästi. - Neurologian arviointia on harkittava. - Annetaan deksametasonia^e 10 mg laskimoon 6 tunnin välein. Deksametasonin käyttöä jatketaan, kunnes oireet ovat lievittyneet enintään vaikeusasteen 1 tasolle, ja sen jälkeen lopetetaan asteittain.

Vaikeusaste ^a	Oireet ^b	Suosituks
	• diffuusi aivoedeema aivokuvantamisen perusteella, tai • deserebraatio- tai dekortikaatorigiditeetti, tai • VI aivohermon halvaus, tai • näköhermon nystyn edeema, tai • Cushingin triadi.	
^a	Perustuu American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) vuoden 2019 ICANS-luokitukseen.	
^b	Hoito määräytyy vakavimman tapahtuman perusteella, joka ei johdu mistään muusta syystä.	
^c	Jos potilas on herätettävissä ja pystyy suorittamaan immuuniefektorisoluihin liittyvän enkefalopatian (ICE) arvioinnin, seuraavat arvioidaan: Orientaatio (orientoitunut vuoteen, kuukauteen, paikkakuntaan, sairaalaan = 4 pistettä); nimeäminen (nimeää kolme esinettä, esim. osoita kelloa, kynää, nappia = 3 pistettä); käskyjen noudattaminen (esim. ”Näytä minulle kaksi sormea” tai ”Sulje silmäsi ja työnnä kielesi ulos” = 1 piste); kirjoittaminen (kykenee kirjoittamaan kokonaisen lauseen = 1 piste) ja tarkkaavaisuus (laskee taaksepäin 100:sta kymmenen välein = 1 piste). Jos potilas ei ole herätettävissä eikä kykene suorittamaan ICE-arviointia (vaikeusasteen 4 tasoinen ICANS-oireyhtymä) = 0 pistettä.	
^d	Ei johdu mistään muusta syystä.	
^e	Kaikki viittaukset deksametasonin antoon koskevat deksametasonia tai vastaavaa valmistetta.	

Muut haittavaikutukset

Muiden haittavaikutusten hoitosuosituksista on esitetty yhteenveto taulukossa 5.

Taulukko 5: Suositukset muiden haittavaikutusten hoitoon

Haittavaikutus	Vaikeusaste	Suosituks
Infuusioon liittyvät reaktiot	Vaikeusaste 2	• Infuusio lopetetaan ja oireita hoidetaan. • Hoitoa voidaan jatkaa jäljellä olevalla infuusiolla (kokonaisinfuusioaika ei saa ylittää 6 tuntia), kun oireet ovat vaikeusasteen 1 tai lähtötilanteen tasoisia. • Katso taulukko 6 aloitettaessa hoitoa uudelleen.
	Vaikeusaste 3	• Infuusio lopetetaan ja oireita hoidetaan. • Hoitoa voidaan jatkaa, kun oireet ovat vaikeusasteen 1 tai lähtötilanteen tasoisia. • Katso taulukko 6 aloitettaessa hoitoa uudelleen. • Hoito lopetetaan pysyvästi, jos vaikeusasteen 3 tasoinen infuusioon liittyvä reaktio uusiutuu myöhempien infusioiden yhteydessä.
	Vaikeusaste 4	• Hoito lopetetaan pysyvästi ja oireita hoidetaan.

Haittavaikutus	Vaikeusaste	Suositukset
Neurologinen haittatapahtuma (pois lukien ICANS-oireyhtymä)	Vaikeusaste 2	• Hoito keskeytetään, kunnes oireet lieviytyvät vaikeusasteen 1 tai lähtötilanteen tasoisiksi. • Katso taulukko 6 aloitettaessa hoitoa uudelleen.
	Vaikeusaste 3	• Hoito keskeytetään, kunnes oireet ovat vaikeusasteen 1 tai lähtötilanteen tasoisia. • Katso taulukko 6 aloitettaessa hoitoa uudelleen.
	Vaikeusaste 4	• Hoidon pysyvää lopettamista on harkittava. • Jos hoitoa ei lopeteta pysyvästi, seuraavien hoitoannosten osalta odotetaan, kunnes oireet ovat lieviytyneet vaikeusasteen 1 tai lähtötilanteen tasolle. Taulukosta 6 löytyy ohjeet hoidon uudelleen aloittamiseen.
Infektiot	Vaikeusaste 3	• Hoito keskeytetään potilailla, joilla on aktiivinen infektio, kunnes infektio on lieviytynyt enintään vaikeusasteen 1 tasoiseksi. • Katso taulukko 6 aloitettaessa hoitoa uudelleen.
	Vaikeusaste 4	• Hoidon pysyvää lopettamista on harkittava. Jos hoitoa ei lopeteta pysyvästi, seuraavien hoitoannosten osalta odotetaan, kunnes oireet ovat lieviytyneet vaikeusasteen 1 tai lähtötilanteen tasolle. Taulukon 6 ohjeita hoidon uudelleen aloittamiseen on noudatettava.
Muut ei-hematologiset haittavaikutukset	Vaikeusaste 3	• Hoito keskeytetään, kunnes oireet ovat vaikeusasteen 1 tai lähtötilanteen tasoisia. • Katso taulukko 6 aloitettaessa hoitoa uudelleen.
	Vaikeusaste 4	• Hoidon pysyvää lopettamista on harkittava. • Jos hoitoa ei lopeteta pysyvästi, seuraavien hoitoannosten osalta odotetaan, kunnes oireet ovat lieviytyneet vaikeusasteen 1 tai lähtötilanteen tasolle. Taulukon 6 ohjeita hoidon uudelleen aloittamiseen on noudatettava.
Hematologiset haittavaikutukset	Verihiutaleiden määrä alle $50 \times 10^9/l$ /mikrol verenvuodon yhteydessä TAI alle $25 \times 10^9/l$ /mikrol	• Hoito keskeytetään, kunnes verihiutaleiden määrä on vähintään $25 \times 10^9/l$, eikä ilmene mitään merkkejä verenvuodosta. • Katso taulukko 6 aloitettaessa hoitoa uudelleen.

Haittavaikutus	Vaikeusaste	Suositukset
	Absoluuttinen neutrofiilimäärä alle $1,0 \times 10^9/l$ vähintään vaikeusasteen 2 tasoisen infektion tapauksessa TAI alle $0,5 \times 10^9/l$	• Hoito keskeytetään, kunnes absoluuttinen neutrofiilimäärä on vähintään $0,5 \times 10^9/l$ ja infektiio on lievittänyt enintään vaikeusasteen 1 tasoiseksi. • Katso taulukko 6 aloitettaessa hoitoa uudelleen.
	Kuumeinen neutropenia	• Hoito keskeytetään, kunnes neutrofiilimäärä on yli $1,0 \times 10^9/l$ ja kuume häviää. • Katso taulukko 6 aloitettaessa hoitoa uudelleen.

Annoksen muutokset haittavaikutusten perusteella

LYNOZYFIC-valmisteseen liittyvien toksisuuksien hoitamiseksi saatetaan tarvita annon viivästämistä (ks. kohta 4.4). Katso haittavaikutusten hoito taulukoista 3, 4 ja 5. Suositukset koskien LYNOZYFIC-hoidon aloittamista uudelleen haittavaikutuksen jälkeen on lueteltu taulukossa 6.

Kun hoito aloitetaan uudelleen, annokset on annettava vähintään 5 päivän kuluttua aiemmin annetusta annoksesta. Asteittain suurenevat hoitoannokset voidaan toistaa kliinisen harkinnan perusteella. Annokset eivät saa ylittää taulukossa 2 suositeltuja annoksia. Esihoitolääkkeet annetaan taulukon 1 mukaisesti. Jos hoidon jatkamisen jälkeen annettu annos on siedetty, tällöin jatketaan seuraavaan suositeltuun annostusohjelman annokseen taulukon 2 mukaisesti.

Taulukko 6: Suositukset koskien LYNOZYFIC-hoidon aloittamista uudelleen haittavaikutuksen jälkeen

Viimeisin annettu annos	Haittavaikutus ja vaikeusaste	Annos, jolla hoito aloitetaan uudelleen seuraavan aikataulunmukaisen annoksen kohdalla^a	Muut suositukset hoidon uudelleen aloittamista koskien^b
5 mg	Vaikeusaste 1: Sytokiinioireyhtymä tai infuusioon liittyvä reaktio	Jos edellisestä annoksesta on kulunut ≤ 14 päivää, potilaalle annetaan 25 mg	• Valmiste annetaan samalla infuusionopeudella kuin aiempi annos.
		Jos edellisestä annoksesta on kulunut > 14 päivää, aloitetaan annoksen asteittainen suurentaminen uudelleen 5 mg:sta.	
	Vaikeusaste 2: Sytokiinioireyhtymä, infuusioon liittyvä reaktio tai ICANS-oireyhtymä	Jos edellisestä annoksesta on kulunut ≤ 14 päivää, potilaalle annetaan 25 mg.	• Aiemman sytokiinioireyhtymän tai infuusioon liittyvän reaktion tapauksessa infuusionopeuden vähentämistä 50 % asti (yhteensä enintään 6 tuntia) on harkittava hoidon jatkamisen yhteydessä. • Aiemman sytokiinioireyhtymän tai ICANS-oireyhtymän tapauksessa potilasta tarkkaillaan 24 tunnin ajan.
		Jos edellisestä annoksesta on kulunut > 14 päivää, aloitetaan annoksen asteittainen suurentaminen uudelleen 5 mg:sta.	

Viimeisin annettu annos	Haittavaikutus ja vaikeusaste	Annos, jolla hoito aloitetaan uudelleen seuraavan aikataulunmukaisen annoksen kohdalla ^a	Muut suositukset hoidon uudelleen aloittamista koskien ^b
	Vaikeusaste 3: Sytokiinioireyhtymä, infuusioon liittyvä reaktio tai ICANS-oireyhtymä	Potilaalle annetaan 2,5 mg.	- Aiemman sytokiinioireyhtymän tai infuusioon liittyvän reaktion tapauksessa infuusionopeutta vähennetään 50 % asti (yhteensä enintään 6 tuntia) hoidon jatkamisen yhteydessä. Seuraavien infusioiden nopeutta lisätään, jos infuusio on siedetty. - Aiemman sytokiinioireyhtymän tai ICANS-oireyhtymän tapauksessa potilas otetaan sairaalahoitoon 24 tunnin ajaksi.
	Uusiutuva vaikeusaste 3: Sytokiinioireyhtymä, infuusioon liittyvä reaktio tai ICANS-oireyhtymä	Hoito lopetetaan pysyvästi.	-
	Vaikeusaste 4: Sytokiinioireyhtymä, infuusioon liittyvä reaktio tai ICANS-oireyhtymä		
	ASAT/ALAT > 5 × ULN ja enintään vaikeusasteen 2 tasoinen sytokiinioireyhtymä	Transaminaasiarvot, jotka ovat muuttumassa kohti lähtötilanteen tasoa 7 päivän sisällä kohoamisen alkamisesta: potilaalle annetaan 25 mg. Transaminaasiarvot, jotka eivät ole muuttumassa kohti lähtötilanteen tasoa 7 päivän sisällä kohoamisen alkamisesta: potilaalle annetaan 2,5 mg.	Vaikeusasteen 2 tasoisen sytokiinioireyhtymän tapauksessa infuusionopeuden vähentämistä jopa 50 %:lla (yhteensä enintään 6 tuntia) on harkittava hoidon jatkamisen yhteydessä.
	Kaikki muut taulukossa 5 olevat haittavaikutukset	Jos edellisestä annoksesta on kulunut ≤ 14 päivää, potilaalle annetaan 25 mg.	Valmiste annetaan samalla infuusionopeudella kuin aiempi annos.
		Jos edellisestä annoksesta on kulunut > 14 päivää, aloitetaan annoksen asteittainen suurentaminen uudelleen 5 mg:sta.	
25 mg	Vaikeusaste 1: Sytokiinioireyhtymä tai ICANS-oireyhtymä	Jos edellisestä annoksesta on kulunut ≤ 14 päivää, potilaalle annetaan 200 mg.	Valmiste annetaan samalla infuusionopeudella kuin aiempi annos.
		Jos edellisestä annoksesta on kulunut > 14 ja ≤ 28 päivää, aloitetaan annoksen asteittainen	

Viimeisin annettu annos	Haittavaikutus ja vaikeusaste	Annos, jolla hoito aloitetaan uudelleen seuraavan aikataulunmukaisen annoksen kohdalla ^a	Muut suositukset hoidon uudelleen aloittamista koskien ^b
		suurentaminen uudelleen 25 mg:sta.	
		Jos edellisestä annoksesta on kulunut > 28 päivää, aloitetaan annoksen asteittainen suurentaminen uudelleen 5 mg:sta.	
	Vaikeusaste 2: Sytokiinioireyhtymä, infuusioon liittyvä reaktio tai ICANS-oireyhtymä	Jos edellisestä annoksesta on kulunut ≤ 14 päivää, potilaalle annetaan 200 mg.	- Aiemman sytokiinioireyhtymän tai infuusioon liittyvän reaktion tapauksessa infuusionopeuden vähentämistä jopa 50 %:lla (yhteensä enintään 6 tuntia) on harkittava hoidon jatkamisen yhteydessä. - Aiemman sytokiinioireyhtymän tai ICANS-oireyhtymän tapauksessa potilasta tarkkaillaan 24 tunnin ajan.
		Jos edellisestä annoksesta on kulunut > 14 ja ≤ 28 päivää, aloitetaan annoksen asteittainen suurentaminen uudelleen 25 mg:sta.	
		Jos edellisestä annoksesta on kulunut > 28 päivää, aloitetaan annoksen asteittainen suurentaminen uudelleen 5 mg:sta.	
	Vaikeusaste 3: Sytokiinioireyhtymä, infuusioon liittyvä reaktio tai ICANS-oireyhtymä	Potilaalle annetaan 5 mg.	- Aiemman sytokiinioireyhtymän tai infuusioon liittyvän reaktion tapauksessa infuusionopeutta vähennetään jopa 50 %:lla (yhteensä enintään 6 tuntia) hoidon jatkamisen yhteydessä. - Aiemman sytokiinioireyhtymän tai ICANS-oireyhtymän tapauksessa potilas otetaan sairaalahoitoon 24 tunnin ajaksi.
	Uusiutuva vaikeusaste 3: Sytokiinioireyhtymä, infuusioon liittyvä reaktio tai ICANS-oireyhtymä	Hoito lopetetaan pysyvästi.	-
	Vaikeusaste 4: Sytokiinioireyhtymä, infuusioon liittyvä reaktio tai ICANS-oireyhtymä		
	ASAT/ALAT > 5 × ULN ja enintään vaikeusasteen 2 tasoinen sytokiinioireyhtymä	Transaminaasiarvot, jotka ovat muuttumassa kohti lähtötilanteen tasoa 7 päivän sisällä kohoamisen alkamisesta: potilaalle annetaan 200 mg.	Vaikeusasteen 2 tasoisen sytokiinioireyhtymän tapauksessa infuusionopeuden vähentämistä jopa 50 %:lla (yhteensä enintään 6 tuntia) on harkittava hoidon jatkamisen yhteydessä.
		Transaminaasiarvot, jotka eivät ole muuttumassa kohti lähtötilanteen tasoa	

Viimeisin annettu annos	Haittavaikutus ja vaikeusaste	Annos, jolla hoito aloitetaan uudelleen seuraavan aikataulunmukaisen annoksen kohdalla ^a	Muut suositukset hoidon uudelleen aloittamista koskien ^b
		7 päivän sisällä kohoamisen alkamisesta: aloitetaan annoksen asteittainen suurentaminen uudelleen 5 mg:sta.	
	Kaikki muut taulukossa 5 olevat haittavaikutukset	Jos edellisestä annoksesta on kulunut ≤ 14 päivää, potilaalle annetaan 200 mg.	Valmiste annetaan samalla infuusionopeudella kuin aiempi annos.
		Jos edellisestä annoksesta on kulunut > 14 ja ≤ 28 päivää, aloitetaan annoksen asteittainen suurentaminen uudelleen 25 mg:sta.	
		Jos edellisestä annoksesta on kulunut > 28 päivää, aloitetaan annoksen asteittainen suurentaminen uudelleen 5 mg:sta.	
200 mg	Vaikeusaste 1: Sytokiinioireyhtymä tai ICANS-oireyhtymä	Jos edellisestä annoksesta on kulunut ≤ 49 päivää, potilaalle annetaan 200 mg.	Valmiste annetaan samalla infuusionopeudella kuin aiempi annos.
		Jos edellisestä annoksesta on kulunut > 49 päivää, aloitetaan annoksen asteittainen suurentaminen uudelleen 5 mg:sta.	
	Vaikeusaste 2: Sytokiinioireyhtymä, infuusioon liittyvä reaktio tai ICANS-oireyhtymä	Jos edellisestä annoksesta on kulunut ≤ 49 päivää, potilaalle annetaan 200 mg.	- Aiemman sytokiinioireyhtymän tai infuusioon liittyvän reaktion tapauksessa infuusionopeuden vähentämistä jopa 50 %:lla (yhteensä enintään 6 tuntia) on harkittava hoidon jatkamisen yhteydessä. - Aiemman sytokiinioireyhtymän tai ICANS-oireyhtymän tapauksessa potilasta tarkkaillaan 24 tunnin ajan.
		Jos edellisestä annoksesta on kulunut > 49 päivää, aloitetaan annoksen asteittainen suurentaminen uudelleen 5 mg:sta.	
	Vaikeusaste 3: Sytokiinioireyhtymä, infuusioon liittyvä reaktio tai ICANS-oireyhtymä	Jos edellisestä annoksesta on kulunut ≤ 49 päivää, potilaalle annetaan 25 mg.	Aiemman sytokiinioireyhtymän tai infuusioon liittyvän reaktion tapauksessa infuusionopeutta vähennetään jopa 50 %:lla (yhteensä enintään 6 tuntia) hoidon jatkamisen yhteydessä.
		Jos edellisestä annoksesta on kulunut > 49 päivää, aloitetaan annoksen asteittainen suurentaminen uudelleen 5 mg:sta.	

Viimeisin annettu annos	Haittavaikutus ja vaikeusaste	Annos, jolla hoito aloitetaan uudelleen seuraavan aikataulunmukaisen annoksen kohdalla ^a	Muut suositukset hoidon uudelleen aloittamista koskien ^b
			Aiemman sytokiinioireyhtymän tai ICANS-oireyhtymän tapauksessa potilas otetaan sairaalahoitoon 24 tunnin ajaksi.
	Uusiutuva vaikeusaste 3: Sytokiinioireyhtymä, infuusioon liittyvä reaktio tai ICANS-oireyhtymä	Hoito lopetetaan pysyvästi.	-
	Vaikeusaste 4: Sytokiinioireyhtymä, infuusioon liittyvä reaktio tai ICANS-oireyhtymä		
	ASAT/ALAT > 5 × ULN ja enintään vaikeusasteen 2 tasoinen sytokiinioireyhtymä	Transaminaasiarvot, jotka ovat muuttumassa kohti lähtötilanteen tasoa 7 päivän sisällä: potilaalle annetaan 200 mg.	Vaikeusasteen 2 tasoisen sytokiinioireyhtymän tapauksessa infuusionopeuden vähentämistä jopa 50 %:lla (yhteensä enintään 6 tuntia) on harkittava hoidon jatkamisen yhteydessä.
		Transaminaasiarvot, jotka eivät ole muuttumassa kohti lähtötilanteen tasoa 7 päivän sisällä ja edellisestä annoksesta on kulunut ≤ 49 päivää viimeisen annoksen jälkeen: potilaalle annetaan 25 mg.	
		Transaminaasiarvot, jotka eivät ole muuttumassa kohti lähtötilanteen tasoa 7 päivän sisällä ja edellisestä annoksesta on kulunut > 49 päivää viimeisen annoksen jälkeen: aloitetaan annoksen asteittainen suurentaminen uudelleen 5 mg:sta.	
	Kaikki muut taulukossa 5 olevat haittavaikutukset	Jos edellisestä annoksesta on kulunut ≤ 49 päivää, potilaalle annetaan 200 mg.	Valmiste annetaan samalla infuusionopeudella kuin aiempi annos.
		Jos edellisestä annoksesta on kulunut > 49 päivää, aloitetaan annoksen asteittainen suurentaminen uudelleen 5 mg:sta.	
^a Aloitettaessa hoitoa uudelleen annokset on annettava vähintään 5 päivän kuluttua aiemmin annetusta annoksesta.			
^b Jos infuusionopeutta hidastettiin ja hoito on hyvin siedetty, infuusionopeutta voidaan nopeuttaa asteittain klinisen harkinnan perusteella myöhemmillä infuusiokerroilla (minimikesto 30 minuuttia).			

Väliin jääneet annokset

Jos annos jää väliin jostain sellaisesta syystä, jota ei ole sisällytetty taulukoihin 3, 4 ja 5, annos on annettava mahdollisimman pian taulukon 7 perusteella.

Taulukko 7: Suositukset koskien LYNOZYFIC-hoidon aloittamista uudelleen väliin jääneen annoksen jälkeen

Viimeisin annettu annos	Aika edellisestä annetusta annoksesta^a	Seuraavaa annosta koskeva toimenpide
5 mg	≤ 14 päivää	Potilaalle annetaan 25 mg.
	> 14 päivää	Aloitetaan annoksen asteittain suurentaminen uudelleen 5 mg:sta.
25 mg	≤ 14 päivää	Potilaalle annetaan 200 mg.
	> 14 päivää ja ≤ 28 päivää	Aloitetaan annoksen asteittain suurentaminen uudelleen 25 mg:sta.
	> 28 päivää	Aloitetaan annoksen asteittain suurentaminen uudelleen 5 mg:sta.
200 mg	≤ 49 päivää	Potilaalle annetaan 200 mg.
	> 49 päivää	Aloitetaan annoksen asteittain suurentaminen uudelleen 5 mg:sta.
HUOMAUTUS: Esihoitolääkkeet annetaan taulukon 1 mukaisesti.		
^a LYNOZYFIC-hoidon uudelleenaloituksen hyöty-riskisuhde on arvioitava potilailla, jotka tarvitsevat yli 30 päivän annosviivettä.		

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttamista ei suositella iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma [CrCL] ≥ 60 – <90 ml/min), kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (CrCL ≥ 30 – < 60 ml/min) tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCL ≥ 15 – < 30 ml/min) (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini > ULN – 1,5 × ULN tai ASAT-arvo > ULN). LYNOZYFIC-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini > 1,5–3 × ULN, mikä tahansa ASAT-arvo) tai vaikea maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini > 3–10 × ULN, mikä tahansa ASAT-arvo). Kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei voida antaa annossuosituksia (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää LYNOZYFIC-valmistetta pediatristen potilaiden multippelin myelooman hoitoon.

Antotapa

LYNOZYFIC on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon.

LYNOZYFIC annetaan laskimoinfuusiona erityisen infuusioletkun kautta. On suositeltavaa käyttää 0,2 mikronin – 5 mikronin polyeetterisulfonisuoatinta (PES-suodatinta) (ks. kohta 6.6).

- Asteittain suurenevan annostusvaiheen ensimmäinen ja toinen hoitoannos sekä ensimmäinen täysi LYNOZYFIC-hoitoannos annetaan 4 tunnin infuusiona. Jos ensimmäinen täysi LYNOZYFIC-hoitoannos on siedetty, infuusioaikaa voidaan lyhentää 1 tuntiin seuraavan täyden hoitoannoksen kohdalla ja sen jälkeen 30 minuuttiin kaikkien seuraavien täysien hoitoannosten osalta.
- Taulukosta 6 löytyy infuusiota koskevat suositukset aloitettaessa hoitoa uudelleen hättävien vaikutusten jälkeen.
- LYNOZYFIC-valmistetta ei saa antaa laskimoon push- eikä bolusinjektiona.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Sytokiinioireyhtymä (CRS)

Sytokiinioireyhtymän tapauksia on raportoitu linvoseltamabia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Sytokiinioireyhtymä on tila, joka voi olla vakava tai hengenvaarallinen.

Sytokiinioireyhtymän kliinisiä oireita ja löydöksiä ovat mm. kuume, vilunväristykset, hypoksia, takykardia ja hypotensio.

Esihoitolääkkeet (ks. taulukko 1) on annettava ja hoito on aloitettava asteittain suurenevilla LYNOZYFIC-annostuksella (ks. taulukko 2) sytokiinioireyhtymän riskin pienentämiseksi.

Kaikkia potilaita on tarkkailtava sytokiinioireyhtymän oireiden ja löydösten varalta infuusion aikana ja sen jälkeen. Kaikkia potilaita on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos sytokiinioireyhtymän merkkejä tai oireita ilmenee.

Asteittain suurenevan LYNOZYFIC-hoito-ohjelman ensimmäisen annoksen kohdalla kaikkia potilaita on neuvottava pysymään hoidossa avustavan henkilön kanssa pätevän hoitokeskuksen lähellä 24 tunnin ajan infuusion päättymisen jälkeen.

Asteittain suurenevan annostusvaiheen toisen annoksen ja myöhempien annosten kohdalla potilaita on neuvottava pysymään hoidossa avustavan henkilön kanssa pätevän hoitokeskuksen lähellä 24 tunnin ajan infuusion päättymisen jälkeen.

- asteittain suurenevan LYNOZYFIC-hoito-ohjelman toisen annoksen kohdalla, jos potilaalle on tullut sytokiinioireyhtymä ensimmäisen asteittain suurenevan hoitoannoksen yhteydessä
- myöhemmän annoksen yhteydessä, jos potilaalle on tullut vaikeusasteen 2 sytokiinioireyhtymä edellisen annoksen yhteydessä.

Potilaat, joille tulee ensimmäinen vaikeusasteen 3 tasoinen sytokiinioireyhtymän tapahtuma missä tahansa kohtaa, on otettava sairaalahoitoon 24 tunnin ajaksi seuraavan annoksen saamisen jälkeen.

Sytokiinioireyhtymän ensimmäisen löydöksen ilmetessä potilaan sairaalahoidon tarve on arvioitava välittömästi, oireita on hoidettava voimassa olevien hoitosuosittelujen mukaisesti ja potilaalle on annettava tukihoidoa. LYNOZYFIC-hoito on keskeytettävä, kunnes sytokiinioireyhtymä häviää, ja seuraavaa annosta on muutettava tai LYNOZYFIC-hoito on lopetettava pysyvästi vaikeusasteesta riippuen (ks. taulukko 3).

Infuusioon liittyvä reaktio

Infuusioon liittyvä reaktio ei välttämättä ole kliinisesti erotettavissa sytokiinioireyhtymän ilmenemismuodoista. Infuusioon liittyvän reaktion ilmetessä infuusion nopeutta on hidastettava, infuusio on keskeytettävä tai LYNOZYFIC-hoito on lopetettava pysyvästi reaktion vaikeusasteesta riippuen (ks. taulukko 5).

Immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksinen oireyhtymä (ICANS)

ICANS-oireyhtymän tapauksia on raportoitu linvoseltamabia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

ICANS-oireyhtymän kliinisiä oireita ja löydöksiä voivat olla mm. afasia, aivoedeema, sekavuus, alentunut tajunnantaso, desorientaatio, enkefalopatia ja kouristuskohhtaukset.

Kaikkia potilaita on tarkkailtava ICANS-oireyhtymän oireiden ja löydösten varalta hoidon aikana.

Asteittain suurenevan LYNOZYFIC-hoito-ohjelman ensimmäisen annoksen kohdalla kaikkia potilaita on neuvottava pysymään hoidossa avustavan henkilön kanssa pätevän hoitokeskuksen lähellä 24 tunnin ajan infuusion päättymisen jälkeen.

Asteittain suurenevan annostusvaiheen toisen annoksen ja myöhempien annosten kohdalla potilaita on neuvottava pysymään hoidossa avustavan henkilön kanssa pätevän hoitokeskuksen lähellä 24 tunnin ajan infuusion päättymisen jälkeen.

- asteittain suurenevan LYNOZYFIC-hoito-ohjelman toisen annoksen kohdalla, jos potilaalle on tullut ICANS-oireyhtymä ensimmäisen asteittain suurenevan hoitoannoksen yhteydessä
- myöhemmän annoksen yhteydessä, jos potilaalle on tullut vaikeusasteen 2 ICANS-oireyhtymä edellisen annoksen yhteydessä.

Potilaat, joille tulee ensimmäinen vaikeusasteen 3 tasoinen ICANS-oireyhtymän tapahtuma missä tahansa kohtaa, on otettava sairaalahoitoon 24 tunnin ajaksi seuraavan annoksen saamisen jälkeen.

Potilas on arvioitava välittömästi ensimmäisen ICANS-oireyhtymän löydöksen ilmaantuessa, potilaalle on annettava tukihoitoa ja on harkittava jatkohoitoa voimassa olevien hoitosuosituksen mukaisesti. LYNOZYFIC-hoito on keskeytettävä, kunnes ICANS-oireyhtymä häviää ja seuraavaa annosta on muutettava tai LYNOZYFIC-hoito on lopetettava pysyvästi vaikeusasteesta riippuen (ks. taulukko 4). Potilaita on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos ICANS-oireyhtymän merkkejä tai oireita ilmenee.

ICANS-oireyhtymän mahdollisuuden vuoksi LYNOZYFIC-hoitoa saavilla potilailla on sekavuuden ja alentuneen tajunnantason riski. Potilasta on neuvottava olemaan ajamatta autoa ja käyttämästä raskaita tai mahdollisesti vaarallisia koneita 24 tunnin ajan kunkin asteittain suurenevan annostusvaiheen hoitoannoksen jälkeen ja jos ilmenee uusia neurologisia oireita, kunnes oireet häviävät (ks. kohta 4.7).

Infektiot

Linvoseltamabia saaneilla potilailla on raportoitu vakavia, henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtaneita infektioita. Myös etenevää multifokaalista leukoenkefalopatiaa (PML) on esiintynyt LYNOZYFIC-hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Hoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaalla on aktiivinen infektio. Potilasta on tarkkailtava infektion oireiden ja löydösten varalta ennen LYNOZYFIC-hoitoa ja sen aikana ja hoidettava asianmukaisesti. Kaikille potilaille suositellaan profylaktista hoitoa *Pneumocystis jirovecii*-pneumonian (PJP) ja herpes simplex- ja zoster-virusten estoon paikallisten hoitosuosituksen mukaisesti. Profylaktisia mikrobilääkkeitä ja viruslääkkeitä, mukaan lukien CMV-profylaksi, on annettava laitoksen paikallisten hoitosuosituksen mukaisesti. Kaikille potilaille on annettava kausi-influenssa-, COVID-19-, *Haemophilus influenzae*- ja pneumokokkrokote laitoksen paikallisten hoitosuosituksen mukaisesti.

LYNOZYFIC-hoito on keskeytettävä tai on harkittava LYNOZYFIC-hoidon pysyvää lopettamista infektion vaikeusasteesta riippuen (ks. taulukko 5).

Hypogammaglobulinemia

Linvoseltamabia saaneilla potilailla on raportoitu hypogammaglobulinemiaa (ks. kohta 4.8).

Immunoglobuliinipitoisuutta (Ig) on seurattava ennen hoitoa ja hoidon aikana. Ihonalaista tai IV Ig-hoitoa voidaan harkita, jos IgG-pitoisuudet laskevat alle 400 mg/dl. Potilasta on hoidettava laitoksen paikallisten hoitosuositusten mukaisesti, mukaan lukien infektiota koskevat varotoimet ja antimikrobinen profylaksi.

Neutropenia

Linvoseltamabia saaneilla potilailla on raportoitu neutropeniaa ja kuumeista neutropeniaa (ks. kohta 4.8). Täydellistä veren kuvaa on tarkkailtava lähtötilanteessa ja säännöllisesti hoidon aikana ja tukihoitoa on annettava paikallisten hoitosuositusten mukaisesti. Neutropeniaa sairastavia potilaita on tarkkailtava infektion löydösten varalta. LYNOZYFIC-hoito on mahdollisesti keskeytettävä vaikeusasteesta riippuen (ks. taulukko 5).

Rokotteet

Immuunivaste rokotteisiin voi olla heikentynyt LYNOZYFIC-hoidon aikana.

Eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla immunisaation turvallisuutta LYNOZYFIC-hoidon aikana tai sen jälkeen ei ole tutkittu. Eläviä taudinaiheuttajia sisältävät virusrokotteet on annettava viimeistään 4 viikkoa ennen hoidon aloittamista tai sen jälkeen kun immuunijärjestelmä on palautunut hoidon jälkeen.

Potilaskortti

Lääkkeen määräävän lääkärin on keskusteltava LYNOZYFIC-hoidon riskeistä potilaan kanssa. Potilaalle on annettava potilaskortti, neuvottava pitämään se aina mukana ja näyttämään se kaikille potilasta hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille. Potilaskortissa kuvataan sytokiinioireyhtymän ja ICANS-oireyhtymän yleiset oireet ja löydökset, annetaan ohjeet siitä, milloin potilaan on hakeuduttava välittömästi lääkäriin, ohjeet potilaan seurantaan sekä lääkettä määräävän lääkärin yhteystiedot.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää polysorbaatti 80:tä. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

LYNOZYFIC-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

Ohimenevä sytokiinien kohoaminen saattaa heikentää CYP450-entsyymien toimintaa. Suurin yhteisvaikutusten riski on asteittain suurenevan annostusvaiheen aikana ja ensimmäisen täyden 200 mg:n annoksen kohdalla potilailla, jotka saavat samanaikaisesti CYP450-substraatteja. Sellaisten lääkevalmisteiden toksisuuksia tai pitoisuuksia on tarkkailtava, jotka ovat CYP-substraatteja, jolloin pitoisuuden pienet muutokset voivat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia (esim. siklosporiini, fenytoiini, sirolimuusi ja varfariini).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy

Potilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, raskautilanne on tarkistettava ennen LYNOZYFIC-hoidon aloittamista.

Potilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, on syytä käyttää tehokasta ehkäisyä LYNOZYFIC-hoidon aikana ja vähintään 5 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

LYNOZYFIC-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole saatavilla tietoja. Linvoseltamabilla ei ole tehty lisääntymis- tai kehitystoksisuustutkimuksia. Linvoseltamabi aiheuttaa T-solujen aktivoitumista ja sytokiinin vapautumista; immuuniaktivaatio voi vaarantaa raskauden ylläpitämisen. Ihmisen immunoglobuliini G:n (IgG) tiedetään läpäisevän istukan. Siksi linvoseltamabi voi siirtyä raskaana olevalta naiselta kehittyvään sikiöön. LYNOZYFIC-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä. Vaikutusmekanisminsa perusteella LYNOZYFIC voi aiheuttaa haittaa sikiölle, mukaan lukien B-solu- ja plasmamolymfositopenia, kun sitä annetaan raskaana olevalle potilaalle.

Imetys

Ei ole olemassa tietoja linvoseltamabin esiintymisestä ihmisen äidinmaidossa, vaikutuksista imetettävään lapseen tai vaikutuksista maidontuotantoon. Ihmisen IgG:n tiedetään erittyvän ihmisen äidinmaitoon. Imetys on keskeytettävä LYNOZYFIC-hoidon ajaksi ja vähintään 5 kuukaudeksi viimeisen annoksen jälkeen, koska imetettävälle lapselle saattaa aiheutua vakavia haittavaikutuksia.

Hedelmällisyys

Tietoja linvoseltamabin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

LYNOZYFIC-valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

ICANS-oireyhtymän mahdollisuuden vuoksi LYNOZYFIC-hoitoa saavilla potilailla on sekavuuden ja alentuneen tajunnantason riski (ks. kohta 4.4). Potilasta on ohjeistettava olemaan ajamatta autoa tai käyttämästä raskaita tai mahdollisesti vaarallisia koneita 24 tunnin ajan kunkin asteittain suurenevan annostusvaiheen hoitoannoksen jälkeen ja jos ilmenee uusia neurologisia oireita, kunnes oireet häviävät.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset olivat tuki- ja liikuntaelimestön kipu (52 %), sytokiinioireyhtymä (46 %), neutropenia (43 %), yskä (42 %), ripuli (39 %), anemia (38 %), väsymys (36 %), pneumonia (32%) ja ylähengitystieinfektio (30 %).

Vakavia haittavaikutuksia esiintyi 75 %:lla potilaista, jotka saivat LYNOZYFIC-valmistetta. Yleisimmät vakavat haittavaikutukset olivat sytokiinioireyhtymä (27 %), pneumonia (13 %), COVID-19 (7 %) ja akuutti munuaisvaurio (5 %).

LYNOZYFIC-hoito keskeytettiin pysyvästi haittavaikutusten vuoksi 19 %:lla potilaista. Yleisimmät hoidon keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat COVID-19-pneumonia (1,7 %), *Pneumocystis jirovecii* -pneumonia (1,7 %) ja pseudomonas-sepsis (1,7 %).

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Kuvattu turvallisuuspopulaatio sisältää 117 potilasta, joilla oli uusiutunut tai hoitoresistentti multipple myelooma ja jotka saivat LYNOZYFIC-hoitoa suositellulla asteittain suurenevan annostusvaiheen hoitoannoksella ja täydellä hoitoannoksella (ks. kohta 5.1). Ellei toisin mainita, taulukossa 8 esitettyjen haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat kaikista syistä johtuvien haittatapahtumien esiintyvyyksiin, jotka on tunnistettu 117 potilaalla, jotka altistuivat linvoseltamabille kliinisen tutkimuksen mediaanikeston 53 viikon (vaihteluväli 1–167) aikana.

Kliinisen tutkimuksen aikana havaitut haittavaikutukset on lueteltu alla MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja esiintyvyyden mukaan jaoteltuina. Esiintyvyyden luokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset esitetään kussakin esiintyvyyden luokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 8: Haittavaikutukset, joita esiintyi LYNOZYFIC-valmisteella hoidetuilla multipple myeloomaa sairastavilla potilailla

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyyden luokat (kaikki vaikeusasteet)	Mikä tahansa vaikeusaste (%)	Vaikeusaste 3 tai 4 (%)
Infektiot	Pneumonia ^a	Hyvin yleinen	32	21
	COVID-19	Hyvin yleinen	17	7
	Ylähengitystieinfektio ^b	Hyvin yleinen	30	2,6
	Virtsatieinfektio ^c	Hyvin yleinen	19	8
	Sepsis ^d	Yleinen	8	3,4
	Sytomegalovirusinfektio ^e	Yleinen	4,2	2,6
	Etenevä multifokaalinen leukoencefalopatia	Melko harvinainen	0,9	0
Veri ja imukudos	Neutropenia	Hyvin yleinen	43	42
	Trombosytopenia	Hyvin yleinen	20	15
	Anemia	Hyvin yleinen	38	31
	Lymfopenia	Hyvin yleinen	12	11
	Kuumeinen neutropenia	Yleinen	7	7
Immuunijärjestelmä	Sytokiinioireyhtymä	Hyvin yleinen	46	0,9
	Hypogammaglobulinemia	Hyvin yleinen	16	0,9
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Vähentynyt ruokahalu	Hyvin yleinen	15	0,9
	Hyperurikemia	Hyvin yleinen	10	1,7
	Hypofosfatemia	Hyvin yleinen	14	0,9
Psykkiset häiriöt	Unettomuus	Hyvin yleinen	13	0
Hermosto	Enkefalopatia (paitsi ICANS-oireyhtymä) ^f	Hyvin yleinen	16	3,4
	Tuki- ja liikuntaelimestön kipu	Hyvin yleinen	52	3,4

	Kipu ^g	Hyvin yleinen	22	1,7
	Motorinen häiriö ^{hi}	Hyvin yleinen	18	1,7
	Päänsärky ^{ij}	Hyvin yleinen	23	0,9
	ICANS-oireyhtymä ^j	Yleinen	8	2,6
Verisuonisto	Hypertensio	Hyvin yleinen	10	4,3
Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina	Yskä	Hyvin yleinen	42	0
	Hengenahdistus	Hyvin yleinen	23	0,9
	Nenän tukkoisuus	Hyvin yleinen	18	0
Ruoansulatuselimis- tö	Ripuli	Hyvin yleinen	39	1,7
	Ummetus	Hyvin yleinen	18	0
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen	23	0
	Oksentelu	Hyvin yleinen	20	0
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma ^k	Hyvin yleinen	19	2,6
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Edeema ^l	Hyvin yleinen	21	0,9
	Kuume	Hyvin yleinen	17	0
	Väsymys ^m	Hyvin yleinen	36	0
	Vilunväristykset	Hyvin yleinen	10	0
Tutkimukset	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus	Hyvin yleinen	12	0
	Painonlasku	Hyvin yleinen	10	0
	Transaminaasiarvojen nousu	Yleinen	9,4	2,6
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Infuusioon liittyvät reaktiot ⁿ	Yleinen	9	1,7

a	Pneumonia sisältää seuraavat: epätyypillinen pneumonia, COVID-19-pneumonia, haemophilus-infektio, influenssa, metapneumovirusinfektio, PJP, pneumonia, sytomegaloviruspneumonia, sienipneumonia, influenssapneumonia ja viruspneumonia.
b	Ylähengitystieinfektio sisältää seuraavat: akuutti sinuiitti, keuhkoputkitulehdus, nenänielutulehdus, nielutulehdus, hengitystieinfektio, nuha, rinovirusinfektio, sinobronkiitti, sinuiitti, ylähengitystieinfektio ja ylähengitysteiden virusinfektio.
c	Virtsatieinfektio sisältää seuraavat: virtsarakkotulehdus, escherichia-virtsatieinfektio, klebsiella-virtsatieinfektio, virtsatieinfektio, virtsateiden bakteeri-infektio, enterokokki-virtsatieinfektio ja virtsateiden stafylokokki-infektio.
d	Sepsis sisältää seuraavat: sepsis, septinen sokki, pseudomonas-sepsis, streptokokkisepsis, escherichia-sepsis ja haemophilus-sepsis.
e	CMV-infektio sisältää seuraavat: reaktivoitunut sytomegalovirusinfektio, sytomegalovirusinfektio ja sytomegalovirus-viremia, ja ei sisällä sytomegaloviruspneumoniaa.
f	Enkefalopatia sisältää seuraavat: agitaatio, muistinmenetys, afasia, kognitiivinen häiriö, sekavuustila, delirium, alentunut tajunnantaso, enkefalopatia, muistin heikkeneminen, mielentilan muutokset, mielialan muutos, uneliaisuus, toksinen enkefalopatia, ja ei sisällä ICANS-oireyhtymää.
g	Kipu sisältää seuraavat: korvakipu, kylvikipu, nivuskipu, suunielun kipu, kipu ja hammassärky.
h	Motorinen häiriö sisältää seuraavat: dysartria, dysfonia, kävelyhäiriöt, lihasspasmit, lihasheikkous ja vapina.
i	Päänsärky sisältää seuraavat: päänsärky ja migreeni.
j	ICANS-oireyhtymä perustuu erikseen määritettyyn ICANS-oireyhtymään, joka raportoitin termeillä ICANS, alentunut tajunnantaso, enkefalopatia ja toksinen enkefalopatia.
k	Ihottuma sisältää seuraavat: aknea muistuttava dermatiitti, kontaktidermatiitti, äkillisesti alkanut lääkeihottuma, eryteema, ihottuma, erytematoottinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma ja staasidermatiitti.
l	Edeema sisältää seuraavat: kasvojen edeema, huulen edeema, paikallinen edeema, edeema ja perifeerinen edeema.
m	Väsymys sisältää seuraavat: väsymys, letargia ja huonovointisuus.
n	IVIG-hoidon antoon liittyviä infuusioon liittyviä reaktioita ei ole sisällytetty mukaan.

Valittujen haaittavaikutusten kuvaus

Sytokiinioireyhtymä

Sytokiinioireyhtymää esiintyi 46 %:lla potilaista, jotka saivat LYNOZYFIC-valmistetta suositellulla annoksella. Vaikeusasteen 1 tasoista sytokiinioireyhtymää esiintyi 35 %:lla potilaista, vaikeusasteen 2 tasoista sytokiinioireyhtymää 10 %:lla ja vaikeusasteen 3 tasoista sytokiinioireyhtymää 0,9 %:lla potilaista. 38 %:lla kaikista potilaista oli sytokiinioireyhtymä asteittain suurenevan annostusvaiheen ensimmäisen hoitoannoksen jälkeen. 8 %:lla kaikista potilaista oli ensimmäinen sytokiinioireyhtymän tapahtuma jonkin myöhemmän annoksen jälkeen. 17 %:lle potilaista kehittyi sytokiinioireyhtymä asteittain suurenevan annostusvaiheen toisen hoitoannoksen jälkeen, 10 %:lle kehittyi sytokiinioireyhtymä ensimmäisen täyden LYNOZYFIC-hoitoannoksen jälkeen ja 3,6 %:lle potilaista, jotka saivat toisen täyden hoitoannoksen, kehittyi sytokiinioireyhtymä toisen täyden hoitoannoksen jälkeen. Vaikeusasteen 3 tasoinen sytokiinioireyhtymän tapaus raportoitin asteittain suurenevan annostusvaiheen ensimmäisen hoitoannoksen jälkeen. Yhdeksällä potilaalla oli vaikeusasteen 2 tasoinen sytokiinioireyhtymä asteittain suurenevan annostusvaiheen ensimmäisen tai toisen hoitoannoksen jälkeen, ja kolmella potilaalla oli vaikeusasteen 2 tasoinen sytokiinioireyhtymä jonkin myöhemmän hoitoannoksen jälkeen. Uusiutuvaa sytokiinioireyhtymää esiintyi 20 %:lla potilaista. Sytokiinioireyhtymä hävisi kaikilla potilailla. Mediaaniaika sytokiinioireyhtymän alkamiseen infuusion lopusta lukien oli 11 tuntia (vaihteluväli: -1,1–184 tuntia) viimeisimmän annoksen jälkeen ja sen mediaanikesto oli 16 tuntia (vaihteluväli: 1–96 tuntia).

Sytokiinioireyhtymän kliinisiä oireita ja löydöksiä ovat mm. kuume, vilunväristykset, hypoksia, takykardia ja hypotensio.

Kliinisessä tutkimuksessa 19 % potilaista sai tosilitsumabia ja 11 % sai kortikosteroideja sytokiinioireyhtymän hoitoon.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyvä reaktio ei välttämättä ole kliinisesti erotettavissa sytokiinioireyhtymän ilmenemismuodoista. Suositellulla asteittain nousevalla annostuksella ja esihoidolääkkeillä hoidetuista potilaista 9 %:lla oli infuusioon liittyviä reaktioita, mukaan lukien 4,3 %:lla vaikeusasteen 2 tasoinen infuusioon liittyvä reaktio ja 1,7 %:lla vaikeusasteen 3 tasoinen infuusioon liittyvä reaktio. Jos infuusioon liittyvää reaktiota epäillään, potilasta on hoidettava taulukon 5 suositusten mukaisesti.

Immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksinen oireyhtymä (ICANS)

ICANS-oireyhtymää esiintyi 8 %:lla potilaista, jotka saivat LYNOZYFIC-valmistetta suositellulla annostuksella, mukaan lukien vaikeusasteen 3 tasoiset tapahtumat 2,6 %:lla potilaista. Useimmilla näistä potilaista ICANS-oireyhtymä ilmeni asteittain suurenevan annostusvaiheen ensimmäisen hoitoannoksen jälkeen (5 %). 1,8 %:lla potilaista ICANS-oireyhtymä ilmeni asteittain suurenevan annostusvaiheen toisen hoitoannoksen jälkeen ja 0,9 %:lle potilaista kehittyi ICANS-oireyhtymä jonkin myöhemmän täyden LYNOZYFIC-hoitoannoksen jälkeen. Uusiutunutta ICANS-oireyhtymää esiintyi 0,9 %:lla potilaista. ICANS-oireyhtymä hävisi kaikilla potilailla paitsi yhdellä, joka peruutti suostumuksensa seurantaan. Mediaaniaika ICANS-oireyhtymän puhkeamiseen oli 1 vuorokausi (vaihteluväli: 1–4 vuorokautta) viimeisimmän annoksen jälkeen, ja sen mediaanikesto oli 2 vuorokautta (vaihteluväli: 1–11 vuorokautta). ICANS-oireyhtymä voi alkaa samanaikaisesti sytokiinioireyhtymän kanssa, sytokiinioireyhtymän häviämisen jälkeen tai ilman sytokiinioireyhtymää. Kaikki ICANS-oireyhtymän tapaukset ilmenivät potilailla joko samanaikaisesti sytokiinioireyhtymän tai infuusioon liittyvän reaktion kanssa tai niiden jälkeen.

Infektiot

Vakavia infektioita esiintyi 43 %:lla potilaista, jotka saivat LYNOZYFIC-valmistetta suositellulla annoksella. Vaikeusasteen 3 tai 4 taseisia infektioita esiintyi 36 %:lla potilaista. Infektioita, jotka johtivat kuolemaan 30 vuorokauden sisällä viimeisestä annoksesta, esiintyi 4 %:lla potilaista. Vakavia opportunistisia infektioita esiintyi 6 %:lla potilaista. LYNOZYFIC-hoitoa saaneilla potilailla esiintyi kaksi etenevän multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) tapausta, joista molemmat johtivat kuolemaan.

Neutropenia

Neutropeniaa (mukaan lukien pienentynyt neutrofiilimäärä) esiintyi 43 %:lla kliinisessä tutkimuksessa suositellulla annoksella LYNOZYFIC-hoitoa saaneista potilaista. 42 %:lla oli vaikeusasteen 3–4 taseisia tapahtumia. Mediaaniaika neutropenian puhkeamiseen oli 73 vuorokautta (vaihteluväli: 0–421 vuorokautta). 74 % potilaista, joilla oli neutropenia, sai G-CSF-hoitoa. Kuumeista neutropeniaa esiintyi 8 %:lla potilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksissa potilasta on tarkkailtava huolellisesti haittavaikutusten oireiden tai löydösten varalta ja potilaalle on aloitettava asianmukainen oireenmukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, Monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-ainekonjugoidut lääkkeet ATC-koodi: ei vielä määritetty

Vaikutusmekanismi

Linvoseltamabi on ihmisen IgG4-pohjainen bispesifinen vasta-aine, joka sitoutuu erilaistumisklusteriin 3 (CD3), joka on T-solureseptorikompleksiin liittyvä T-soluantigeeni, ja B-solujen maturaation antigeeniin (BCMA), joka ilmenee pahanlaatuisen multipppelin myelooman B-linjan solujen pinnalla sekä myöhäisen vaiheen B-solujen ja plasmakaryosolujen pinnalla. Molempien linvoseltamabin haarojen samanaikainen sitoutuminen johtaa T-solun ja BCMA:ta ilmentävän solun välisen synapsin muodostumiseen, mikä johtaa T-solun aktivoitumiseen ja polyklonaalisen sytotoksisen T-soluvasteen muodostumiseen, joka johtaa kohdesolujen lyysin uudelleensuuntautumiseen, mukaan lukien pahanlaatuiset multipppelin myelooman B-linjan solut. Tämä vaikutus ilmenee riippumatta T-solujen reseptorispesifisyydestä tai merkittävän histoyhteensopivuuskompleksin (MHC) luokan I molekyyleistä antigeenia esittelevien solujen pinnalla.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Verenkierrossa olevien sytokiinin (IL-2, IL-6 ja IFN- γ) ohimenevää nousua havaittiin pääasiassa asteittain suurenevan annostusvaiheen ja ensimmäisen täyden 200 mg:n annoksen aikana. Suurin sytokiinin nousu havaittiin yleensä 4 tunnin kuluttua kunkin infuusion jälkeen, ja se palautui yleensä lähtötilanteeseen ennen seuraavaa annosta. Seuraavien annosten jälkeen havaittiin vähäisessä määrin sytokiinin vapautumista (ks. kohta 4.4).

Immunogeenisuus

LINKER-MM1-tutkimuksen aikana (arviointi tehtiin 30 kuukauteen saakka) hoidon myötä ilmaantuneiden linvoseltamabivasta-aineiden kokonaisilmaantuvuus oli 1,0 % (2/192) linvoseltamabia saaneilla potilailla. Näyttöä lääkevasta-aineiden vaikutuksesta farmakokinetiikkaan tai turvallisuuteen ei havaittu, mutta tiedot ovat edelleen rajallisia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Linvoseltamabin tehoa arvioitiin potilailla, joilla oli uusiutunut tai hoitoresistentti multippeli myelooma, avoimessa, vaiheen 1/2 monella kohortilla tehdyssä monikeskustutkimuksessa: Tutkimus LINKER-MM1. Tutkimukseen osallistui potilaita, jotka olivat saaneet aiemmin vähintään kolme aiempaa hoitoa, mukaan lukien proteasomin estäjä (PI), immunomodulatorinen aine (IMiD) ja anti-CD38-vasta-aine.

Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli todettuja multipppelin myelooman aivoleesioita tai aivokalvomuutoksia, aiempi neurodegeneratiivinen tila, keskushermostoperäinen liikehäiriö, aiempi kouristuskohaus 12 kuukauden sisällä ennen tutkimukseen mukaanottoa, infektio, joka oli vaatinut sairaalahoitoa tai laskimoon annettavia infektiolääkkeitä kahden viikon aikana ennen ensimmäistä tutkimuslääkkeen antamista, hallitsematon HIV- tai HBV-infektio, milloin tahansa aiemmin suoritettu allogeninen kantasolusiirto, tai autologinen kantasolusiirto 12 viikon aikana ennen tutkimushoidon aloittamista plasmakaryosoluleukemia, primaarinen systeeminen kevytketjuamyloidosis, Waldenströmin makroglobulinemia, tai POEMS-oireyhtymä, sekä potilaat, joiden Eastern Cooperative Oncology Group -toimintakykyarvo (ECOG PS) oli ≥ 2 . Potilaat, joita oli hoidettu aiemmin BCMA:han kohdennetuilla bispesifisillä vasta-aineilla, bispesifisillä T-soluja osallistavilla hoidoilla ja BCMA CAR T-soluilla, suljettiin pois tutkimuksesta. Potilaat olivat voineet saada BCMA-vasta-ainekonjugoitua lääkettä.

Kaikki tutkimuksen vaiheen 1 ja vaiheen 2 potilaat saivat laskimoon yhden asteittain suurenevan hoitoannoksen LYNOZYFIC-valmistetta, 5 mg viikolla 1 ja 25 mg viikolla 2. Asteittain suurenevan annostuksen jälkeen potilaat saivat 200 mg LYNOZYFIC-valmistetta viikoittain 14 viikon ajan tutkimuksen vaiheessa 1 ja 12 viikon ajan tutkimuksen vaiheessa 2. Tämän jälkeen potilaat saivat 200 mg kahden viikon välein. Vähintään 24 viikon kuluttua vaiheen 2 potilaat, jotka saivat vähintään VGPR-vasteen, saivat 200 mg LYNOZYFIC-valmistetta neljän viikon välein. Potilaita hoidettiin taudin etenemiseen tai kohtuuttomaan toksisuuteen asti. Tutkimuksessa mukana olevat potilaat voivat saada tosilitsumabia ja kortikosteroideja sytokiinioireyhtymän hoitoon.

Tehopopulaatioon kuului 12 potilasta tutkimuksen vaiheesta 1 ja 105 potilasta vaiheesta 2, jotka saivat suositellun LYNOZYFIC-annoksen.

Mediaani-ikä oli 70 vuotta (vaihteluväli: 37–91 vuotta). 26 % potilaista oli vähintään 75-vuotiaita, 55 % oli miehiä ja 45 % naisia, 71 % oli valkoihoisia, 17 % mustia tai afroamerikkalaisia ja 9 % aasialaisia.

Multipplel myelooman ISS-luokittelun (International Staging System, ISS) mukaisesti 42 %:lla potilaista oli vaihe I, 35%:lla oli levinneisyysluokka II ja 18 %:lla levinneisyysluokka III. Korkean riskin sytogenetiikkaa (seuraavien esiintyminen: del(17p), t(4;14) ja t(14;16)) oli 39 %:lla potilaista. 16 %:lla potilaista oli ekstramedullaarisia plasmasytoomia ja 21%:lla oli paramedullaarisia plasmasytoomia. 20 %:lla potilaista luuytimen plasmasytoseksi oli $\geq 60\%$.

Aiempien hoitolinjojen mediaanimäärä oli 5 (vaihteluväli: 2–16); 97 % potilaista oli saanut vähintään kolme aiempaa hoitolinjaa. 66 % potilaista oli aiemmin saanut kantasolusiirron. Kaikki potilaat olivat saaneet aiemmin hoitoa proteasomin estäjällä, immunomodulatorisella aineella ja monoklonaalisella anti-CD38-vasta-aineella. 82 % potilaista oli kolmen lääkeluokan (proteasomin estäjä, immunomodulatorinen aine ja monoklonaalinen anti-CD38-vasta-aine) suhteen hoitoresistenttejä. 9 % potilaista oli aiemmin saanut BCMA-vasta-ainekonjugoitua lääkettä. 85 % potilaista oli hoitoresistenttejä viimeisimmälle hoitolinjalle.

Teho arvioitiin objektiivisen vasteprosentin (ORR) perusteella sokkoutetun riippumattoman arviointitoimikunnan (IRC) määrittämänä International Myeloma Working Groupin (IMWG) kriteerien mukaisesti. Toissijaisia päätetapahtumia olivat vasteen kesto (DOR) ja minimaalisen jäännöstaudin negatiivisuus (MRD-negatiivisuus). Tiedot on esitetty taulukossa 9. Hoitovasteen saaneiden seurannan keston mediaani (vaihteluväli) aloitusannoksesta lukien oli 16 kuukautta (2,5; 38 kuukautta).

Tutkimuksen toisessa vaiheessa 97 % vähintään 12 kuukauden pituisen hoidon kuluttua vasteen saaneista oli siirtynyt neljän viikon välein annettavaan annokseen.

Mediaaniaika täydelliseen tai sitä parempaan vasteeseen (CR) oli 8 kuukautta (vaihteluväli: 2–14 kuukautta).

Taulukko 9: LINKER-MM1-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset

Tehon päätetapahtumat	LYNOZYFIC N=117
Objektiivinen vasteprosentti (ORR) % (n) (95 %-n luottamusväli)	71 % (83) (62, 79)
Täydellinen vaste (CR) tai parempi, % (n) (95 %-n luottamusväli)	50 % (58) (40, 59)
Täydellinen vaste lisäehdoin (sCR), % (n)	44 % (52)
Täydellinen vaste (CR), % (n)	5 % (6)
Erittäin hyvä osittainen vaste (VGPR), % (n)	14 % (16)
Osittainen vaste (PR), % (n)	8 % (9)
Vasteen kesto (DOR)^a	N=83
Mediaani, kuukautta (95 %-n luottamusväli)	29 (19, EA)
Aika ensimmäiseen vasteeseen (kuukautta)	N=83
Mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	0,95 (0,5; 6)
MRD-negatiivisuusprosentti potilailla, jotka saavuttivat täydellisen vasteen tai tiukasti määritellyn täydellisen vasteen, % (n) [N = 58]^b (95 %-n luottamusväli)	41 % (24) (29, 55)
^a Vasteen keston (DOR) määritelmänä on aika dokumentoidun osittaisen vasteen tai täydellisen vasteen ensimmäisestä esiintymisestä siihen saakka, kunnes potilaalla ilmenee jokin tapahtuma (dokumentoitu taudin eteneminen tai kuolema, joka johtuu mistä tahansa syystä, sen mukaan, kumpi tapahtuu ensin). ^b MRD-negatiivisuus määriteltiin niiden täydellisen vasteen tai täydellisen vasteen lisäehdoin saaneiden potilaiden osuudeksi, joiden testitulokset olivat MRD-negatiivisia. MRD-negatiivisuutta arvioitiin seuraavan sukupolven sekvensointianalyysillä (ClonoSEQ) käyttäen kynnysarvona 10 ⁻⁵ tai Euroflow-määrittelyllä käyttäen kynnysarvona 10 ⁻⁵ . EA = ei arvioitavissa, MRD=minimaalinen jäännöstauti	

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset LYNOZYFIC-valmisteen käytöstä multipplein myelooman hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Ehdollinen myyntilupa

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenvedo päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Linvoseltamabin farmakokinetiikka määritettiin potilailla, joilla oli uusiutunut tai hoitoresistentti multipplein myelooma 1–800 mg:n annosalueella laskimoinfuusion jälkeen. Taulukossa 10 on esitetty linvoseltamabin 200 mg:n annostason C_{max} - C_{min} - ja AUC τ -arvot viikoittaisen, kahden viikon välein toteutettavan ja vakaassa tilassa neljän viikon välein toteutettavan annostusohjelman päättyessä.

Taulukko 10: Linvoseltamabin suositellun annoksen mallipohjaisten altistusparametrien geometrinen keskiarvo (CV%)

Annostusjakso	C_{max} (mg/l)	C_{min} (mg/l)	AUC τ^a (mg*vrk/l)
Viikoittaisen 200 mg:n annoksen päättyessä (viikko 14)	124 (50,4)	61,8 (123)	592 (74,6)

Annostusjakso	C_{max} (mg/l)	C_{min} (mg/l)	AUC τ^a (mg*vrk/l)
2 viikon välein annettavan 200 mg:n annoksen päätyessä (viikko 24)	97,9 (52,7)	30,2 (213)	727 (95,3)
4 viikon välein annettavan 200 mg:n annoksen päätyessä (viikko 48)	64,8 (45,1)	6,3 (362)	574 (84,6)
^a Määritetyn annosvälin AUC τ -arvo.			

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella linvoseltamabin arvioitu jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo (CV%) vakaassa tilassa (v_{dss}) on 7,05 l (33,6 %).

Biotransformaatio

Linvoseltamabin odotetaan metaboloituvan pieniksi peptideiksi katabolisten reittien kautta.

Eliminaatio

Linvoseltamabin eliminaatio tapahtuu kahden rinnakkaisen prosessin kautta: lineaarisen, ei-saturoituvan katabolisen prosessin ja epälineaarisen, saturoituvan kohdevälitteisen reitin kautta.

Taulukossa 11 on esitetty populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella aika määrittämisen alarajan (LLOQ; 0,078 mg/l) saavuttamiseen viimeisen 200 mg:n viikoittaisen, kahden viikon välein annettavan ja neljän viikon välein annettavan annoksen jälkeen.

Taulukko 11: Linvoseltamabin suositellun annoksen eliminaatio

Annostusjakso	Aika määrittämisen alarajan (0,078 mg/l) saavuttamiseen ^a (viikkoa)
200 mg viikoittain	20,1 [5,86; 40,3]
200 mg kahden viikon välein	18,9 [5,43; 40,3]
200 mg neljän viikon välein	15,6 [5,15; 36,4]
^a Arvot ovat mediaaneja [5. ja 95. persentiili].	

Erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettisten analyysien tulokset eivät viittaa kliinisesti merkittäviin eroihin linvoseltamabialtistuksessa (kuten C_{min}, AUC τ) iän (37–91 vuotta; N=282), sukupuolen ja etnisen taustan [valkoihoiset (N=205), aasialainen (N=18) tai musta (N=44)] perusteella.

Munuaisten vajaatoiminta

Linvoseltamabilla ei ole tehty formaalisia tutkimuksia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Populaatiofarmakokineettisten analyysien tulokset osoittavat, että linvoseltamabialtistuksessa ei ole kliinisesti merkittäviä eroja potilaiden välillä, joiden munuaisten toiminta on normaalia (N=78; kreatiniinipuhdistuma [CrCL] $\geq$ 90 ml/min), ja joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (N=116; CrCL $\geq$ 60 – < 90 ml/min), kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (N=76; CrCL $\geq$ 30 – < 60 ml/min) ja vaikea munuaisten vajaatoiminta (N=11; CrCL $\geq$ 15 – < 30 ml/min).

Maksan vajaatoiminta

Linvoseltamabilla ei ole tehty formaalisia tutkimuksia maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Populaatiofarmakokineettisten analyysien tulokset osoittavat, että linvoseltamabialtistuksessa ei ole kliinisesti merkittäviä eroja potilaiden välillä, joiden maksan toiminta on normaalia (N=255), ja joilla on lievä maksan vajaatoiminta (N=27; kokonaisbilirubiini > ULN – 1,5× ULN tai ASAT-arvo > ULN). Kohtalaisen maksan vajaatoiminnan (kokonaisbilirubiini > 1,5–3× ULN) ja vaikean maksan vajaatoiminnan (kokonaisbilirubiini > 3–10× ULN) vaikutuksia linvoseltamabin farmakokinetiikkaan ei tunneta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Linvoseltamabilla ei ole tehty karsinogeenisuus- tai genotoksisuustutkimuksia.

Linvoseltamabin mahdollisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole arvioitu erityisillä tutkimuksilla.

Linvoseltamabilla ei ole tehty toksisuustutkimuksia eläimillä. Ihmisen IgG:n tiedetään läpäisevän istukan. Siksi linvoseltamabi voi siirtyä äidistä kehittyvään sikiöön. Vaikutusmekanisminsa perusteella linvoseltamabi voi aiheuttaa sikiön B-solujen ja plasmakomponenttien lymfositopeniaa, joka voi olla haitallisia sikiölle, sekä ohimenevää sytokiiniöireyhtymää, joka voi olla haitallista raskauden ylläpitämisen kannalta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Histidiini
Histidiinihydrokloridimonohydraatti
Sakkarosi
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

30 kuukautta

Infuusioneste

Anna laimennettu liuos välittömästi valmistelun jälkeen. Laimennetun infuusioliuoksen on osoitettu olevan käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili seuraavasti:

- Enintään 8 tuntia huoneenlämmössä (20 °C – 25 °C) valmistelusta infuusion alkuun.
- Enintään 48 tuntia jääkaapissa 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa valmistelusta infuusion alkuun.

Mikrobiologisesta näkökulmasta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne tavallisesti saa ylittää 24 tuntia 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa, ellei laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Suojaa infuusioliuos valolta säilytyksen aikana.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa 2°C – 8 °C:n lämpötilassa.

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

5 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2,5 ml konsentraattia 5 ml:n kirkkaassa tyypin 1 lasisessa injektiopullossa, jossa on harmaa klooributyylitulppa, jossa on päällyste ja 20 mm:n alumiininen korkki ja valkoinen repäisypainike.

Yhden injektiopullon pakkaus.

200 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

10 ml konsentraattia 20 ml:n kirkkaassa tyypin 1 lasisessa injektiopullossa, jossa on harmaa klooributyylitulppa, jossa on päällyste ja 20 mm:n alumiininen korkki ja sininen repäisypainike.

Yhden injektiopullon pakkaus.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Laimennusohjeet

Valmistele LYNOZYFIC aseptista tekniikkaa käyttäen. Jokainen injektiopullo on tarkoitettu vain kerta-annokseen. Hävitä injektiopulloon jäänyt käyttämätön valmiste.

Älä ravista injektiopulloa.

Tarkasta valmiste silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. LYNOZYFIC on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen neste, jossa ei käytännössä ole näkyviä hiukkasia. Hävitä injektiopullo, jos liuos on sameaa, värjäntynyt tai sisältää hiukkasia.

Vedä haluttu annos LYNOZYFIC-injektiopullosta taulukon 12 mukaisesti ja siirrä se infuusiopussiin, jossa on 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä. LYNOZYFIC on yhteensopiva polyvinylikloridista (PVC), ei-dietyyliheksyyliftalaatista (ei-DEHP), polyolefiinista (PO) tai etyylivinyliasetaatista (EVA) valmistettujen infuusiopussien kanssa. Sekoita laimennettu liuos kääntämällä sitä varovasti ylösalaisin. Älä ravista liuosta.

Taulukko 12: Infuusiopussiin lisättävät LYNOZYFIC-tilavuudet

LYNOZYFIC-annos (mg)	LYNOZYFIC-valmisteen määrä injektiopulloa kohden (mg)	Injektiopullon pitoisuus (mg/ml)	Tarvitta va injektiopullojen määrä	LYNOZYFIC-valmisteen kokonaistilavuus annoksen valmistelua varten (ml)	Natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %)-injektione, USP-infuusiopussin (PVC tai PO) tilavuus (ml)
5	5	2	1	2,5	50 tai 100
25	5	2	5	12,5	50 tai 100
200	200	20	1	10	50 tai 100
Haittatapahtuman vuoksi muutettu annos ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a Katso taulukoista 3, 4, ja 5 ohjeet siihen, milloin muutettua annosta käytetään.					

Katso infuusioliuoksen säilytysolosuhteet kohdasta 6.3.

Kun LYNOZYFIC on laimennettu ohjeiden mukaisesti, anna se seuraavasti:

- Yhdistä valmisteltu laskimoinfuusiopussi, joka sisältää lopullisen LYNOZYFIC-liuoksen, infuusioletkuun, joka on valmistettu PVC:stä, polyeteenillä (PE) vuoratusta PVC:stä tai polyuretaanista (PU). On suositeltavaa käyttää 0,2 mikronin – 5 mikronin polyeetterisulfonisuodatinta (PES-suodatinta).
- Esitäytä LYNOZYFIC-valmisteella laskimoletkun päähän asti.
- Älä sekoita LYNOZYFIC-valmistetta muiden lääkkeiden kanssa äläkä anna samanaikaisesti muita lääkkeitä saman laskimoletkun kautta.
- Kun LYNOZYFIC-infuusio on valmis, huuhtele infuusioletku riittävällä määrällä steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneestettä varmistaaksesi, että infuusiopussin koko sisältö on annettu.
- Infusion kokonaisuikaan on sisällytettävä infuusioletkun huuhtelu.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. huhtikuuta 2025

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Irlanti

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa LYNOZYFIC-valmistetta on markkinoilla, kaikille potilaille/tukihenkilöille, joiden odotetaan käyttävän LYNOZYFIC-valmistetta, annetaan potilaskortti, jossa kerrotaan ja selitetään potilaille sytokiinioireyhtymän (CRS) ja immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisen oireyhtymän (ICANS) riskit. Potilaskortti sisältää myös varoitusviestin potilasta hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille siitä, että potilas saa LYNOZYFIC-valmistetta, joka voi aiheuttaa sytokiinioireyhtymän tai ICANS-oireyhtymän.

Potilaskortti sisältää seuraavat keskeiset asiat:

- kuvaus sytokiinioireyhtymän ja ICANS-oireyhtymän tärkeimmistä oireista ja löydöksistä
- kuvaus siitä, milloin on saatava kiireellistä apua terveydenhuollon ammattilaiselta tai hätäapua, jos sytokiinioireyhtymän tai ICANS-oireyhtymän oireita ja löydöksiä ilmaantuu
- muistutus siitä, että asteittain suurenevan LYNOZYFIC-hoito-ohjelman ensimmäisen annoksen kohdalla kaikkia potilaita on neuvottava pysymään hoidossa avustavan henkilön kanssa pätevän hoitokeskuksen lähellä 24 tunnin ajan infuusion päättymisen jälkeen
- muistutus asteittain suurenevan LYNOZYFIC-hoito-ohjelman toisen annoksen ja myöhempien annosten osalta siitä, että hoitavan lääkäri kertoo potilaalle, allejos potilaan on pysyttävä hoidossa avustavan henkilön kanssa pätevän hoitokeskuksen lähellä 24 tunnin ajan infuusion päättymisen jälkeen
- lääkkeen määräävän lääkärin yhteystiedot.

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Jotta vasteen kesto ja pitkäaikainen turvallisuus voidaan määrittää tarkemmin multippelia myeloomaa sairastavilla tutkittavilla, jotka ovat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitoa, mukaan lukien proteasomin estäjä, immunomodulatorinen aine ja CD38-vasta-aine, myyntiluvan haltijan on toimitettava lopullinen tutkimusraportti tutkimuksesta R5458-ONC-1826, joka on vaiheen 1/2, avoin, ensimmäinen ihmisillä tehtävä tutkimus linvoseltamabimonoterapiasta uusiutunutta tai hoitoresistenttiä multippelia myeloomaa (RRMM) sairastavilla tutkittavilla.	Tammikuu 2027
Linvoseltamabin tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi monoterapiana aikuispotilaiden hoitoon, joilla on uusiutunut tai hoitoresistentti multippeli myelooma, jotka ovat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitoa, mukaan lukien proteasomin estäjä, immunomodulatorinen aine, ja CD38-vasta-aine, ja joilla on osoitettu taudin eteneminen viimeisen hoidon aikana myyntiluvan haltija toimittaa tutkimuksen R5458-ONC-2245 tulokset, joka on avoin vaiheen 3 satunnaistettu, aktiivikontrolloitu tutkimus, jonka tarkoituksena on arvioida linvoseltamabimonoterapian tehoa ja turvallisuutta verrattuna elotutsumabiin, pomalidomidiin ja deksametasoniin (EPd) tutkittavilla, joilla on uusiutunut tai hoitoresistentti multippeli myelooma (RRMM) ja jotka ovat saaneet 1–4 aiempaa hoitolinjaa, mukaan lukien proteasomin estäjä ja lenalidomidi.	Kesäkuu 2027

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

LYNOZYFIC 5 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
linvoseltamabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 5 mg linvoseltamabia 2,5 ml:ssa pitoisuudella 2 mg/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, sakkaroosi, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
5 mg/2,5 ml
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kerta-annokseen
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laimentamisen jälkeen laskimoinfuusioon
Älä ravista injektiopulloa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1917/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

LYNOZYFIC 5 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
linvoseltamabi
i.v. laimennuksen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 mg/2,5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

LYNOZYFIC 200 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
linvoseltamabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 200 mg linvoseltamabia 10 ml:ssa pitoisuudella 20 mg/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, sakkaroosi, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
200 mg/10 ml
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kerta-annokseen
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laimentamisen jälkeen laskimoinfuusioon
Älä ravista injektiopulloa.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1917/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

LYNOZYFIC 200 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
linvoseltamabi
i.v. laimennuksen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

200 mg/10 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

LYNOZYFIC 5 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten LYNOZYFIC 200 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten linvoseltamabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä LYNOZYFIC on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan LYNOZYFIC-valmistetta
3. Miten LYNOZYFIC annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. LYNOZYFIC-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä LYNOZYFIC on ja mihin sitä käytetään

LYNOZYFIC on syöpälääke, jonka vaikuttavana aineena on linvoseltamabi.

Linvoseltamabia käytetään aikuisille multippeliksi myeloomaksi kutsutun luuydinsyövän hoitoon. Linvoseltamabia käytetään yksinään potilaille, jotka ovat saaneet vähintään kolme aiempaa syöpähoitoa, mukaan lukien immunomodulatorinen lääkeaine, proteasomin estäjä ja anti-CD38-vasta-aine, ja joiden syöpä on pahentunut edellisen hoidon saamisen jälkeen.

LYNOZYFIC-valmisteen vaikuttava aine linvoseltamabi on bispesifinen monoklonaalinen vasta-aine. Se on proteiinityppi, joka on suunniteltu tunnistamaan kaksi elimistössä olevaa kohdetta ja kiinnittymään niihin: multippelin myelooman syöpäsolujen pinnalla oleva B-solujen maturaation antigeeni (BCMA) ja T-solujen (immuunijärjestelmän solujen) pinnalla oleva CD3. Kiinnittymällä näihin proteiineihin linvoseltamabi tuo yhteen syöpäsolut ja T-solut. Tämä aktivoi T-solut, mikä tappaa sen jälkeen multippelin myelooman syöpäsoluja.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan LYNOZYFIC-valmistetta

Sinulle ei saa antaa LYNOZYFIC-valmistetta, jos

- olet allerginen linvoseltamabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos et ole varma, oletko allerginen, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan LYNOZYFIC-valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan LYNOZYFIC-valmistetta, jos

- sinulla on ollut kouristuskohtaus viimeisten 12 kuukauden aikana, koska LYNOZYFIC voi aiheuttaa neurologisia haittavaikutuksia.

Testit ja tarkastukset

Ennen kuin sinulle annetaan LYNOZYFIC-valmistetta:

- Lääkäri tarkistaa veresi infektion merkkien varalta. Jos sinulla on jokin infektio, sitä hoidetaan ennen LYNOZYFIC-hoidon aloittamista.
- Lääkäri tarkistaa myös, oletko raskaana tai imetätkö (ks. kohta 2, Raskaus ja imetus).

LYNOZYFIC-hoidon aikana

lääkärisi seuraa vointiasi haittavaikutusten varalta. Lääkäri tarkistaa veriarvosi säännöllisesti, koska verisolujen ja muiden veren osien määrä saattaa vähentyä.

Tarkkaile vakavia haittavaikutuksia

- LYNOZYFIC-hoito voi aiheuttaa sytokiinioireyhtymän (CRS). Sytokiinioireyhtymä on immuunireaktio, joka voi olla vakava tai hengenvaarallinen. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulle kehittyy sytokiinioireyhtymän oireita, joita ovat mm seuraavat: kuume, vilunväristykset, hengitysvaikeudet, nopea syke tai huimauksen tunne tai pyörrytys.
- LYNOZYFIC-hoito voi aiheuttaa vakavan immuunireaktion, jonka nimi on immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksinen oireyhtymä (ICANS). Ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi, jos sinulle kehittyy ICANS-oireyhtymän oireita, joita ovat mm. seuraavat: puhevaikeudet, kirjoittamisen vaikeudet tai ymmärtämisen vaikeudet, sekavuus, valppauden tai tietoisuuden heikentyminen, orientaation katoaminen tai kouristuskohtaukset.

ICANS-oireyhtymän kehittymisen mahdollisuuden takia LYNOZYFIC-hoidon aikana et voi ajaa tai käyttää raskaita koneita 24 tuntiin hoidon saamisen jälkeen ensimmäisen ja toisen LYNOZYFIC-annoksen kohdalla, tai jos sinulla on oireita kuten väsymyksen tunnetta, heitehuimausta tai sekavuutta LYNOZYFIC-hoidon saamisen aikana.

- LYNOZYFIC-hoito voi aiheuttaa vakavia, hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia infektioita, mukaan lukien harvinainen mutta vakava aivojen infektio nimeltä etenevä multifokaalinen leukoencefalopatia (PML). Ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi, jos sinulle kehittyy infektion oireita, joita ovat mm. seuraavat: kuume, vilunväristykset, vapina, väsymys, yskä, hengenahdistus, nopea hengitys, nopea syke, kömpelyys, heikkous, kävelyn vaikeudet, näkökyvyn muutokset, muistin heikentyminen tai puheen tai ajattelun vaikeudet.
- LYNOZYFIC-hoito voi aiheuttaa hypogammaglobulinemiaa, sairautta, jossa elimistö ei tuota tarpeeksi immunoglobuliineja (tunnetaan myös vasta-aineina), jotka ovat tärkeitä infektioiden torjumisessa.
- LYNOZYFIC-hoito voi aiheuttaa neutropeniaa (vähäinen neutrofiilien eli erään veren valkosolutyypin määrä), joka voi lisätä infektion riskiä, sekä kuumeista neutropeniaa (neutrofiilien vähäinen määrä ja kuume).

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on jokin edellä mainituista haittavaikutuksista LYNOZYFIC-hoidon aikana – katso lisätietoja kohdasta 4 ”Vakavat haittavaikutukset”. Sinulle annetaan myös potilaskortti, joka sisältää tietoja sytokiinioireyhtymästä ja ICANS-oireyhtymästä haittavaikutuksina, joita voi ilmetä LYNOZYFIC-hoidon aikana, sekä tietoja siitä, miten ne tunnistetaan. Pidä potilaskortti aina mukanas ja näytä se kaikille sinua hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille.

Lapset ja nuoret

LYNOZYFIC-valmistetta ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille. Tämä johtuu siitä, että LYNOZYFIC-valmistetta ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja LYNOZYFIC

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä sisältää lääkkeet, joita voit saada ilman reseptiä, sekä rohdosvalmisteet.

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan LYNOZYFIC-valmistetta, jos olet saanut äskettäin rokotuksen tai aiot ottaa rokotuksen.

Voit saada eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita neljään viikkoon asti ennen ensimmäistä LYNOZYFIC-annostasi ja LYNOZYFIC-hoidon lopettamisen jälkeisinä kuukausina. Lääkäri tarkistaa, voitko saada eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita hoidon lopettamisen jälkeen.

Raskaus ja imetys

Ei tiedetä, vaikuttaako LYNOZYFIC syntymättömään lapseen tai erittyykö se äidinmaitoon. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista, kerro siitä lääkärille tai sairaanhoitajalle ennen kuin sinulle annetaan LYNOZYFIC-valmistetta. Lääkäri voi myös tehdä raskaustestin ennen LYNOZYFIC-valmisteen antamista sinulle.

Ehkäisy

Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 5 kuukauden ajan LYNOZYFIC-hoidon lopettamisen jälkeen.

Raskaus

LYNOZYFIC-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä. Tämä lääke voi vahingoittaa syntymätöntä lasta, jos sitä käytetään raskauden aikana. Jos tulet raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana, kerro siitä välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle.

Imetys

Sinun ei pidä imettää hoidon aikana ja vähintään 5 kuukauteen viimeisen LYNOZYFIC-hoitokerran jälkeen. Tämä johtuu siitä, ettei tiedetä erittyykö LYNOZYFIC äidinmaitoon ja voiko se vaikuttaa lapseen.

Ajaminen ja työkalujen tai koneiden käyttö

LYNOZYFIC-valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Älä aja autoa, käytä työkaluja, käytä raskaita koneita äläkä tee asioita, jotka voivat aiheuttaa itsellesi vaaraa

- 24 tuntiin ensimmäisen ja toisen LYNOZYFIC-annoksen ottamisen jälkeen tai
- jos sinulle tulee uusia oireita kuten heitehuimausta tai sekavuutta milloin tahansa LYNOZYFIC-hoidon aikana (ks. kohta 4, Mahdolliset haittavaikutukset) tai
- jos lääkärisi on kehottanut sinua olemaan tekemättä näitä asioita.

LYNOZYFIC sisältää polysorbaatti 80:tä

5 mg:n linvoseltamabi-injektiopullo sisältää 2,5 mg polysorbaatti 80:tä per 2,5 ml:n injektiopullo, joka vastaa 1 mg:aa/ml.

200 mg:n linvoseltamabi-injektiopullo sisältää 10 mg polysorbaatti 80:tä per 10 ml:n injektiopullo, joka vastaa 1 mg:aa/ml.

Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten LYNOZYFIC annetaan

LYNOZYFIC annetaan sinulle multipplein myelooman hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Noudata lääkärisi sinulle kertomaa hoitoaikataulua. Kysy lääkäriltäsi, jos olet epävarma.

Milloin LYNOZYFIC annetaan

Tämä lääke annetaan ensin pienempinä, asteittain nousevina hoitoannoksina, ennen kuin sinulle annetaan täysiä hoitoannoksia.

- Ensimmäisen hoitoviikon ensimmäisenä päivänä sinulle annetaan asteittain suurenevan annostuksen ensimmäisenä annoksena 5 mg.
- Toisen hoitoviikon ensimmäisenä päivänä sinulle annetaan asteittain suurenevan annostuksen toisena annoksena 25 mg.
- Kolmannen hoitoviikon ensimmäisenä päivänä sinulle annetaan ensimmäinen täysi hoitoannos eli 200 mg.

Sen jälkeen saat täysiä hoitoannoksia eli 200 mg

- kerran viikossa 12 annoksen verran (hoitoviikkoina 4–13)
- ja sen jälkeen kahden viikon välein (hoitoviikkoina 14–24).

Jos hyödyt edelleen LYNOZYFIC-hoidosta vähintään 17 hoitoannoksen jälkeen, lääkärisi päättää, saatko LYNOZYFIC-valmistetta edelleen täysinä hoitoannoksina

- kahden viikon välein vai
- neljän viikon välein (jos hoitovasteesi on erittäin hyvä).

Lääkärisi voi jatkaa hoitoasi niin kauan kuin vasteesi LYNOZYFIC-hoitoon jatkuu tai niin kauan kuin haittavaikutukset eivät ole liian vaikeita. Lääkärisi voi muuttaa LYNOZYFIC-annostasi tai annoksen antoaajankohtaa, jos sinulle tulee tiettyjä haittavaikutuksia.

Miten LYNOZYFIC annetaan ja seuranta

LYNOZYFIC annetaan verisuoneen tiputuksena (laskimoinfuusiona). Lääkäri säätää infuusioon tarvittavaa aikaa riippuen siitä, millainen hoitovasteesi on.

- Asteittain suurenevan hoito-ohjelman ensimmäinen annos, asteittain suurenevan hoito-ohjelman toinen annos ja ensimmäinen täysi hoitoannos annetaan 4 tunnin aikana.
- Sinua on tarkkailtava mahdollisten haittavaikutusten varalta lääkkeenannon aikana ja 24 tunnin ajan ensimmäisen infuusion jälkeen.
 - Tämän tarkoituksena on tarkkailla mahdollisia sytokiinioireyhtymän, infuusioon liittyvien reaktioiden tai ICANS-oireyhtymän oireita tai löydöksiä (ks. kohta 2, Tarkkaile vakavia haittavaikutuksia).
- Jos sinulla on ollut sytokiinioireyhtymä, ICANS-oireyhtymä tai jokin muu kohtalainen tai vaikea haittavaikutus ensimmäisen annoksen jälkeen, sinua on tarkkailtava 24 tunnin ajan toisen annoksen jälkeen.
- Varaudu pysymään lähellä hoidon antopaikkaa hoidossa avustavan kanssa 24 tunnin seurantajakson aikana.
- Jos sinulla ei ole haittavaikutuksia asteittain nousevan annostusvaiheen ensimmäisen ja toisen hoitoannoksen jälkeen eikä myöskään ensimmäisen täyden hoitoannoksen jälkeen, lääkärisi voi antaa seuraavan infuusion 1 tunnin aikana. Jos siedät sen, lääkäri voi antaa muut infuusiot 30 minuutin aikana.

Muut lääkkeet, joita annetaan ennen LYNOZYFIC-hoitoa

Sinulle annetaan muita lääkkeitä ennen jokaista neljää ensimmäistä LYNOZYFIC-annostasi. Ne auttavat vähentämään haittavaikutusten, kuten sytokiinioireyhtymän tai infuusioon liittyvien reaktioiden, todennäköisyyttä. Näitä voivat olla lääkkeet, jotka vähentävät seuraavien riskiä:

- allerginen reaktio (antihistamiinit)
- tulehdus (kortikosteroidit)
- kuume (kuten parasetamoli)

Saatat myös saada näitä lääkkeitä myöhempiä LYNOZYFIC-annoksia varten mahdollisista haittavaikutuksista riippuen.

Sinulle annetaan todennäköisesti muitakin lääkkeitä infektion todennäköisyyden pienentämiseen ja/tai jotka perustuvat mahdollisiin haittavaikutuksiin tai sairaushistoriaasi.

Jos sinulle annetaan enemmän LYNOZYFIC-valmistetta kuin pitäisi

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa tämän lääkkeen, ja on epätodennäköistä, että saat liikaa lääkettä. Jos sinulle annetaan liikaa lääkettä (yliannostus), lääkärisi tutkii sinut haittavaikutusten varalta.

Jos unohdat LYNOZYFIC-hoitokäyntisi

On erittäin tärkeää, että käyt kaikilla hoitokäynneilläsi. Jos jokin käynti jää väliin, sovi uusi aika mahdollisimman pian.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Jos lopetat LYNOZYFIC-valmisteen saamisen

Älä lopeta LYNOZYFIC-hoitoa, ellet ole keskustellut asiasta lääkärisi kanssa. Tämä johtuu siitä, että hoidon lopettaminen voi pahentaa sairauttasi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulle tulee jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, jotka voivat olla vaikea-asteisia ja harvinaisissa tapauksissa johtaa kuolemaan, jos niitä ei hoideta oikein ja ajoissa.

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- sytokiiniioireyhtymä (CRS) – näitä voivat olla kuume, huimaus tai pyöräytyminen, vilunväristykset, hengitysvaikeudet, nopea sydämen syke
- keuhkoinfektio (keuhkokuume), jonka oireita ovat mm. yskä, kuume, hengitysvaikeus tai rintakipu
- COVID-19-infektio, jonka oireita ovat mm. kuume, vilunväristykset, yskä, hengitysvaikeus, kurkkukipu, väsymys tai uutena oireena ilmenevä maku- tai hajuaistin heikkeneminen
- virtsatieinfektio, jonka oireita ovat mm. kuume, vilunväristykset, kipu tai poltteleva tunne virtsatessa, voimistunut virtsaamisen tarve tai selkäkipu
- vähäinen immunoglobuliineiksi kutsuttavien vasta-aineiden pitoisuus veressä (hypogammaglobulinemia), joka saattaa lisätä infektioiden todennäköisyyttä
- tiettyjen valkosolujen vähäinen pitoisuus (neutropenia), joka voi lisätä infektioiden todennäköisyyttä – näkyy verikokeissa

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- infuusioon liittyvät reaktiot, joita voivat olla mm. kuume, huimauksen tai pyöräytyksen tunne, vilunväristykset, hengitysvaikeudet tai nopea syke
- merkit vakavasta immuunireaktiosta eli immuuniefektorisoluihin liittyvästä neurotoksisesta oireyhtymästä (ICANS) – joitakin sen merkkejä ovat:
 - vaikeudet puhua, kirjoittaa tai ymmärtää asioita
 - sekava tai vähemmän valpas tai tietoinen olo
 - orientaation puute
 - kouristuskohotukset
- tiettyntyyppisten valkosolujen vähäinen määrä, johon liittyy kuumetta (kuumeinen neutropenia)

- vaikea koko elimistön infektio (sepsis)
- sytomegalovirusinfektio (voi aiheuttaa vakavia veren ja kudosten infektoita)

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

- etenevä multifokaalinen leukoencefalopatia (PML). Etenevän multifokaalisen leukoencefalopatian oireita voivat olla mm. kömpelyys, heikkous, kävelyn vaikeudet, näkökyvyn muutokset, muistin heikentyminen tai puheen tai vaikeudet.

Kerro heti lääkärille, jos havaitset jonkin edellä luetelluista vakavista haittavaikutuksista.

Muut haittavaikutukset

Muut haittavaikutukset on lueteltu alla. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulle tulee jokin näistä haittavaikutuksista.

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- nenän, sivuonteloiden tai kurkun tulehdus (ylähengitystieinfektio)
- verihiutaleiden vähäinen pitoisuus (trombosytopenia), joka saattaa lisätä mustelmien tai verenvuotojen todennäköisyyttä
- vähäinen punasolujen määrä (anemia)
- vähäinen valkosolujen määrä (lymfopenia)
- vähentynyt ruokahalu
- suurentuneet virtsahappopitoisuudet veressä
- vähäinen fosfaattipitoisuus (hypofosfatemia)
- univaikeudet (unettomuus)
- aivotoiminnan muutokset (enkefalopatia)
- kipu tai lihassärky
- kipu
- lihasheikkous tai muutokset lihasten liikkeissä
- päänsärky
- korkea verenpaine (hypertensio)
- yskä
- hengenahdistus
- nenän tukkoisuus
- ripuli
- ummetus
- huonovointisuus (pahoinvointi)
- oksentelu
- ihottuma
- käsien, nilkkojen tai jalkojen turvotus (edeema)
- kuume
- voimakas väsymys (uupumus)
- vilunväristykset
- veren kreatiniinipitoisuuden nousu
- painonlasku

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- kohonnut veren maksaentsyymien (transaminaasien) pitoisuus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. LYNOZYFIC-valmisteen säilyttäminen

Lääkäri säilyttää LYNOZYFIC-valmisteen sairaalassa tai klinikalla.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Avaamaton injektiopullo

- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
- Ei saa jäätyä.
- Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Infuusioneste

Anna laimennettu liuos välittömästi valmistelun jälkeen. Laimennetun infuusioliuoksen on osoitettu olevan käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili seuraavasti:

- Enintään 8 tuntia huoneenlämmössä (20°C – 25 °C) valmistelusta infuusion alkuun.
- Enintään 48 tuntia jääkaapissa 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa valmistelusta infuusion alkuun.

Mikrobiologisesta näkökulmasta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne tavallisesti saa ylittää 24 tuntia 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa, ellei laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Suojaa infuusioliuos valolta säilytyksen aikana.

Lääkäri hävittää kaikki tarpeettomat lääkkeet asianmukaisesti. Näin menetellen suojellaan luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Vaikuttava aine on linvoseltamabi.

- Yksi injektiopullo sisältää 5 mg linvoseltamabia 2,5 ml:ssa (2 mg/ml).
- Yksi injektiopullo sisältää 200 mg linvoseltamabia 10 ml:ssa (20 mg/ml).

Muut aineet ovat histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, sakkaroosi, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2, LYNOZYFIC sisältää polysorbaatti 80:tä).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

LYNOZYFIC infuusiokonsentraatti, liuosta varten toimitetaan kirkkaana tai hieman opaalinhoitoisena, värittömänä tai vaaleankeltaisena nesteinä, jossa ei käytännössä ole hiukkasia, lasisessa injektiopullossa.

LYNOZYFIC toimitetaan kahtena eri vahvuutena (5 mg ja 200 mg). Jokainen LYNOZYFIC-pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 0800 89383

България

Regeneron Ireland DAC
Тел.: 008002100419

Česká republika

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 050 148

Danmark

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 80 20 03 57

Deutschland

Regeneron GmbH
Tel.: 0800 330 4267

Eesti

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 004 4845

Ελλάδα

Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 00800 44146336

España

Regeneron Spain S.L.U.
Tel: 900031311

France

Regeneron France SAS
Tél: 080 554 3951

Hrvatska

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 787 074

Ireland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 1800800920

Ísland

Regeneron Ireland DAC
Sími: 800 4431

Lietuva

Regeneron Ireland DAC
Tel: 8 800 33598

Luxembourg/Luxemburg

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 8007-9000

Magyarország

Regeneron Ireland DAC
Tel.: 06-809-93029

Malta

Regeneron Ireland DAC
Tel: 80065169

Nederland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 020 0943

Norge

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 8003 15 33

Österreich

Regeneron Ireland DAC
Tel: 01206094094

Polska

Regeneron Ireland DAC
Tel.: 800 080 691

Portugal

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800783394

România

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 400670

Slovenija

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 83155

Slovenská republika

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 123 255

Italia

Regeneron Italy S.r.l.
Tel: 800180052

Suomi/Finland

Regeneron Ireland DAC
Puh/Tel: 0800 772223

Κύπρος

Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 800 925 47

Sverige

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0201 604786

Latvija

Regeneron Ireland DAC
Tel: 8000 5874

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:
Syöpälääkkeiden asianmukaista käsittelyä ja hävittämistä koskevat menettelyt on huomioitava.

Laimennusohjeet

Valmistele LYNOZYFIC aseptista tekniikkaa käyttäen. Jokainen injektiopullo on tarkoitettu vain kerta-annokseen. Hävitä injektiopulloon jäänyt käyttämätön valmiste.

Älä ravista injektiopulloa.

Tarkasta valmiste silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. LYNOZYFIC on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen neste, jossa ei käytännössä ole näkyviä hiukkasia. Hävitä injektiopullo, jos liuos on sameaa, värjäntynyt tai sisältää hiukkasia.

Vedä haluttu annos LYNOZYFIC-injektiopullosta taulukon 1 mukaisesti ja siirrä se infuusiopussiin, jossa on 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä. LYNOZYFIC on yhteensopiva polyvinyylidikloridista (PVC), ei-dietyyliheksyyliftalaatista (ei-DEHP), polyolefiinista (PO) tai etyylivinyylisetaatista (EVA) valmistettujen infuusiopussien kanssa. Sekoita laimennettu liuos kääntämällä sitä varovasti ylösalaisin. Älä ravista liuosta.

Taulukko 1: Infuusiopussiin lisättävät LYNOZYFIC-tilavuudet

LYNOZYFIC-annos (mg)	LYNOZYFIC-valmisteen määrä injektiopulloa kohden (mg)	Injektiopullon pitoisuus (mg/ml)	Tarvitta va injektiopullojen määrä	LYNOZYFIC-valmisteen kokonaistilavuus annoksen valmistelua varten (ml)	Natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %)-injektione, USP-infuusiopussin (PVC tai PO) tilavuus (ml)
5	5	2	1	2,5	50 tai 100
25	5	2	5	12,5	50 tai 100
200	200	20	1	10	50 tai 100
Haittatapahtuman vuoksi muutettu annos ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a Katso valmisteyhteenvedon taulukoista 3, 4, ja 5 ohjeet siihen, milloin muutettua annosta käytetään.					

Kun LYNOZYFIC on laimennettu ohjeiden mukaisesti, anna se seuraavasti:

- Yhdistä valmisteltu laskimoinfuusiopussi, joka sisältää lopullisen LYNOZYFIC-liuoksen, infuusioletkuun, joka on valmistettu PVC:stä, polyeteenillä (PE) vuoratusa PVC:stä tai polyuretaanista (PU). On suositeltavaa käyttää 0,2 mikronin – 5 mikronin polyeetterisulfonisuatinta (PES-suodatinta).
- Esitäytä LYNOZYFIC-valmisteella laskimoletkun päähän asti.
- Älä sekoita LYNOZYFIC-valmistetta muiden lääkkeiden kanssa äläkä anna samanaikaisesti muita lääkkeitä saman laskimoletkun kautta.
- Kun LYNOZYFIC-infuusio on valmis, huuhtele infuusioletku riittävällä määrällä steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneestä varmistaaksesi, että infuusiopussin koko sisältö on annettu.
- Infusion kokonaisuikaan on sisällytettävä infuusioletkun huuhtelu.

Anna laimennettu liuos välittömästi valmistelun jälkeen. Laimennetun infuusioliuoksen on osoitettu olevan käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili seuraavasti:

- Enintään 8 tuntia huoneenlämmössä (20 °C – 25 °C) valmistelusta infusion alkuun.
- Enintään 48 tuntia jääkaapissa 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa valmistelusta infusion alkuun.

Mikrobiologisesta näkökulmasta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne tavallisesti saa ylittää 24 tuntia 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa, ellei laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Suojaa infuusioliuos valolta säilytyksen aikana.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.