

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

LYNOZYFIC 5 mg koncentrat za otopinu za infuziju  
LYNOZYFIC 200 mg koncentrat za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### LYNOZYFIC 5 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica sadrži 5 mg linvoseltamaba u 2,5 ml pri koncentraciji od 2 mg/ml.

### LYNOZYFIC 200 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica sadrži 200 mg linvoseltamaba u 10 ml pri koncentraciji od 20 mg/ml.

Linvoseltamab je rekombinantno ljudsko bispecifično imunoglobulinsko (Ig)G4 protutijelo proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNA u kulturi suspenzije stanica jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO).

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Bočica od 5 mg linvoseltamaba sadrži 2,5 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 2,5 ml, što odgovara 1 mg/ml.

Bočica od 200 mg linvoseltamaba sadrži 10 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 10 ml, što odgovara 1 mg/ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedo žuta tekućina koja je uglavnom bez vidljivih čestica, s pH vrijednošću od 6,0 i osmolarnošću od približno 358 mmol/l (2 mg/ml) i približno 372 mmol/l (20 mg/ml).

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Lijek LYNOZYFIC indiciran je kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom koji su prethodno primili najmanje 3 terapije, uključujući inhibitor proteasoma, imunomodulirajući lijek i monoklonsko protutijelo protiv CD38 i kod kojih je došlo do napredovanja bolesti uz posljednju terapiju.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje trebaju započeti i nadzirati liječnici s iskustvom u liječenju multiplog mijeloma.

LYNOZYFIC treba primjenjivati zdravstveni radnik s neposrednim pristupom opremi za hitne slučajeve i odgovarajućoj medicinskoj podršci za zbrinjavanje teških reakcija kao što su sindrom otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS), reakcije povezane s infuzijom (engl. *infusion-related reactions*, IRR) ili sindrom neurotoksičnosti povezane s imunskim efektorskim stanicama (engl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) ako se pojave (vidjeti dio 4.4).

Prije započinjanja liječenja potrebno je obaviti kompletnu krvnu sliku. Potrebno je isključiti aktivne infekcije (vidjeti dio 4.4). Također treba isključiti trudnoću u žena reproduktivne dobi (vidjeti dio 4.6).

## Doziranje

### *Terapija za premedikaciju*

Treba primijeniti lijekove za premedikaciju iz Tablice 1 kako bi se smanjio rizik od CRS-a i/ili IRR-a (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Lijekove za premedikaciju treba primjenjivati dok se dvije pune doze ne podnesu bez pojave CRS-a i/ili IRR-a.

**Tablica 1: Lijekovi za premedikaciju**

| Doza                                                             | Lijekovi za premedikaciju                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Primjena u odnosu na infuziju lijeka LYZOZYFIC |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Postupno povećavanje doze (uključujući 1. dozu od 200 mg)</b> | 40 mg deksametazona i.v.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1 do 3 sata prije infuzije                     |
|                                                                  | Antihistaminik (npr. difenhidramin 25 mg oralno ili i.v.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 30 do 60 minuta prije infuzije                 |
|                                                                  | Paracetamol (npr. 500 do 1000 mg oralno)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 30 do 60 minuta prije infuzije                 |
| <b>2. doza od 200 mg</b>                                         | Deksametazon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1 do 3 sata prije infuzije                     |
|                                                                  | 40 mg deksametazona i.v. u bolesnika koji su iskusili CRS i/ili IRR s prethodnom infuzijom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                |
|                                                                  | 10 mg deksametazona i.v. u bolesnika koji nisu iskusili CRS i/ili IRR s prethodnom infuzijom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                |
|                                                                  | Antihistaminik (npr. difenhidramin 25 mg oralno ili i.v.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 30 do 60 minuta prije infuzije                 |
|                                                                  | Paracetamol (npr. 500 do 1000 mg oralno)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 30 do 60 minuta prije infuzije                 |
| <b>Naredne doze od 200 mg</b>                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ako bolesnik iskusi CRS i/ili IRR s prethodnom infuzijom, ponoviti primjenu lijekova za premedikaciju kako je prethodno opisano za 2. dozu od 200 mg.</li> <li>Kada se doza od 200 mg podnosi bez pojave CRS-a i/ili IRR-a: <ul style="list-style-type: none"> <li>Ako je bolesnik primio 40 mg deksametazona i.v. s prethodnom infuzijom, smanjiti na 10 mg deksametazona i.v. i nastaviti primjenu drugih lijekova za premedikaciju kako je prethodno opisano.</li> <li>Ako je bolesnik primio 10 mg deksametazona i.v. s prethodnom infuzijom, prekinuti primjenu svih lijekova za premedikaciju.</li> </ul> </li> </ul> |                                                |

### Profilaktička terapija

Za sve bolesnike preporučuje se profilaktička terapija u skladu sa smjernicama pojedine lokalne zdravstvene ustanove za pneumoniju uzrokovanu gljivicom *Pneumocystis jirovecii* (engl. *Pneumocystis jirovecii pneumonia*, PJP) i herpes simplex i zoster viruse. Treba uzeti u obzir profilaktičku primjenu antimikrobnih i antivirusnih lijekova, uključujući profilaksu protiv citomegalovirusne (CMV) infekcije, na temelju smjernica pojedine lokalne zdravstvene ustanove (vidjeti dio 4.4).

### Preporučeno doziranje

Preporučeno postupno povećavanje terapijske doze, puna terapijska doza i učestalost terapije navedeni su u Tablici 2. Svaka doza smije se primijeniti samo ako se prethodna doza podnosi. Za doze koje se ne podnose pogledati Tablicu 3, Tablicu 4 i Tablicu 5.

Sve bolesnike treba nadzirati u pogledu znakova i simptoma moguće pojave CRS-a, IRR-a i ICANS-a tijekom primjene i tijekom 24 sata nakon završetka infuzije prve doze tijekom postupnog povećavanja doze. Bolesnike treba uputiti da ostanu s njegovateljem u neposrednoj blizini kvalificiranog centra za liječenje 24 sata nakon prve doze tijekom postupnog povećavanja doze (vidjeti dio 4.4).

Bolesnike koji su iskusili CRS, IRR, neurološku nuspojavu ili bilo koji štetni događaj  $\geq 2$ . stupnja pri primjeni prve doze tijekom postupnog povećavanja doze potrebno je nadzirati tijekom primjene i tijekom 24 sata nakon primjene druge doze tijekom postupnog povećavanja doze i treba ih uputiti da ostanu s njegovateljem u neposrednoj blizini kvalificiranog centra za liječenje 24 sata (vidjeti dio 4.4).

**Tablica 2: Preporučeno doziranje**

| Raspored doziranja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Dan <sup>a</sup>                                     | Doza lijeka LYNOZYFIC                            |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------|
| Raspored postupnog povećavanja doze                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1. dan 1. tjedna                                     | 1. terapijska doza tijekom postupnog povećavanja | 5 mg   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1. dan 2. tjedna                                     | 2. terapijska doza tijekom postupnog povećavanja | 25 mg  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1. dan 3. tjedna                                     | Prva puna terapijska doza                        | 200 mg |
| Raspored doziranja jednom tjedno                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Od 4. tjedna do 13. tjedna za 10 terapijskih doza    | Pune terapijske doze                             | 200 mg |
| Raspored doziranja svaka 2 tjedna                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 14. tjedan i svaka 2 tjedna nakon toga               | Pune terapijske doze                             | 200 mg |
| <b>Bolesnici koji su primili najmanje 17 doza od 200 mg i imaju potvrđen odgovor kao vrlo dobar djelomični odgovor (engl. <i>very good partial response</i>, VGPR) ili bolji prema kriterijima međunarodne radne skupine za mijelom (engl. <i>international myeloma working group</i>, IMWG) u 24. tjednu ili nakon njega<sup>b</sup></b> |                                                      |                                                  |        |
| Raspored doziranja svaka 4 tjedna                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | U 24. tjednu ili kasnije i svaka 4 tjedna nakon toga | Terapijske doze                                  | 200 mg |
| <sup>a</sup> Tjedne doze trebaju biti u razmaku od najmanje 5 dana.<br><sup>b</sup> Bolesnici koji nisu postigli VGPR ili bolji u 24. tjednu trebaju nastaviti primati LYNOZYFIC svaka 2 tjedna.                                                                                                                                          |                                                      |                                                  |        |

### Trajanje liječenja

Liječenje treba nastaviti do napredovanja bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

### Zbrinjavanje nuspojava

U Tablici 3 opisano je zbrinjavanje CRS-a. U Tablici 4 opisano je zbrinjavanje ICANS-a. U Tablici 5 opisano je zbrinjavanje drugih štetnih događaja.

### Sindrom otpuštanja citokina

Identificirati CRS na temelju kliničke prezentacije (vidjeti dio 4.4). Procijeniti i liječiti druge uzroke vrućice, hipoksije i hipotenzije. Ako postoji sumnja na CRS, privremeno prekinuti primjenu lijeka LYNOZYFIC dok se CRS ne povuče. CRS treba zbrinjavati u skladu s preporukama iz Tablice 3 i

važecim smjernicama prakse. Treba primijeniti potpurnu terapiju za CRS koja može uključivati intenzivnu skrb za teški ili po život opasan CRS.

**Tablica 3: Preporuke za zbrinjavanje sindroma otpuštanja citokina**

| Stupanj <sup>a</sup> | Prisutni simptomi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Preporuke                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. stupanj           | Vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Privremeno prekinuti liječenje dok se CRS ne povuče.</li> <li>• Pružiti potpurnu skrb koja može uključivati intenzivnu skrb.</li> <li>• Uzeti u obzir anticitokinsku terapiju<sup>c</sup> i/ili kortikosteroide<sup>d</sup>.</li> <li>• Kod ponovnog započinjanja liječenja pogledati Tablicu 6.</li> </ul>                                                                                                            |
| 2. stupanj           | Vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$ s:<br>Hipotenzijom koja reagira na tekućine i ne zahtijeva vazopresore i/ili<br>Hipoksijom koja zahtijeva kisik niskog protoka <sup>e</sup> putem nazalne kanile ili tehnikom „blow-by” (držanjem izvora kisika pokraj lica)                                                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Privremeno prekinuti liječenje dok se CRS ne povuče.</li> <li>• Pružiti potpurnu skrb koja može uključivati intenzivnu skrb.</li> <li>• Ako se simptomi ne poboljšaju u roku od 4 sata, primijeniti anticitokinsku terapiju<sup>c</sup>.</li> <li>• U bolesnika s toksičnim učincima na organe primijeniti kortikosteroide<sup>d</sup>.</li> <li>• Kod ponovnog započinjanja liječenja pogledati Tablicu 6.</li> </ul> |
| 3. stupanj           | Vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$ s:<br>Hipotenzijom koja zahtijeva vazopresor (s vazopresinom ili bez njega) i/ili<br>Hipoksijom koja zahtijeva kisik visokog protoka <sup>e</sup> putem nazalne kanile, maske za lice, „non-rebreather” maske ili Venturi maske.                                                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Privremeno prekinuti liječenje dok se CRS ne povuče.</li> <li>• Pružiti potpurnu skrb koja može uključivati intenzivnu skrb, uključujući anticitokinsku terapiju<sup>c</sup> i kortikosteroide<sup>d</sup>.</li> <li>• Kod ponovnog započinjanja liječenja pogledati Tablicu 6.</li> <li>• Trajno prekinuti liječenje ako se CRS 3. stupnja ponovno pojavi s narednim infuzijama.</li> </ul>                           |
| 4. stupanj           | Vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$ s:<br>Hipotenzijom koja zahtijeva više vazopresora (isključujući vazopresin) i/ili<br>Hipoksijom koja zahtijeva kisik pozitivnim tlakom (npr. kontinuiranim pozitivnim tlakom u dišnim putevima (engl. <i>continuous positive airway pressure</i> , CPAP), dvorazinskim pozitivnim tlakom u dišnim putevima (engl. <i>bilevel positive airway pressure</i> , BiPAP), intubaciju i mehaničku ventilaciju). | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trajno prekinuti liječenje.</li> <li>• CRS treba zbrinjavati prema preporukama za 3. stupanj.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Drugo                | AST/ALT $> 5 \times \text{GGN}$ povezan s CRS-om 3. ili nižeg stupnja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Privremeno prekinuti liječenje dok se CRS ne povuče i AST/ALT su <math>&lt; 3 \times \text{GGN}</math> ako je početna vrijednost bila normalna ili 1,5 do <math>3 \times</math> početna vrijednost ako je početna vrijednost bila povišena.</li> </ul>                                                                                                                                                                 |

| Stupanj <sup>a</sup> | Prisutni simptomi                                                                                                                                                                                   | Preporuke                                                                                                                                                                                    |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      |                                                                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pružiti potpurnu skrb koja može uključivati intenzivnu skrb i nadzirati.</li> <li>Kod ponovnog započinjanja liječenja pogledati Tablicu 6.</li> </ul> |
| <sup>a</sup>         | Na temelju Lee kriterija za stupnjevanje CRS-a (Lee et al., 2019.).                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                              |
| <sup>b</sup>         | Pripisana CRS-u. Vrućica ne mora uvijek biti prisutna istodobno s hipotenzijom ili hipoksijom jer može biti maskirana intervencijama kao što su steroidi, antipiretici ili anticitokinska terapija. |                                                                                                                                                                                              |
| <sup>c</sup>         | Može se uzeti u obzir 8 mg/kg tocilizumaba infuzijom tijekom 1 sata, ne premašujući 800 mg.                                                                                                         |                                                                                                                                                                                              |
| <sup>d</sup>         | Npr. 20 mg deksametazona dnevno u podijeljenim dozama ili ekvivalent.                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                              |
| <sup>e</sup>         | Kisik niskog protoka definiran kao kisik koji se isporučuje pri < 6 l u minuti: kisik visokog protoka definiran kao kisik koji se isporučuje pri ≥ 6 l u minuti.                                    |                                                                                                                                                                                              |

*Sindrom neurotoksičnosti povezane s imunosnim efektorskim stanicama (ICANS)*

Preporuke za zbrinjavanje ICANS-a sažete su u Tablici 4. Na prvi znak sumnje na ICANS privremeno prekinuti primjenu lijeka LYNOZYFIC i uzeti u obzir konzultaciju s neurologom i drugim specijalistima za daljnju procjenu i zbrinjavanje. Isključiti druge uzroke neuroloških simptoma. Pružiti potpurnu terapiju koja može uključivati intenzivnu skrb za teški ili po život opasni ICANS.

**Tablica 4: Preporuke za zbrinjavanje ICANS-a**

| Stupanj <sup>a</sup> | Prisutni simptomi <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                | Preporuke                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Svi stupnjevi        | Pogledati informacije po stupnju.                                                                                                                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pružiti potpurnu terapiju koja može uključivati intenzivnu skrb. Zbrinuti u skladu s važećim smjernicama prakse.</li> <li>Uzeti u obzir nesedirajuće lijekove protiv epileptičkih napadaja za profilaksu epileptičkih napadaja.</li> </ul>                                                                                                                                                             |
| 1. stupanj           | ICE <sup>c</sup> rezultat 7-9,<br>ili smanjena razina svijesti <sup>d</sup> : budi se spontano.                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Privremeno prekinuti liječenje dok se neurološki simptomi ne povuku ili vrate na početno stanje.</li> <li>Kod ponovnog započinjanja liječenja pogledati Tablicu 6.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                          |
| 2. stupanj           | ICE <sup>c</sup> rezultat 3-6,<br>ili smanjena razina svijesti <sup>d</sup> : budi se na glas.                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Privremeno prekinuti liječenje dok se neurološki simptomi ne povuku ili vrate na početno stanje.</li> <li>Primijeniti deksametazon<sup>e</sup> 10 mg i.v. svakih 6 sati. Nastaviti primjenu deksametazona do povlačenja do 1. ili nižeg stupnja, a zatim postupno smanjivati.</li> <li>Kod ponovnog započinjanja liječenja pogledati Tablicu 6.</li> </ul>                                             |
| 3. stupanj           | ICE <sup>c</sup> rezultat 0-2,<br>ili smanjena razina svijesti <sup>d</sup> : budi se samo na taktilne podražaje,<br>ili epileptički napadaji: <ul style="list-style-type: none"> <li>bilo koji klinički epileptički napadaj, fokalni ili generalizirani, koji se brzo povlači ili</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Privremeno prekinuti liječenje dok se neurološki simptomi ne povuku ili vrate na početno stanje.</li> <li>Uzeti u obzir neurološku procjenu.</li> <li>Primijeniti deksametazon<sup>e</sup> 10 mg i.v. svakih 6 sati. Nastaviti primjenu deksametazona do povlačenja do 1. ili nižeg stupnja, a zatim postupno smanjivati.</li> <li>Kod ponovnog započinjanja liječenja pogledati Tablicu 6.</li> </ul> |

| Stupanj <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Prisutni simptomi <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Preporuke                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>nekonvulzivni epileptički napadaji na elektroencefalogramu (EEG) koji se povlače intervencijom,</li> </ul> <p>ili povišen intrakranijalni tlak: fokalni/lokalni edem na neurološkoj snimci.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Trajno prekinuti liječenje za rekurentni ICANS 3. stupnja.</li> </ul>                                                                                                                                                                                           |
| 4. stupanj                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>ICE<sup>c</sup> rezultat 0,</p> <p>ili smanjena razina svijesti<sup>d</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>bolesnik se ne može razbuditi ili su potrebni snažni ili ponavljajući taktilni podražaji da se razbudi ili</li> <li>stupor ili koma,</li> </ul> <p>ili epileptički napadaji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po život opasni produljeni epileptički napadaj (&gt;5 minuta) ili</li> <li>ponavljajući klinički ili električni epileptički napadaji bez povratka na početno stanje u međuvremenu,</li> </ul> <p>ili motorički nalazi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>duboka fokalna motorička slabost kao što je hemipareza ili parapareza</li> </ul> <p>ili povišen intrakranijalni tlak/cerebralni edem, sa znakovima/simptomima kao što su:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>difuzni cerebralni edem na neurološkoj snimci ili</li> <li>decerebralno ili dekortikalno držanje ili</li> <li>paraliza VI. moždanog živca ili</li> <li>papiledem ili</li> <li>Cushingova trijada.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Trajno prekinuti liječenje.</li> <li>Uzeti u obzir neurološku procjenu.</li> <li>Primijeniti deksametazon<sup>e</sup> 10 mg i.v. svakih 6 sati. Nastaviti primjenu deksametazona do povlačenja do 1. ili nižeg stupnja, a zatim postupno smanjivati.</li> </ul> |
| <p><sup>a</sup> Na temelju stupnjevanja ICANS-a Američkog društva za transplantaciju i staničnu terapiju (<i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT</i>) iz 2019.</p> <p><sup>b</sup> Zbrinjavanje određuje najteži događaj koji se ne može pripisati nijednom drugom uzroku.</p> <p><sup>c</sup> Ako se bolesnik može razbuditi i sposoban je obaviti procjenu encefalopatije povezane s imunosnim efektorskim stanicama (engl. <i>Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy, ICE</i>), procijeniti: Orijentaciju (orijentiran u odnosu na godinu, mjesec, grad, bolnicu = 4 boda); Imenovanje (imenuje 3 predmeta, npr. pokazuje na sat, olovku, gumb = 3 boda); Izvršavanje naredbi (npr. „pokaži mi 2 prsta” ili „zatvori oči i isplazi jezik” = 1 bod); Pisanje (sposobnost pisanja standardne rečenice = 1 bod) i Pažnja (broji unatrag od 100 po 10 = 1 bod). Ako se bolesnik ne može razbuditi i ne može obaviti procjenu ICE-a (4. stupanj ICANS-a) = 0 bodova.</p> <p><sup>d</sup> Ne može se pripisati nijednom drugom uzroku.</p> <p><sup>e</sup> Sva navođenja primjene deksametazona odnose se na deksametazon ili ekvivalent.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

### Druge nuspojave

Preporuke za zbrinjavanje drugih nuspojava sažete su u Tablici 5.

**Tablica 5: Preporuke za zbrinjavanje drugih nuspojava**

| Nuspojava                                      | Stupanj    | Preporuke                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Reakcije povezane s infuzijom (IRR)            | 2. stupanj | <ul style="list-style-type: none"><li>• Prekinuti infuziju i liječiti simptome.</li><li>• Može nastaviti liječenje preostalom infuzijom (ukupno vrijeme infuzije ne smije biti dulje od 6 sati) kada su simptomi 1. stupnja ili početno stanje.</li><li>• Kod ponovnog započinjanja liječenja pogledati Tablicu 6.</li></ul>              |
|                                                | 3. stupanj | <ul style="list-style-type: none"><li>• Prekinuti infuziju i liječiti simptome.</li><li>• Može se nastaviti kada su simptomi 1. stupnja ili početno stanje.</li><li>• Kod ponovnog započinjanja liječenja pogledati Tablicu 6.</li><li>• Trajno prekinuti liječenje ako se IRR 3. stupnja ponovno pojavi s narednim infuzijama.</li></ul> |
|                                                | 4. stupanj | <ul style="list-style-type: none"><li>• Trajno prekinuti liječenje i liječiti simptome.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                         |
| Neurološki štetni događaj (isključujući ICANS) | 2. stupanj | <ul style="list-style-type: none"><li>• Privremeno prekinuti liječenje dok se simptomi ne povuku do 1. stupnja ili na početno stanje.</li><li>• Kod ponovnog započinjanja liječenja pogledati Tablicu 6.</li></ul>                                                                                                                        |
|                                                | 3. stupanj | <ul style="list-style-type: none"><li>• Privremeno prekinuti liječenje do povratka na 1. stupanj ili početno stanje.</li><li>• Kod ponovnog započinjanja liječenja pogledati Tablicu 6.</li></ul>                                                                                                                                         |
|                                                | 4. stupanj | <ul style="list-style-type: none"><li>• Uzeti u obzir trajni prekid liječenja.</li><li>• Ako se liječenje ne prekine trajno, privremeno prekinuti primjenu narednih terapijskih doza do povratka na 1. stupanj ili početno stanje i pogledati Tablicu 6 za ponovno započinjanje liječenja.</li></ul>                                      |
| Infekcije                                      | 3. stupanj | <ul style="list-style-type: none"><li>• Privremeno prekinuti liječenje u bolesnika s aktivnom infekcijom dok se infekcija ne poboljša do 1. ili nižeg stupnja.</li><li>• Kod ponovnog započinjanja liječenja pogledati Tablicu 6.</li></ul>                                                                                               |
|                                                | 4. stupanj | <ul style="list-style-type: none"><li>• Uzeti u obzir trajni prekid liječenja. Ako se liječenje ne prekine trajno, privremeno prekinuti primjenu narednih terapijskih doza do povratka na 1. stupanj ili početno stanje i slijediti preporuke iz</li></ul>                                                                                |

| Nuspojava                     | Stupanj                                                                                                                         | Preporuke                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               |                                                                                                                                 | Tablice 6 za ponovno započinjanje primjene doza.                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Druge nehematološke nuspojave | 3. stupanj                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Privremeno prekinuti liječenje do povratka na 1. stupanj ili početno stanje.</li> <li>Kod ponovnog započinjanja liječenja pogledati Tablicu 6.</li> </ul>                                                                                                                     |
|                               | 4. stupanj                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Uzeti u obzir trajni prekid liječenja.</li> <li>Ako se liječenje ne prekine trajno, privremeno prekinuti primjenu narednih terapijskih doza do povratka na 1. stupanj ili početno stanje i slijediti preporuke iz Tablice 6 za ponovno započinjanje primjene doza.</li> </ul> |
| Hematološke nuspojave         | Broj trombocita manji od 50 000/ $\mu$ l uz krvarenje<br>ILI<br>manji od 25 000/ $\mu$ l                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Privremeno prekinuti liječenje do 25 000/<math>\mu</math>l ili više vrijednosti i odsutnosti dokaza o krvarenju.</li> <li>Kod ponovnog započinjanja liječenja pogledati Tablicu 6.</li> </ul>                                                                                 |
|                               | Apsolutni broj neutrofila manji od $1,0 \times 10^9/l$ s infekcijom 2. ili višeg stupnja<br>ILI<br>manji od $0,5 \times 10^9/l$ | <ul style="list-style-type: none"> <li>Privremeno prekinuti liječenje do <math>0,5 \times 10^9/l</math> ili više vrijednosti i dok se infekcija ne poboljša do 1. ili nižeg stupnja.</li> <li>Kod ponovnog započinjanja liječenja pogledati Tablicu 6.</li> </ul>                                                    |
|                               | Febrilna neutropenija                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Privremeno prekinuti liječenje dok broj neutrofila ne bude veći od <math>1,0 \times 10^9/l</math> i dok se vrućica ne povuče.</li> <li>Kod ponovnog započinjanja liječenja pogledati Tablicu 6.</li> </ul>                                                                    |

#### *Izmjene doze na temelju nuspojava*

Za zbrinjavanje toksičnosti povezanih s lijekom LYNOZYFIC mogu biti potrebne odgode doze (vidjeti dio 4.4). Vidjeti Tablice 3, 4 i 5 za zbrinjavanje nuspojava. Preporuke za ponovno započinjanje terapije lijekom LYNOZYFIC nakon pojave nuspojave navedene su u Tablici 6.

Kod ponovnog započinjanja terapije doze treba primjenjivati u razmaku od najmanje 5 dana od prethodno primijenjene doze. Postupno povećavanje terapijske doze može se ponoviti na temelju kliničke prosudbe. Doze ne smiju premašivati preporučene doze iz Tablice 2. Primijeniti lijekove za premedikaciju prema Tablici 1. Nakon nastavka liječenja, ako se primijenjena doza podnosi, nastaviti sa sljedećom dozom preporučenog režima doziranja prema Tablici 2.

**Tablica 6: Preporuke za ponovno započinjanje terapije lijekom LYNOZYFIC nakon nuspojave**

| Posljednja primijenjena doza | Nuspojava i stupanj     | Doza za ponovno započinjanje terapije pri sljedećoj planiranoj primjeni doze <sup>a</sup> | Dodatne preporuke za ponovno započinjanje terapije <sup>b</sup>                                            |
|------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 mg                         | 1. stupanj: CRS i ICANS | Ako je prošlo $\leq 14$ dana od posljednje doze, primijeniti 25 mg                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Primijeniti istom brzinom infuzije kao i prethodnu dozu.</li> </ul> |
|                              |                         | Ako je prošlo $> 14$ dana od posljednje doze, ponovno                                     |                                                                                                            |

| Posljednja primijenjena doza | Nuspojava i stupanj                                            | Doza za ponovno započinjanje terapije pri sljedećoj planiranoj primjeni doze <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                 | Dodatne preporuke za ponovno započinjanje terapije <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              |                                                                | započeti postupno povećavanje doze od 5 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                              | 2. stupanj: CRS, IRR ili ICANS                                 | <p>Ako je prošlo <math>\leq 14</math> dana od posljednje doze, primijeniti 25 mg</p> <p>Ako je prošlo <math>&gt; 14</math> dana od posljednje doze, ponovno započeti postupno povećavanje doze od 5 mg</p>                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>U slučaju prethodnog CRS-a ili IRR-a, uzeti u obzir smanjenje brzine infuzije do 50 % (ukupno najviše 6 sati) kod nastavka liječenja.</li> <li>U slučaju prethodnog CRS-a ili ICANS-a, nadzirati 24 sata</li> </ul>                                             |
|                              | 3. stupanj: CRS, IRR ili ICANS                                 | Primijeniti 2,5 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>U slučaju prethodnog CRS-a ili IRR-a, smanjiti brzinu infuzije do 50% (ukupno najviše 6 sati) kod nastavka liječenja. Povećati brzinu kod narednih infuzija ako se podnosi.</li> <li>U slučaju prethodnog CRS-a ili ICANS-a, hospitalizirati 24 sata</li> </ul> |
|                              | Rekurentni 3. stupanj: CRS, IRR ili ICANS                      | Trajno prekinuti liječenje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | N/P                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                              | 4. stupanj: CRS, IRR ili ICANS                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                              | AST/ALT $> 5 \times$ GGN povezan s CRS-om 2. ili nižeg stupnja | <p>Razine transaminaza koje pokazuju trend smanjenja ka početnoj vrijednosti unutar 7 dana od pojave povišenja, primijeniti 25 mg</p> <p>Razine transaminaza koje ne pokazuju trend smanjenja ka početnoj vrijednosti unutar 7 dana od pojave povišenja, primijeniti 2,5 mg</p>                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Za CRS 2. stupnja uzeti u obzir smanjenje brzine infuzije do 50 % (ukupno najviše 6 sati) kod nastavka liječenja.</li> </ul>                                                                                                                                    |
|                              | Sve druge nuspojave u Tablici 5                                | <p>Ako je prošlo <math>\leq 14</math> dana od posljednje doze, primijeniti 25 mg</p> <p>Ako je prošlo <math>&gt; 14</math> dana od posljednje doze, ponovno započeti postupno povećavanje doze od 5 mg</p>                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Primijeniti istom brzinom infuzije kao i prethodnu dozu</li> </ul>                                                                                                                                                                                              |
|                              | 25 mg                                                          | 1. stupanj: CRS i ICANS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Primijeniti istom brzinom infuzije kao i prethodnu dozu</li> </ul>                                                                                                                                                                                              |
|                              |                                                                | <p>Ako je prošlo <math>\leq 14</math> dana od posljednje doze, primijeniti 200 mg</p> <p>Ako je prošlo <math>&gt; 14</math> i <math>\leq 28</math> dana od posljednje doze, ponovno započeti postupno povećavanje doze od 25 mg</p> <p>Ako je prošlo <math>&gt; 28</math> dana od posljednje doze, ponovno započeti postupno povećavanje doze od 5 mg</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                              | 2. stupanj: CRS, IRR ili ICANS                                 | Ako je prošlo $\leq 14$ dana od posljednje doze, primijeniti 200 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| Posljednja primijenjena doza | Nuspojava i stupanj                                     | Doza za ponovno započinjanje terapije pri sljedećoj planiranoj primjeni doze <sup>a</sup>                                                                          | Dodatne preporuke za ponovno započinjanje terapije <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              |                                                         | Ako je prošlo > 14 i ≤ 28 dana od posljednje doze, ponovno započeti postupno povećavanje doze od 25 mg                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>obzir smanjenje brzine infuzije do 50 % (ukupno najviše 6 sati) kod nastavka liječenja.</li> <li>U slučaju prethodnog CRS-a ili ICANS-a, nadzirati 24 sata</li> </ul>                                      |
|                              |                                                         | Ako je prošlo > 28 dana od posljednje doze, ponovno započeti postupno povećavanje doze od 5 mg                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                              | 3. stupanj: CRS, IRR ili ICANS                          | Primijeniti 5 mg                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>U slučaju prethodnog CRS-a ili IRR-a, smanjiti brzinu infuzije do 50 % (ukupno najviše 6 sati) kod nastavka liječenja.</li> <li>U slučaju prethodnog CRS-a ili ICANS-a, hospitalizirati 24 sata</li> </ul> |
|                              | Rekurentni 3. stupanj: CRS, IRR ili ICANS               | Trajno prekinuti liječenje                                                                                                                                         | N/P                                                                                                                                                                                                                                               |
|                              | 4. stupanj: CRS, IRR ili ICANS                          |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                              | AST/ALT > 5 x GGN povezan s CRS-om 2. ili nižeg stupnja | Razine transaminaza koje pokazuju trend smanjenja ka početnoj vrijednosti unutar 7 dana od pojave povišenja, primijeniti 200 mg                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Za CRS 2. stupnja uzeti u obzir smanjenje brzine infuzije do 50 % (ukupno najviše 6 sati) kod nastavka liječenja.</li> </ul>                                                                               |
|                              |                                                         | Razine transaminaza koje ne pokazuju trend smanjenja ka početnoj vrijednosti unutar 7 dana od pojave povišenja, ponovno započeti postupno povećavanje doze od 5 mg |                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                              | Sve druge nuspojave u Tablici 5                         | Ako je prošlo ≤ 14 dana od posljednje doze, primijeniti 200 mg                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Primijeniti istom brzinom infuzije kao i prethodnu dozu</li> </ul>                                                                                                                                         |
|                              |                                                         | Ako je prošlo > 14 i ≤ 28 dana od posljednje doze, ponovno započeti postupno povećavanje doze od 25 mg                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                              |                                                         | Ako je prošlo > 28 dana od posljednje doze, ponovno započeti postupno povećavanje doze od 5 mg                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 200 mg                       | 1. stupanj: CRS i ICANS                                 | Ako je prošlo ≤ 49 dana od posljednje doze, primijeniti 200 mg                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Primijeniti istom brzinom infuzije kao i prethodnu dozu</li> </ul>                                                                                                                                         |
|                              |                                                         | Ako je prošlo > 49 dana od posljednje doze, ponovno započeti postupno povećavanje doze od 5 mg                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                              | 2. stupanj: CRS, IRR ili ICANS                          | Ako je prošlo ≤ 49 dana od posljednje doze, primijeniti 200 mg                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>U slučaju prethodnog CRS-a ili IRR-a, uzeti u obzir smanjenje brzine infuzije do 50 % (ukupno najviše 6 sati) kod nastavka liječenja.</li> </ul>                                                           |
|                              |                                                         | Ako je prošlo > 49 dana od posljednje doze, ponovno započeti postupno povećavanje doze od 5 mg                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                   |

| Posljednja primijenjena doza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Nuspojava i stupanj                                            | Doza za ponovno započinjanje terapije pri sljedećoj planiranoj primjeni doze <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Dodatne preporuke za ponovno započinjanje terapije <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>U slučaju prethodnog CRS-a ili ICANS-a, nadzirati 24 sata</li> </ul>                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 3. stupanj: CRS, IRR ili ICANS                                 | Ako je prošlo $\leq 49$ dana od posljednje doze, primijeniti 25 mg<br>Ako je prošlo $> 49$ dana od posljednje doze, ponovno započeti postupno povećavanje doze od 5 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>U slučaju prethodnog CRS-a ili IRR-a, smanjiti brzinu infuzije do 50 % (ukupno najviše 6 sati) kod nastavka liječenja.</li> <li>U slučaju prethodnog CRS-a ili ICANS-a, hospitalizirati 24 sata</li> </ul> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Rekurentni 3. stupanj: CRS, IRR ili ICANS                      | Trajno prekinuti liječenje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | N/P                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 4. stupanj: CRS, IRR ili ICANS                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | AST/ALT $> 5 \times$ GGN povezan s CRS-om 2. ili nižeg stupnja | Razine transaminaza koje pokazuju trend smanjenja ka početnoj vrijednosti unutar 7 dana, primijeniti 200 mg<br>Razine transaminaza koje ne pokazuju trend smanjenja ka početnoj vrijednosti unutar 7 dana i prošlo je $\leq 49$ dana od posljednje doze, primijeniti 25 mg<br>Razine transaminaza koje ne pokazuju trend smanjenja ka početnoj vrijednosti unutar 7 dana i prošlo je $> 49$ dana od posljednje doze, ponovno započeti postupno povećavanje doze od 5 mg | <ul style="list-style-type: none"> <li>Za CRS 2. stupnja uzeti u obzir smanjenje brzine infuzije do 50 % (ukupno najviše 6 sati) kod nastavka liječenja.</li> </ul>                                                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Sve druge nuspojave u Tablici 5                                | Ako je prošlo $\leq 49$ dana od posljednje doze, primijeniti 200 mg<br>Ako je prošlo $> 49$ dana od posljednje doze, ponovno započeti postupno povećavanje doze od 5 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Primijeniti istom brzinom infuzije kao i prethodnu dozu</li> </ul>                                                                                                                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <sup>a</sup> Kod ponovnog započinjanja terapije, doze treba primjenjivati u razmaku od najmanje 5 dana od prethodno primijenjene doze.<br><sup>b</sup> Ako se brzina infuzije smanjila, a terapijska doza se podnosi, brzina infuzije može se postupno povećati na temelju kliničke procjene za naredne infuzije (trajanje od najmanje 30 minuta). |                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                   |

#### Propuštene doze

Ako se doza propusti iz razloga koji nisu uključeni u Tablice 3, 4 i 5, dozu treba primijeniti što prije na temelju Tablice 7.

**Tablica 7: Preporuke za ponovno započinjanje terapije lijekom LYNZOZYFIC nakon propuštene doze**

| Posljednja primijenjena doza | Vrijeme od primjene posljednje doze <sup>a</sup> | Radnja za sljedeću dozu.                           |
|------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 5 mg                         | $\leq 14$ dana                                   | Primijeniti 25 mg                                  |
|                              | $> 14$ dana                                      | Ponovno započeti postupno povećavanje doze od 5 mg |

| Posljednja primijenjena doza                                                                                                                                                                                                       | Vrijeme od primjene posljednje doze <sup>a</sup> | Radnja za sljedeću dozu.                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 25 mg                                                                                                                                                                                                                              | ≤ 14 dana                                        | Primijeniti 200 mg                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                    | > 14 dana i ≤ 28 dana                            | Ponovno započeti postupno povećavanje doze od 25 mg |
|                                                                                                                                                                                                                                    | > 28 dana                                        | Ponovno započeti postupno povećavanje doze od 5 mg  |
| 200 mg                                                                                                                                                                                                                             | ≤ 49 dana                                        | Primijeniti 200 mg                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                    | > 49 dana                                        | Ponovno započeti postupno povećavanje doze od 5 mg  |
| NAPOMENA: Primijeniti lijekove za premedikaciju prema Tablici 1.<br><sup>a</sup> Uzeti u obzir omjer koristi i rizika ponovnog započinjanja primjene lijeka LYNOZYFIC u bolesnika kojima je potrebna odgoda doze dulja od 30 dana. |                                                  |                                                     |

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Ne preporučuje se prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim ( $\text{CrCL} \geq 60$  do  $< 90$  ml/min), umjerenim ( $\text{CrCL} \geq 30$  do  $< 60$  ml/min) ili teškim oštećenjem funkcije bubrega ( $\text{CrCL} \geq 15$  do  $< 30$  ml/min) (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin  $> \text{GGN}$  do  $1,5 \times \text{GGN}$  ili  $\text{AST} > \text{GGN}$ ). Lijek LYNOZYFIC nije ispitivan u bolesnika s umjerenim (ukupni bilirubin  $> 1,5$  do  $3 \times \text{GGN}$ , bilo koja vrijednost AST-a) ili teškim (ukupni bilirubin  $> 3$  do  $10 \times \text{GGN}$ , bilo koja vrijednost AST-a) oštećenjem funkcije jetre. Ne mogu se dati preporuke za doziranje u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene lijeka LYNOZYFIC u pedijatrijskoj populaciji za liječenje multiplog mijeloma.

### Način primjene

Lijek LYNOZYFIC namijenjen je samo za intravensku primjenu.

LYNOZYFIC treba primijeniti kao intravensku infuziju putem za to namijenjene infuzijske linije.

Preporučuje se uporaba filtra od 0,2 mikrona do 5 mikrona od polietersulfona (PES) (vidjeti dio 6.6).

- 1. doza i 2. doza tijekom postupnog povećavanja doze i prva puna terapijska doza lijeka LYNOZYFIC primjenjuju se kao 4-satna infuzija. Ako se prva puna terapijska doza lijeka LYNOZYFIC podnosi, vrijeme infuzije može se smanjiti na 1 sat za sljedeću punu terapijsku dozu, a zatim na 30 minuta za sve naredne pune terapijske doze.
- Za preporuke za infuziju kod ponovnog započinjanja nakon pojave nuspojave pogledati Tablicu 6.
- LYNOZYFIC se ne smije primjenjivati kao brza intravenska injekcija ili bolus.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

### Sindrom otpuštanja citokina (CRS)

U bolesnika koji su primali linvoseltamab prijavljeni su slučajevi CRS-a (vidjeti dio 4.8). CRS je stanje koje može biti ozbiljno ili opasno po život.

Klinički znakovi i simptomi CRS-a uključivali su, ali nisu bili ograničeni na pireksiju, zimicu, hipoksiju, tahikardiju i hipotenziju.

Primijeniti lijekove za premedikaciju (vidjeti Tablicu 1) i započeti terapiju u skladu s postupnim povećavanjem doze lijeka LYNOZYFIC (vidjeti Tablicu 2) da bi se smanjio rizik od CRS-a.

Treba nadzirati sve bolesnike u pogledu znakova i simptoma CRS-a tijekom i nakon infuzije. Treba savjetovati sve bolesnike da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se pojave znakovi ili simptomi CRS-a.

Za prvu terapijsku dozu lijeka LYNOZYFIC tijekom postupnog povećavanja doze, sve bolesnike treba uputiti da ostanu s njegovateljem u neposrednoj blizini kvalificiranog centra za liječenje 24 sata nakon završetka infuzije.

Za drugu terapijsku dozu tijekom postupnog povećavanja doze i naredne doze, bolesnike treba uputiti da ostanu s njegovateljem u neposrednoj blizini kvalificiranog centra za liječenje 24 sata nakon završetka infuzije:

- Za drugu terapijsku dozu lijeka LYNOZYFIC tijekom postupnog povećavanja doze ako je bolesnik iskusio CRS s prvom terapijskom dozom
- Za naredne doze ako je bolesnik iskusio CRS 2. stupnja s prethodnom dozom.

Bolesnike koji iskuse prvi događaj CRS-a 3. stupnja u bilo kojem trenutku treba hospitalizirati tijekom 24 sata nakon primanja sljedeće doze.

Na prvi znak CRS-a bolesnike treba odmah procijeniti u pogledu hospitalizacije, zbrinuti u skladu s važećim smjernicama prakse i primijeniti potpunu skrb; treba privremeno prekinuti primjenu lijeka LYNOZYFIC dok se CRS ne povuče i izmijeniti sljedeću dozu ili trajno prekinuti primjenu lijeka LYNOZYFIC na temelju težine (vidjeti Tablicu 3).

### *Reakcija povezana s infuzijom (IRR)*

Može biti nemoguće klinički razlikovati IRR od manifestacija CRS-a. Za IRR prekinuti infuziju ili usporiti brzinu infuzije ili trajno prekinuti primjenu lijeka LYNOZYFIC na temelju težine reakcije (vidjeti Tablicu 5).

### Sindrom neurotoksičnosti povezane s imunosnim efektorskim stanicama (ICANS)

U bolesnika koji su primali linvoseltamab prijavljeni su slučajevi ICANS-a (vidjeti dio 4.8).

Klinički znakovi i simptomi ICANS-a mogu uključivati, ali nisu ograničeni na afaziju, cerebralni edem, konfuziju, smanjenu razinu svijesti, dezorijentaciju, encefalopatiju i epileptičke napadaje.

Treba nadzirati sve bolesnike u pogledu znakova i simptoma ICANS-a tijekom liječenja.

Za prvu terapijsku dozu lijeka LYNOZYFIC tijekom postupnog povećavanja doze, sve bolesnike treba uputiti da ostanu s njegovateljem u neposrednoj blizini kvalificiranog centra za liječenje 24 sata nakon završetka infuzije.

Za drugu terapijsku dozu tijekom postupnog povećavanja doze i naredne doze, bolesnike treba uputiti da ostanu s njegovateljem u neposrednoj blizini kvalificiranog centra za liječenje 24 sata nakon završetka infuzije:

- Za drugu terapijsku dozu lijeka LYNOZYFIC tijekom postupnog povećavanja doze ako je bolesnik iskustio ICANS s prvom terapijskom dozom
- Za naredne doze ako je bolesnik iskustio ICANS 2. stupnja s prethodnom dozom.

Bolesnike koji iskuse prvi događaj ICANS-a 3. stupnja u bilo kojem trenutku treba hospitalizirati tijekom 24 sata nakon primanja sljedeće doze.

Na prvi znak ICANS-a bolesnika treba odmah procijeniti; treba pružiti potpurnu terapiju i uzeti u obzir daljnje zbrinjavanje u skladu s važećim smjernicama prakse. Treba privremeno prekinuti primjenu lijeka LYNOZYFIC dok se ICANS ne povuče i izmijeniti sljedeću dozu ili trajno prekinuti primjenu lijeka LYNOZYFIC na temelju težine (vidjeti Tablicu 4). Treba savjetovati bolesnicima da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se u bilo kojem trenutku pojave znakovi ili simptomi ICANS-a.

Zbog mogućnosti pojave ICANS-a bolesnici koji primaju LYNOZYFIC izloženi su riziku od konfuzije i smanjene svijesti. Savjetujte bolesnicima da se suzdrže od vožnje ili rada s teškim ili potencijalno opasnim strojevima tijekom 24 sata nakon primanja svake terapijske doze tijekom postupnog povećavanja doze i u slučaju nove pojave bilo kakvih neuroloških simptoma, dok se simptomi ne povuku (vidjeti dio 4.7).

### Infekcije

U bolesnika koji su primali linvoseltamab prijavljene su ozbiljne, po život opasne ili smrtonosne infekcije. Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) također je prijavljena u bolesnika koji su primali LYNOZYFIC (vidjeti dio 4.8).

Liječenje se ne smije započeti u bolesnika s aktivnim infekcijama. Treba nadzirati bolesnike u pogledu znakova i simptoma infekcije prije i tijekom liječenja lijekom LYNOZYFIC i liječiti ih na odgovarajući način. Za sve bolesnike preporučuje se profilaktička terapija u skladu sa smjernicama pojedine lokalne zdravstvene ustanove za pneumoniju uzrokovanu gljivicom *Pneumocystis jirovecii* (PJP) i herpes simplex i zoster viruse. Profilaktički antimikrobni i antivirusni lijekovi, uključujući profilaksu protiv CMV-a, trebaju se primjenjivati u skladu sa smjernicama pojedine lokalne zdravstvene ustanove. Svim bolesnicima treba primijeniti cjepiva za sezonsku gripu, COVID-19, *Haemophilus influenza* i pneumokok u skladu sa smjernicama pojedine lokalne zdravstvene ustanove.

Treba privremeno prekinuti primjenu lijeka LYNOZYFIC ili uzeti u obzir trajni prekid primjene lijeka LYNOZYFIC na temelju težine infekcije (vidjeti Tablicu 5).

### Hipogamaglobulinemija

U bolesnika koji su primali linvoseltamab prijavljena je hipogamaglobulinemija (vidjeti dio 4.8).

Treba nadzirati razine imunoglobulina (Ig) prije i tijekom liječenja. Može se uzeti u obzir liječenje supkutanim ili i.v. Ig-om ako razine IgG-a padnu ispod 400 mg/dl, a bolesnike treba liječiti u skladu sa smjernicama pojedine lokalne zdravstvene ustanove, uključujući primjenu mjera opreza za sprječavanje infekcija i antimikrobnu profilaksu.

### Neutropenija

U bolesnika koji su primali linvoseltamab prijavljeni su slučajevi neutropenije i febrilne neutropenije (vidjeti dio 4.8). Treba nadzirati kompletnu krvnu sliku na početku i periodično tijekom liječenja i

pružiti potpunu skrb u skladu s lokalnim smjernicama. Treba nadzirati bolesnike s neutropenijom u pogledu znakova infekcije. Treba privremeno prekinuti primjenu lijeka LYNOZYFIC na temelju težine (vidjeti Tablicu 5).

### Cjepiva

Tijekom liječenja lijekom LYNOZYFIC imunosni odgovor na cjepiva može biti smanjen.

Sigurnost imunizacije živim virusnim cjepivima tijekom ili nakon liječenja lijekom LYNOZYFIC nije ispitivana. Cijepljenje živim virusnim cjepivima treba vršiti samo najmanje 4 tjedna prije započinjanja liječenja ili nakon što dođe do imunološkog oporavka nakon liječenja.

### Kartica za bolesnika

Liječnik koji propisuje lijek s bolesnikom mora razgovarati o rizicima terapije lijekom LYNOZYFIC. Bolesnicima treba dati karticu za bolesnika, uputiti ih da je uvijek nose sa sobom i pokažu svim svojim zdravstvenim radnicima. Kartica za bolesnika opisuje česte znakove i simptome CRS-a i ICANS-a, pruža upute o tome kada bolesnik treba potražiti hitnu medicinsku pomoć, pruža upute za praćenje i sadrži podatke za kontakt liječnika propisivača.

### Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži polisorbitat 80 koji može uzrokovati alergijske reakcije.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija lijekova s lijekom LYNOZYFIC.

Prolazno povišenje razine citokina može potisnuti aktivnosti enzima CYP450. Najveći rizik od interakcije lijekova je tijekom režima postupnog povećanja doze i prve pune doze od 200 mg u bolesnika koji istodobno primaju supstrate CYP450. Nadzirati u pogledu toksičnosti ili koncentracija lijekova koji su supstrati CYP-a kod kojih minimalne promjene koncentracije mogu dovesti do ozbiljnih nuspojava (npr. ciklosporin, fenitoin, sirolimus i varfarin).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi / kontracepcija

Prije početka liječenja lijekom LYNOZYFIC potrebno je provjeriti status trudnoće za bolesnice reproduktivne dobi.

Bolesnice reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom LYNOZYFIC i najmanje 5 mjeseci nakon posljednje doze.

### Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni lijeka LYNOZYFIC u trudnica. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne ili razvojne toksičnosti na životinjama s linvoseltamabom. Linvoseltamab uzrokuje aktivaciju T-stanica i otpuštanje citokina; imunosna aktivacija može ugroziti održavanje trudnoće. Poznato je da ljudski imunoglobulin G (IgG) prolazi kroz posteljicu; stoga linvoseltamab ima potencijal da se prenese s trudnice na plod u razvoju. Ne preporučuje se koristiti lijek LYNOZYFIC tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Na temelju mehanizma djelovanja, LYNOZYFIC može uzrokovati oštećenje ploda, uključujući limfocitopeniju B-stanica i plazma stanica, kada se primjenjuje u trudne bolesnice.

## Dojenje

Nema informacija o prisutnosti linvoseltamaba u majčinom mlijeku, učincima na dojenje novorođenčad ili učincima na proizvodnju mlijeka. Poznato je da se ljudski IgG može izlučiti u majčino mlijeko. Treba prekinuti dojenje tijekom liječenja lijekom LYNOZYFIC i najmanje 5 mjeseci nakon posljednje doze zbog potencijalnog rizika od ozbiljnih nuspojava u dojene djece.

## Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju linvoseltamaba na plodnost u ljudi (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

LYNOZYFIC značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Zbog potencijala za ICANS, bolesnici koji primaju LYNOZYFIC izloženi su riziku od konfuzije i smanjene svijesti (vidjeti dio 4.4). Bolesnike treba uputiti da se suzdrže od vožnje ili rada s teškim ili potencijalno opasnim strojevima 24 sata nakon primanja svake terapijske doze tijekom postupnog povećavanja doze i u slučaju nove pojave bilo kakvih neuroloških simptoma, dok se simptomi ne povuku.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave bile su mišićno-koštana bol (52 %), sindrom otpuštanja citokina (46 %), neutropenija (43 %), kašalj (42 %), proljev (39 %), anemija (38 %), umor (36 %), pneumonija (32 %) i infekcija gornjih dišnih puteva (30 %).

Ozbiljne nuspojave pojavile su se u 75 % bolesnika koji su primali LYNOZYFIC. Najčešće ozbiljne nuspojave bile su sindrom otpuštanja citokina (27 %), pneumonija (13 %), COVID-19 (7 %) i akutno oštećenje bubrega (5 %).

Do trajnog prekida primjene lijeka LYNOZYFIC zbog nuspojava došlo je u 19 % bolesnika. Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida primjene bile su COVID-19 pneumonija (1,7 %), pneumonija uzrokovana gljivicom *Pneumocystis jirovecii* (1,7 %) i pseudomonasna sepsa (1,7 %).

#### Tablični popis nuspojava

Opisana populacija za ocjenu sigurnosti primjene uključuje 117 bolesnika s relapsnim ili refraktornim multiplim mijelomom koji su primali LYNOZYFIC u preporučenoj postupno povećavanoj terapijskoj dozi i punoj terapijskoj dozi (vidjeti dio 5.1). Osim ako nije drugačije navedeno, učestalosti nuspojava u Tablici 8 temelje se na učestalosti štetnih događaja zbog svih uzroka identificiranih u 117 bolesnika izloženih linvoseltamabu tijekom medijana trajanja od 53 tjedna (raspon 1, 167) u kliničkom ispitivanju.

Nuspojave opažene tijekom kliničkog ispitivanja navedene su u nastavku prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\,000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\,000$ ) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane slijedom smanjenja ozbiljnosti.

**Tablica 8: Nuspojave koje se javljaju u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih lijekom LYNOZYFIC**

| <b>MedDRA klasifikacija organskih sustava</b>  | <b>Nuspojava</b>                                 | <b>Kategorije učestalosti (svi stupnjevi)</b> | <b>Bilo koji stupanj (%)</b> | <b>3. ili 4. stupanj (%)</b> |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Infekcije i infestacije                        | Pneumonija <sup>a</sup>                          | Vrlo često                                    | 32                           | 21                           |
|                                                | COVID-19                                         | Vrlo često                                    | 17                           | 7                            |
|                                                | Infekcija gornjih dišnih puteva <sup>b</sup>     | Vrlo često                                    | 30                           | 2,6                          |
|                                                | Infekcija urinarnog trakta <sup>c</sup>          | Vrlo često                                    | 19                           | 8                            |
|                                                | Sepsa <sup>d</sup>                               | Često                                         | 8                            | 3,4                          |
|                                                | Citomegalovirusna infekcija <sup>e</sup>         | Često                                         | 4,2                          | 2,6                          |
|                                                | Progresivna multifokalna leukoencefalopatija     | Manje često                                   | 0,9                          | 0                            |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava              | Neutropenija                                     | Vrlo često                                    | 43                           | 42                           |
|                                                | Trombocitopenija                                 | Vrlo često                                    | 20                           | 15                           |
|                                                | Anemija                                          | Vrlo često                                    | 38                           | 31                           |
|                                                | Limfopenija                                      | Vrlo često                                    | 12                           | 11                           |
|                                                | Febrilna neutropenija                            | Često                                         | 7                            | 7                            |
| Poremećaji imunološkog sustava                 | Sindrom otpuštanja citokina                      | Vrlo često                                    | 46                           | 0,9                          |
|                                                | Hipogamaglobulinemija                            | Vrlo često                                    | 16                           | 0,9                          |
| Poremećaji metabolizma i prehrane              | Smanjen apetit                                   | Vrlo često                                    | 15                           | 0,9                          |
|                                                | Hiperuricemija                                   | Vrlo često                                    | 10                           | 1,7                          |
|                                                | Hipofosfatemija                                  | Vrlo često                                    | 14                           | 0,9                          |
| Psihijatrijski poremećaji                      | Nesanica                                         | Vrlo često                                    | 13                           | 0                            |
| Poremećaji živčanog sustava                    | Encefalopatija (isključujući ICANS) <sup>f</sup> | Vrlo često                                    | 16                           | 3,4                          |
|                                                | Bol u mišićno-koštanom sustavu                   | Vrlo često                                    | 52                           | 3,4                          |
|                                                | Bol <sup>g</sup>                                 | Vrlo često                                    | 22                           | 1,7                          |
|                                                | Motorička disfunkcija <sup>h</sup>               | Vrlo često                                    | 18                           | 1,7                          |
|                                                | Glavobolja <sup>i</sup>                          | Vrlo često                                    | 23                           | 0,9                          |
|                                                | ICANS <sup>j</sup>                               | Često                                         | 8                            | 2,6                          |
| Krvožilni poremećaji                           | Hipertenzija                                     | Vrlo često                                    | 10                           | 4,3                          |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja | Kašalj                                           | Vrlo često                                    | 42                           | 0                            |
|                                                | Dispneja                                         | Vrlo često                                    | 23                           | 0,9                          |
|                                                | Kongestija nosa                                  | Vrlo često                                    | 18                           | 0                            |
| Poremećaji probavnog sustava                   | Proljev                                          | Vrlo često                                    | 39                           | 1,7                          |
|                                                | Konstipacija                                     | Vrlo često                                    | 18                           | 0                            |

| MedDRA klasifikacija organskih sustava        | Nuspojava                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Kategorije učestalosti (svi stupnjevi) | Bilo koji stupanj (%) | 3. ili 4. stupanj (%) |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|                                               | Mučnina                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Vrlo često                             | 23                    | 0                     |
|                                               | Povraćanje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Vrlo često                             | 20                    | 0                     |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva             | Osip <sup>k</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Vrlo često                             | 19                    | 2,6                   |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | Edem <sup>l</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Vrlo često                             | 21                    | 0,9                   |
|                                               | Pireksija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Vrlo često                             | 17                    | 0                     |
|                                               | Umor <sup>m</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Vrlo često                             | 36                    | 0                     |
|                                               | Zimica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Vrlo često                             | 10                    | 0                     |
| Pretrage                                      | Povećana razina kreatinina u krvi                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Vrlo često                             | 12                    | 0                     |
|                                               | Smanjena tjelesna težina                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Vrlo često                             | 10                    | 0                     |
|                                               | Povišenje razine transaminaza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Često                                  | 9,4                   | 2,6                   |
| Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije | Reakcije povezane s infuzijom <sup>n</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Često                                  | 9                     | 1,7                   |
| <sup>a</sup>                                  | Pneumonija uključuje atipičnu pneumoniju, pneumoniju uzrokovanu virusom COVID-19, infekciju uzrokovanu bakterijom <i>Haemophilus</i> , gripu, metapneumovirusnu infekciju, PJP, pneumoniju, citomegalovirusnu pneumoniju, gljivičnu pneumoniju, pneumoniju uzrokovanu gripom i virusnu pneumoniju.                                              |                                        |                       |                       |
| <sup>b</sup>                                  | Infekcija gornjih dišnih puteva uključuje akutni sinusitis, bronhitis, nazofaringitis, faringitis, infekciju dišnih puteva, rinitis, rinovirusnu infekciju, sinobronhitis, sinusitis, infekciju gornjih dišnih puteva i virusnu infekciju gornjih dišnih puteva.                                                                                |                                        |                       |                       |
| <sup>c</sup>                                  | Infekcija urinarnog trakta uključuje cistitis, infekciju urinarnog trakta uzrokovanu bakterijom <i>Escherichia</i> , infekciju urinarnog trakta uzrokovanu bakterijom <i>Klebsiella</i> , infekciju urinarnog trakta, bakterijsku infekciju urinarnog trakta, enterokoknu infekciju urinarnog trakta i stafilokoknu infekciju urinarnog trakta. |                                        |                       |                       |
| <sup>d</sup>                                  | Sepsa uključuje sepsu, septički šok, pseudomonasnu sepsu, streptokoknu sepsu, sepsu uzrokovanu bakterijom <i>Escherichia</i> i sepsu uzrokovanu bakterijom <i>Haemophilus</i> .                                                                                                                                                                 |                                        |                       |                       |
| <sup>e</sup>                                  | CMV infekcija uključuje reaktivaciju citomegalovirusne infekcije, citomegalovirusnu infekciju i citomegalovirusnu viremiju i isključuje citomegalovirusnu pneumoniju.                                                                                                                                                                           |                                        |                       |                       |
| <sup>f</sup>                                  | Encefalopatija uključuje agitaciju, amneziju, afaziju, kognitivni poremećaj, stanje konfuzije, delirij, smanjenu razinu svijesti, encefalopatiju, oštećenje pamćenja, promjene mentalnog statusa, promjene raspoloženja, somnolenciju, toksičnu encefalopatiju i isključuje ICANS.                                                              |                                        |                       |                       |
| <sup>g</sup>                                  | Bol uključuje bol u uhu, bol u boku, bol u preponama, orofaringealnu bol, bol i zubobolju.                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        |                       |                       |
| <sup>h</sup>                                  | Motorička disfunkcija uključuje disartriju, disfoniju, poremećaj hoda, grč mišića, mišićnu slabost i tremor.                                                                                                                                                                                                                                    |                                        |                       |                       |
| <sup>i</sup>                                  | Glavobolja uključuje glavobolju i migrenu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        |                       |                       |
| <sup>j</sup>                                  | ICANS se temelji na prosudbama ICANS-a koje su prijavljene s pojmovima ICANS, smanjena razina svijesti, encefalopatija i toksična encefalopatija.                                                                                                                                                                                               |                                        |                       |                       |
| <sup>k</sup>                                  | Osip uključuje akneiformni dermatitis, kontaktni dermatitis, erupciju izazvanu lijekom, eritem, osip, eritematozni osip, makulo-papularni osip, pruritični osip i statički dermatitis.                                                                                                                                                          |                                        |                       |                       |
| <sup>l</sup>                                  | Edem uključuje edem lica, edem usana, lokalizirani edem, edem i periferni edem.                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                        |                       |                       |
| <sup>m</sup>                                  | Umor uključuje umor, letargiju i malaksalost.                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                        |                       |                       |
| <sup>n</sup>                                  | Reakcije povezane s infuzijom povezane s i.v. primjenom IG-a nisu uključene.                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                        |                       |                       |

## Opis odabranih nuspojava

### *Sindrom otpuštanja citokina*

CRS se pojavio u 46 % bolesnika koji su primali LYNOZYFIC u preporučenoj dozi, dok se CRS 1. stupnja pojavio u 35 % bolesnika, 2. stupnja u 10 % i 3. stupnja u 0,9 %. Trideset osam posto svih bolesnika imalo je CRS nakon 1. terapijske doze tijekom postupnog povećavanja doze; 8 % svih bolesnika imalo je prvi događaj CRS-a nakon naredne doze. Sedamnaest posto bolesnika koji su primili 2. terapijsku dozu tijekom postupnog povećavanja doze razvilo je CRS nakon 2. terapijske doze, 10 % bolesnika koji su primili prvu punu terapijsku dozu razvilo je CRS nakon prve pune terapijske doze lijeka LYNOZYFIC, a 3,6 % bolesnika koji su primili drugu punu terapijsku dozu razvilo je CRS nakon druge pune terapijske doze. Slučaj CRS-a 3. stupnja prijavljen je nakon prve terapijske doze tijekom postupnog povećavanja doze. Devet bolesnika iskusilo je CRS 2. stupnja nakon primanja 1. ili 2. terapijske doze tijekom postupnog povećavanja doze, a tri bolesnika iskusila su CRS 2. stupnja s dozom nakon 2. terapijske doze tijekom postupnog povećavanja doze. Rekurentni CRS pojavio se u 20 % bolesnika. CRS se povukao u svih bolesnika, a medijan vremena do pojave CRS-a od završetka infuzije bio je 11 (raspon: -1,1 do 184) sati nakon posljednje doze s medijanom trajanja od 16 (raspon: 1 do 96) sati.

Klinički znakovi i simptomi CRS-a uključivali su, ali nisu bili ograničeni na pireksiju, zimicu, hipoksiju, tahikardiju i hipotenziju.

U kliničkom ispitivanju 19 % bolesnika primilo je tocilizumab, a 11 % kortikosteroide za zbrinjavanje CRS-a.

### *Reakcije povezane s infuzijom*

Može biti nemoguće klinički razlikovati IRR od manifestacija CRS-a. U bolesnika liječenih preporučenim režimom postupnog povećanja doze i lijekovima za premedikaciju, stopa IRR-a bila je 9 %, uključujući 4,3 % IRR-a 2. stupnja i 1,7 % IRR-a 3. stupnja. Ako se sumnja na IRR, bolesnike treba zbrinuti u skladu s preporukama iz Tablice 5.

### *Sindrom neurotoksičnosti povezane s imunosnim efektorskim stanicama (ICANS)*

ICANS se pojavio u 8 % bolesnika koji su primali LYNOZYFIC u preporučenom režimu doziranja, uključujući događaje 3. stupnja u 2,6 % bolesnika. Većina bolesnika iskusila je ICANS nakon 1. terapijske doze tijekom postupnog povećavanja doze (5 %). 1,8 % bolesnika iskusilo je početni ICANS nakon 2. terapijske doze tijekom postupnog povećavanja doze, a 0,9 % bolesnika razvilo je prvu pojavu ICANS-a nakon naredne pune terapijske doze lijeka LYNOZYFIC. U 0,9 % bolesnika pojavio se rekurentni ICANS. ICANS se povukao u svih bolesnika osim u jednog koji je povukao pristanak za praćenje. Medijan vremena do pojave ICANS-a bio je 1 (raspon: 1 do 4) dan nakon posljednje doze s medijanom trajanja od 2 (raspon: 1 do 11) dana. ICANS se može pojaviti istodobno s CRS-om, nakon povlačenja CRS-a ili u odsutnosti CRS-a. Svi slučajevi ICANS-a pojavili su se u bolesnika istodobno s CRS-om ili IRR-om ili nakon povlačenja CRS-a ili IRR-a.

### *Infekcije*

Ozbiljne infekcije pojavile su se u 43 % bolesnika koji su primali lijek LYNOZYFIC u preporučenoj dozi, s infekcijama 3. ili 4. stupnja koje su se pojavile u 36 %. Infekcije koje su bile smrtonosne unutar 30 dana od posljednje doze pojavile su se u 4 % bolesnika. Ozbiljne oportunističke infekcije pojavile su se u 6 % bolesnika. U bolesnika koji su primali LYNOZYFIC pojavila su se dva slučaja progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML). Oba slučaja imala su smrtni ishod.

### *Neutropenija*

Neutropenija (uključujući smanjen broj neutrofila) pojavila se u 43 % bolesnika koji su primali LYNOZYFIC u preporučenoj dozi u kliničkom ispitivanju, uključujući 42 % događaja 3.-4. stupnja. Medijan vremena do pojave neutropenije bio je 73 dana (raspon: 0 do 421 dan). Sedamdeset i četiri posto bolesnika koji su imali neutropeniju primalo je liječenje čimbenikom stimulacije granulocitnih kolonija (engl. *granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF). Febrilna neutropenija pojavila se u 8 % bolesnika.

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

## **4.9 Predoziranje**

U slučaju predoziranja bolesnike treba pažljivo nadzirati u pogledu mogućih znakova ili simptoma nuspojava i uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antineoplastična sredstva, monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka, ATK oznaka: **nije još dodijeljena**

#### Mehanizam djelovanja

Linvoseltamab je ljudsko bispecifično IgG4 protutijelo koje se veže na skupinu diferencijacije 3 (engl. *cluster of differentiation 3*, CD3), antigen T-stanica povezan s kompleksom receptora T-stanica i antigen sazrijevanja B-stanica (engl. *B-cell maturation antigen*, BCMA) koji se izražava na površini zloćudne B-stanične linije multiplog mijeloma, kao i B-stanica i plazma stanica u kasnoj fazi. Istovremeno uključivanje oba aktivna dijela linvoseltamaba rezultira stvaranjem sinapsi između T-stanica i stanica koje izražavaju BCMA, što rezultira aktivacijom T-stanica i stvaranjem odgovora poliklonskih citotoksičnih T-stanica, što rezultira preusmjerenom lizom ciljanih stanica, uključujući zloćudnu B-staničnu liniju multiplog mijeloma. Taj se učinak javlja bez obzira na specifičnost receptora T-stanica ili oslanjanje na molekule glavnog kompleksa histokompatibilnosti (engl. *major histocompatibility complex*, MHC) klase I na površini stanica koje sadrže antigene.

#### Farmakodinamički učinci

Prolazno povišenje razine cirkulirajućih citokina (IL-2, IL-6 i IFN- $\gamma$ ) prvenstveno je primijećeno tijekom režima postupnog povećanja doze i prve pune doze od 200 mg. Najviše povišenje razine citokina općenito je uočeno 4 sata nakon svake infuzije i općenito se vratilo na početnu vrijednost prije sljedeće doze. Primijećeno je ograničeno otpuštanje citokina nakon narednih doza (vidjeti dio 4.4).

#### *Imunogenost*

Tijekom liječenja u ispitivanju LINKER-MM1 (procijenjeno za 30 mjeseci) ukupna incidencija protutijela na linvoseltamab nastalih tijekom liječenja bila je 1,0 % (2/192) u bolesnika liječenih linvoseltamabom. Nisu opaženi dokazi o utjecaju protutijela na lijek na farmakokinetiku ili sigurnost; no podaci su i dalje ograničeni.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost linvoseltamaba procijenjena je u bolesnika s relapsnim ili refraktornim multiplim mijelomom u otvorenom, multicentričnom, multikohortnom ispitivanju faze 1/2: ispitivanju LINKER-MM1. Ispitivanje je uključivalo bolesnike koji su prethodno primili najmanje 3 terapije, uključujući inhibitor proteasoma (engl. *proteasome inhibitor*, PI), imunomodulatorno sredstvo (engl. *immunomodulatory agent*, IMiD) i protutijelo na CD38.

Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici s poznatim lezijama multiplog mijeloma na mozgu ili zahvaćenošću moždanih ovojnica, povijesti neurodegenerativnog stanja, poremećajem SŽS-a koji zahvaća kretanje, povijesti epileptičkog napadaja unutar 12 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje, bilo kojom infekcijom koja zahtijeva hospitalizaciju ili i.v. lijekove protiv infekcije unutar 2 tjedna od prve primjene ispitivanog lijeka, nekontroliranom infekcijom HIV-om ili HBV-om, povijesti transplantacije alogenih matičnih stanica u bilo kojem trenutku ili transplantacije autolognih matičnih stanica unutar 12 tjedana od početka liječenja u ispitivanju, leukemijom plazma stanica, primarnom sistemskom amiloidozom lakih lanaca, Waldenstromovom makroglobulinemijom, sindromom polineuropatije, organomegalije, endokrinopatije, monoklonske gamapatije i kožnih promjena (engl. *polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, skin changes syndrome, POEMS*) i bolesnici s ECOG funkcionalnim statusom  $\geq 2$ . Bolesnici prethodno liječeni bispecifičnim protutijelima usmjerenim na BCMA, terapijama koje uključuju bispecifične T-stanice i BCMA CAR-T stanicama bili su isključeni. Bolesnici su mogli primiti konjugat protutijela na BCMA i lijeka.

Svi bolesnici u dijelovima faze 1 i faze 2 ispitivanja primili su jednu terapijsku dozu od 5 mg tijekom 1. tjedna i od 25 mg tijekom 2. tjedna primjene lijeka LYNOZYFIC intravenskom infuzijom. Nakon postupnog povećanja doze bolesnici su primali 200 mg lijeka LYNOZYFIC tjedno tijekom 14 tjedana u dijelu ispitivanja faze 1 i 12 tjedana u dijelu ispitivanja faze 2. Bolesnici su zatim primali 200 mg svakog drugog tjedna nakon toga. Nakon najmanje 24 tjedna bolesnici iz faze 2 koji su postigli VGPR ili bolji odgovor primali su 200 mg lijeka LYNOZYFIC svaka 4 tjedna. Bolesnici su liječeni do napredovanja bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Bolesnici u ispitivanju mogli su primiti tocilizumab i kortikosteroide za liječenje CRS-a.

Populacija za ocjenu djelotvornosti uključivala je 12 bolesnika iz dijela faze 1 i 105 bolesnika iz dijela faze 2 ispitivanja koji su primali preporučenu dozu lijeka LYNOZYFIC.

Medijan dobi bio je 70 (raspon: 37 do 91) godina, s 26 % bolesnika u dobi od 75 ili više godina; 55 % bili su muškarci, a 45 % žene; 71 % bili su bijelci, 17 % bili su crnci ili Afroamerikanci, a 9 % bili su Azijati.

Stadij prema Međunarodnom sustavu određivanja stadija (engl. *International Staging System, ISS*) za multipli mijelom pri uključivanju u ispitivanje bio je stadij I u 42 %, stadij II u 35 %, a stadij III u 18 %. Visokorizična citogenetika (prisutnost del(17p), t(4;14) i t(14;16)) bila je prisutna u 39 % bolesnika. Šesnaest posto bolesnika imalo je ekstramedularne plazmacitome, a 21 % paramedularne plazmacitome. Dvadeset posto bolesnika imalo je postotak plazma stanica u koštanoj srži  $\geq 60$  %.

Medijan broja prethodnih linija terapije bio je 5 (raspon: 2 do 16); 97 % bolesnika primilo je najmanje 3 prethodne linije terapije. Šezdeset i šest posto bolesnika prethodno je primilo transplantaciju matičnih stanica. Svi bolesnici prethodno su primili terapiju inhibitorom proteasoma, imunomodulatornim lijekom i monoklonskim protutijelom na CD38. Osamdeset i dva posto bolesnika bili su refraktorni na tri klase lijekova (refraktorni na inhibitor proteasoma, imunomodulatorni lijek i monoklonsko protutijelo na CD38). Devet posto bolesnika prethodno je liječeno konjugatom protutijela na BCMA i lijeka. Osamdeset i pet posto bolesnika bilo je refraktorno na posljednju liniju terapije.

Djelotvornost je ocijenjena na temelju stope objektivnog odgovora (engl. *objective response rate, ORR*) koju je utvrdilo slijepo neovisno povjerenstvo za reviziju (engl. *independent review committee, IRC*), mjereno pomoću kriterija međunarodne radne skupine za mijelom (engl. *international myeloma working group, IMWG*). Sekundarne mjere ishoda uključivale su trajanje odgovora (engl. *duration of response, DOR*) i status minimalne ostatne bolesti (engl. *minimal residual disease, MRD*). Podaci su prikazani u Tablici 9. Medijan (raspon) praćenja od početne doze za bolesnike koji su odgovorili bio je 16 (2,5; 38) mjeseci.

U dijelu ispitivanja faze 2, 97 % ispitanika koji su odgovorili na liječenje nakon najmanje 12 mjeseci prešlo je na doziranje svaka 4 tjedna.

Medijan vremena do potpunog odgovora (engl. *complete response*, CR) ili boljeg bio je 8 mjeseci (raspon: 2 do 14 mjeseci).

**Tablica 9: Rezultati djelotvornosti za ispitivanje LINKER-MM1**

| Mjere ishoda djelotvornosti                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | LYNOZYFIC<br>N = 117  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>Stopa objektivnog odgovora (ORR) % (n)<br/>(95 % CI)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 71 % (83)<br>(62, 79) |
| Potpuni odgovor (CR) ili bolji, % (n)<br>(95 % CI)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 50 % (58)<br>(40, 59) |
| Strogi potpuni odgovor (sCR), % (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 44 % (52)             |
| Potpuni odgovor (CR), % (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 5 % (6)               |
| Vrlo dobar djelomični odgovor (VGPR), % (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 14 % (16)             |
| Djelomični odgovor (PR), % (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 8 % (9)               |
| <b>Trajanje odgovora (DOR)<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | N = 83                |
| Medijan, mjeseci (95 % CI)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 29 (19, NE)           |
| <b>Vrijeme do prvog odgovora (mjeseci)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | N = 83                |
| Medijan, mjeseci (raspon)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0,95 (0,5; 6)         |
| <b>Stopa negativnosti MRD-a u bolesnika koji su postigli CR ili sCR, % (n) [N = 58]<sup>b</sup><br/>(95 % CI)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 41 % (24)<br>(29, 55) |
| <sup>a</sup> DOR se definira kao vrijeme od početne pojave dokumentiranog PR-a ili CR-a dok bolesnik ne iskusi događaj (dokumentirano napredovanje bolesti ili smrt zbog bilo kojeg uzroka, što god se dogodi prije).<br><sup>b</sup> Negativnost MRD-a definira se kao udio bolesnika s CR-om ili sCR-om koji imaju negativan test na MRD. Negativnost MRD-a procijenjena je pretragom sekvenciranja nove generacije (ClonoSEQ) na temelju praga od $10^{-5}$ ili pretragom Euroflow koristeći prag od $10^{-5}$ .<br>CI = interval pouzdanosti [engl. <i>confidence interval</i> ]; MRD = minimalna rezidualna bolest; NE = ne može se procijeniti [engl. <i>not estimable</i> ] |                       |

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka LYNOZYFIC u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju multiplog mijeloma (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

#### Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetika linvoseltamaba okarakterizirana je u bolesnika s relapsnim ili refraktornim multiplim mijelomom u rasponu doza od 1 mg do 800 mg nakon intravenske infuzije.  $C_{max}$ ,  $C_{trough}$  i  $AUC_{\tau}$  linvoseltamaba na kraju režima doziranja jednom tjedno, svakog drugog tjedna i u stanju dinamičke ravnoteže režima doziranja svaka 4 tjedna prikazani su pri razini doze od 200 mg u Tablici 10.

**Tablica 10: Geometrijska srednja vrijednost (CV %) parametara izloženosti na temelju modela preporučene doze za linvoseltamab**

| Razdoblje doziranja                                   | C <sub>max</sub> (mg/l) | C <sub>trough</sub> (mg/l) | AUCτ <sup>a</sup> (mg*dan/l) |
|-------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Kraj tjeodne doze od 200 mg (14. tjedan)              | 124 (50,4)              | 61,8 (123)                 | 592 (74,6)                   |
| Kraj doze od 200 mg svakog drugog tjedna (24. tjedan) | 97,9 (52,7)             | 30,2 (213)                 | 727 (95,3)                   |
| Kraj doze od 200 mg svaka 4 tjedna (48. tjedan)       | 64,8 (45,1)             | 6,3 (362)                  | 574 (84,6)                   |
| <sup>a</sup> AUCτ za navedeni interval doziranja.     |                         |                            |                              |

### Distribucija

Na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela, procijenjena geometrijska sredina (CV %) volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V<sub>dss</sub>) linvoseltamaba je 7,05 l (33,6 %).

### Biotransformacija

Očekuje se da će se linvoseltamab metabolizirati u male peptide kataboličkim putevima.

### Eliminacija

Eliminacija linvoseltamaba posredovana je dvama paralelnim procesima, linearnim, kataboličkim procesom koji se ne može zasititi i nelinearnim, ciljem posredovanim putem koji se može zasititi.

Na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela, vrijeme dostizanja niže granice kvantifikacije (engl. *lower limit of quantification*, LLOQ) (0,078 mg/l) nakon posljednje doze od 200 mg tjeodne, svakog drugog tjedna i svaka 4 tjedna prikazano je u Tablici 11.

**Tablica 11: Eliminacija preporučene doze za linvoseltamab**

| Razdoblje doziranja                                       | Vrijeme do dostizanja LLOQ-a (0,078 mg/l) <sup>a</sup> (tjedni) |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 200 mg tjeodne                                            | 20,1 [5,86; 40,3]                                               |
| 200 mg svakog drugog tjedna                               | 18,9 [5,43; 40,3]                                               |
| 200 mg svaka 4 tjedna                                     | 15,6 [5,15; 36,4]                                               |
| <sup>a</sup> Vrijednosti su medijani [5. i 95. percentil] |                                                                 |

### Posebne populacije

Rezultati populacijskih farmakokinetičkih analiza ne ukazuju na klinički značajne razlike u izloženosti (kao što su C<sub>trough</sub>, AUCτ) linvoseltamabu na temelju dobi (37 do 91 godina; N = 282), spola i rase [bijelci (N = 205), Azijati (N = 18) ili crnci (N = 44)].

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nisu provedena formalna ispitivanja linvoseltamaba u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Rezultati populacijskih farmakokinetičkih analiza ne ukazuju na klinički značajne razlike u izloženosti linvoseltamabu između bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (N = 78; CrCL ≥ 90 ml/min) i s blagim (N = 116; CrCL ≥ 60 do < 90 ml/min), umjerenim (N = 76; CrCL ≥ 30 do < 60 ml/min) i teškim (N = 11; CrCL ≥ 15 do < 30 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nisu provedena formalna ispitivanja linvoseltamaba u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Rezultati populacijskih farmakokinetičkih analiza ne ukazuju na klinički značajne razlike u izloženosti linvoseltamabu između bolesnika s normalnim ( $N = 255$ ) i blagim oštećenjem funkcije jetre ( $N = 27$ ; ukupni bilirubin  $> \text{GGN}$  do  $1,5 \times \text{GGN}$  ili  $\text{AST} > \text{GGN}$ ). Učinci umjerenog (ukupni bilirubin  $> 1,5$  do  $3 \times \text{GGN}$ , bilo koja vrijednost  $\text{AST-a}$ ) i teškog (ukupni bilirubin  $> 3$  do  $10 \times \text{GGN}$ , bilo koja vrijednost  $\text{AST-a}$ ) oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku linvoseltamaba nisu poznati.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja karcinogenosti ili genotoksičnosti s linvoseltamabom.

Nisu provedena posebna ispitivanja za procjenu potencijalnih učinaka linvoseltamaba na plodnost.

Nisu provedena ispitivanja razvojne toksikosti na životinjama s linvoseltamabom. Poznato je da ljudski IgG prolazi kroz posteljicu; stoga, linvoseltamab ima potencijal da se prenese s majke na plod u razvoju. Na temelju mehanizma djelovanja, linvoseltamab može uzrokovati limfocitopeniju B-stanica i plazma stanica ploda koja može biti štetna za plod i prolazni CRS koji može biti štetan za održavanje trudnoće.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Histidin  
Histidinklorid hidrat  
Saharoza  
Polisorbat 80  
Voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### 6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

30 mjeseci

Otopina za infuziju

Nakon pripreme odmah primijeniti razrijeđenu otopinu. Za razrijeđenu otopinu za infuziju dokazana je sljedeća kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni:

- Do 8 sati na sobnoj temperaturi ( $20$  do  $25\text{ °C}$ ) od pripreme do početka infuzije.
- Do 48 sati u hladnjaku na  $2$  do  $8\text{ °C}$  od pripreme do početka infuzije.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah upotrijebiti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od  $2$  do  $8\text{ °C}$ , osim ako se razrjeđivanje nije obavilo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Zaštititi otopinu za infuziju od svjetlosti tijekom čuvanja.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku na temperaturi od  $2\text{ °C}$  do  $8\text{ °C}$ .

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

### 5 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2,5 ml koncentrata u bočici od prozirnog stakla tipa 1 od 5 ml sa sivim klorobutilnim obloženim čepom i aluminijskim prstenom od 20 mm s bijelim *flip-off* zatvaračem.

Pakiranje od jedne bočice.

### 200 mg koncentrat za otopinu za infuziju

10 ml koncentrata u bočici od prozirnog stakla tipa 1 od 20 ml sa sivim klorobutilnim obloženim čepom i aluminijskim prstenom od 20 mm s plavim *flip-off* zatvaračem.

Pakiranje od jedne bočice.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

### Upute za razrjeđivanje

Koristiti aseptičnu tehniku za pripremu lijeka LYNOZYFIC. Svaka bočica namijenjena je samo za jednu dozu. Baciti neiskorišteni dio koji je ostao u bočici.

Ne tresti bočicu.

Vizualno pregledati ima li čestica i promjene boje prije primjene. LYNOZYFIC je bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedo žuta tekućina koja je uglavnom bez vidljivih čestica. Baciti bočicu ako je otopina zamućena, ako je promijenila boju ili sadrži čestice.

Izvući željenu dozu iz bočice lijeka LYNOZYFIC na temelju Tablice 12 i prenijeti je u vrećicu za intravensku infuziju s otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju. Lijek LYNOZYFIC je kompatibilan s vrećicama za infuziju od polivinilklorida (PVC) bez dietilheksilftalata (ne-DEHP), poliolefina (PO) ili etilvinilacetata (EVA). Pomiješati razrijeđenu otopinu blagim prevrtanjem. Ne tresti otopinu.

**Tablica 12: Volumeni lijeka LYNOZYFIC za dodavanje u infuzijsku vrećicu**

| Doza lijeka LYNOZYFIC (mg)                                                                  | Količina lijeka LYNOZYFIC po bočici (mg) | Koncentracija bočice (mg/ml) | Broj potrebnih bočica | Ukupni volumen lijeka LYNOZYFIC za pripremu doze (ml) | Volumen (ml) vrećice za infuziju (PVC ili PO) s natrijevim kloridom od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju, prema Farmakopeji SAD-a (engl. <i>United States Pharmacopeia</i> , USP) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5                                                                                           | 5                                        | 2                            | 1                     | 2,5                                                   | 50 ili 100                                                                                                                                                                   |
| 25                                                                                          | 5                                        | 2                            | 5                     | 12,5                                                  | 50 ili 100                                                                                                                                                                   |
| 200                                                                                         | 200                                      | 20                           | 1                     | 10                                                    | 50 ili 100                                                                                                                                                                   |
| Izmijenjena doza zbog štetnog događaja <sup>a</sup>                                         |                                          |                              |                       |                                                       |                                                                                                                                                                              |
| 2,5                                                                                         | 5                                        | 2                            | 1                     | 1,25                                                  | 50                                                                                                                                                                           |
| <sup>a</sup> Za upute o tome kada upotrijebiti izmijenjenu dozu pogledati Tablice 3, 4 i 5. |                                          |                              |                       |                                                       |                                                                                                                                                                              |

Uvjete čuvanja otopine za infuziju vidjeti u dijelu 6.3.

Nakon razrjeđivanja lijeka LYNOZYFIC prema uputama, primijeniti kako slijedi:

- Spojiti pripremljenu vrećicu za i.v. infuziju koja sadrži konačnu otopinu lijeka LYNOZYFIC na cijev za i.v. infuziju izrađenu od PVC-a, polietilenom (PE) obloženog PVC-a ili poliuretana (PU). Preporučuje se uporaba filtra od 0,2 do 5 mikrona od polietersulfona (PES).
- Napuniti lijekom LYNOZYFIC do kraja i.v. cijevi.
- Ne miješati LYNOZYFIC s drugim lijekovima niti istodobno primjenjivati druge lijekove kroz istu intravensku liniju.
- Po završetku infuzije lijeka LYNOZYFIC, isprati infuzijsku liniju odgovarajućim volumenom sterilne otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju kako bi se osigurala primjena cijelog sadržaja infuzijske vrećice.
- Ukupno vrijeme infuzije treba uključivati ispiranje infuzijske linije.

#### Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/25/1917/001

EU/1/25/1917/002

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 23. travnja 2025.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Regeneron Pharmaceuticals Inc.  
81 Columbia Turnpike  
Rensselaer, NY 12144  
Sjedinjene Države

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Regeneron Ireland Designated Activity Company  
Raheen Business Park Ballycummin  
Limerick  
Irska

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavlja će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj se lijek LYNOZYFIC stavlja u promet svi bolesnici/njegovatelji za koje se očekuje da će primjenjivati lijek LYNOZYFIC imaju pristup kartici za bolesnika koja će obavijestiti bolesnike i dati bolesnicima objašnjenja o rizicima od sindroma otpuštanja citokina (CRS-a) i sindroma neurotoksičnosti povezane s imunosnim efektorskim stanicama (ICANS-a). Kartica za bolesnika također uključuje poruku upozorenja za zdravstvene radnike koji liječe bolesnika da bolesnik prima lijek LYNOZYFIC koji može uzrokovati CRS ili ICANS.

Kartica za bolesnika sadržavat će sljedeće ključne poruke:

- Opis ključnih znakova i simptoma CRS-a i ICANS-a
- Opis kada treba hitno potražiti pomoć zdravstvenog radnika ili potražiti hitnu pomoć ako se pojave znakovi i simptomi CRS-a ili ICANS-a
- Podsjetnik da za prvu terapijsku dozu lijeka LYNOZYFIC tijekom postupnog povećavanja doze sve bolesnike treba uputiti da ostanu s njegovateljem u neposrednoj blizini kvalificiranog centra za liječenje 24 sata nakon završetka infuzije.
- Podsjetnik da će za drugu terapijsku dozu lijeka LYNOZYFIC tijekom postupnog povećavanja doze ili bilo koju narednu dozu liječnik obavijestiti bolesnika ako se smatra da je potrebno da ostane s njegovateljem u neposrednoj blizini kvalificiranog centra za liječenje 24 sata nakon završetka infuzije.
- Podaci za kontakt liječnika koji propisuje lijek

#### **E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

| <b>Opis</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Do datuma</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Kako bi se dodatno okarakterizirali trajanje odgovora i dugoročna sigurnost u ispitanika s multiplim mijelomom koji su prethodno primili najmanje 3 terapije, uključujući inhibitor proteasoma, imunomodulatorni lijek i protutijelo na CD38, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet podnijet će konačno izvješće o ispitivanju R5458-ONC-1826, otvorenom ispitivanju faze 1/2, prvom u ljudi, monoterapije linvoseltamabom u sudionika s RRMM-om.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Siječanj 2027.   |
| Kako bi se potvrdila djelotvornost i sigurnost linvoseltamaba, indiciranog kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom koji su prethodno primili najmanje 3 terapije, uključujući inhibitor proteasoma, imunomodulatorni lijek, i monoklonsko protutijelo na CD38 i pokazali napredovanje bolesti tijekom posljednje terapije; nositelj odobrenja dostavit će rezultate ispitivanja R5458-ONC-2245, otvorenog, randomiziranog, aktivno kontroliranog ispitivanja faze 3, osmišljenog za procjenu djelotvornosti i sigurnosti monoterapije linvoseltamabom naspram elotuzumaba, pomalidomida i deksametazona (EPd) u sudionika s RRMM-om koji su primili 1 do 4 prethodne linije terapije uključujući inhibitor proteasoma i lenalidomid. | Lipanj 2027.     |

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

LYNOZYFIC 5 mg koncentrat za otopinu za infuziju  
linvoseltamab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 5 mg linvoseltamaba u 2,5 ml pri koncentraciji od 2 mg/ml.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**Pomoćne tvari:** histidin, histidinklorid hidrat, saharoza, polisorbit 80, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Koncentrat za otopinu za infuziju  
5 mg/2,5 ml  
1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Samo za jednu dozu  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za intravensku infuziju nakon razrjeđivanja  
Ne tresti bočicu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/25/1917/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

|                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE</b><br><b>NALJEPNICA BOČICE</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA</b> |
|---------------------------------------------------|

LYNOZYFIC 5 mg koncentrat za otopinu za infuziju  
linvoseltamab  
i.v. nakon razrjeđivanja

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA</b> |
|---------------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>3. ROK VALJANOSTI</b> |
|--------------------------|

EXP

|                       |
|-----------------------|
| <b>4. BROJ SERIJE</b> |
|-----------------------|

Lot

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| <b>5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA</b> |
|------------------------------------------------------------------|

5 mg/2,5 ml

|                 |
|-----------------|
| <b>6. DRUGO</b> |
|-----------------|

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

LYNOZYFIC 200 mg koncentrat za otopinu za infuziju  
linvoseltamab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 200 mg linvoseltamaba u 10 ml pri koncentraciji od 20 mg/ml.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**Pomoćne tvari:** histidin, histidinklorid hidrat, saharoza, polisorbit 80, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Koncentrat za otopinu za infuziju  
200 mg/10 ml  
1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Samo za jednu dozu  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za intravensku infuziju nakon razrjeđivanja  
Ne tresti bočicu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/25/1917/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

|                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE</b><br><b>NALJEPNICA BOČICE</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA</b> |
|---------------------------------------------------|

LYNOZYFIC 200 mg koncentrat za otopinu za infuziju  
linvoseltamab  
i.v. nakon razrjeđivanja

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA</b> |
|---------------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>3. ROK VALJANOSTI</b> |
|--------------------------|

EXP

|                       |
|-----------------------|
| <b>4. BROJ SERIJE</b> |
|-----------------------|

Lot

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| <b>5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA</b> |
|------------------------------------------------------------------|

200 mg/10 ml

|                 |
|-----------------|
| <b>6. DRUGO</b> |
|-----------------|

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### LYNOZYFIC 5 mg koncentrat za otopinu za infuziju LYNOZYFIC 200 mg koncentrat za otopinu za infuziju linvoseltamab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je LYNOZYFIC i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite LYNOZYFIC
3. Kako se daje LYNOZYFIC
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati LYNOZYFIC
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je LYNOZYFIC i za što se koristi

LYNOZYFIC je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar linvoseltamab.

Linvoseltamab se koristi u odraslih osoba za liječenje vrste raka koštane srži koji se naziva multipli mijelom. Linvoseltamab se koristi samostalno u bolesnika koji su prethodno primili najmanje tri terapije za rak, uključujući imunomodulatorni lijek, inhibitor proteasoma i protutijelo na CD38 i u onih čiji se rak pogoršao od kada su primili posljednju terapiju.

Djelatna tvar u lijeku LYNOZYFIC, linvoseltamab, bispecifično je monoklonsko protutijelo. To je vrsta proteina koji je osmišljen da prepozna i da se veže za dva cilja u tijelu: antigen sazrijevanja B-stanica (engl. *B cell maturation antigen*, BCMA) na površini stanica raka multiplog mijeloma i CD3 na površini T-stanica (stanica imunosnog sustava). Vezivanjem na te ciljne proteine, linvoseltamab spaja stanice raka i T-stanice. To aktivira T-stanice koje zatim ubijaju stanice raka multiplog mijeloma.

#### 2. Što morate znati prije nego primite LYNOZYFIC

**Ne smijete primiti LYNOZYFIC ako:**

- ste alergični na linvoseltamab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Ako niste sigurni jeste li alergični, razgovarajte s liječnikom ili medicinskom sestrom prije nego primite LYNOZYFIC.

## Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite LYNOZYFIC ako:

- ste imali epileptični napadaj u proteklih 12 mjeseci jer LYNOZYFIC može uzrokovati neurološke nuspojave.

## Pretrage i provjere

### Prije nego primite lijek LYNOZYFIC:

- Vaš će liječnik provjeriti Vašu krv u pogledu znakova infekcije. Ako imate bilo kakvu infekciju, liječit će se prije nego počnete primati LYNOZYFIC.
- Liječnik će također provjeriti jeste li trudni ili dojite li (pogledajte dio „Trudnoća i dojenje“ u dijelu 2).

### Tijekom liječenja lijekom LYNOZYFIC

Vaš će Vas liječnik nadzirati u pogledu nuspojava. Vaš će liječnik redovito provjeravati Vašu krvnu sliku, jer se broj krvnih stanica i drugih komponenti krvi može smanjiti.

## Pazite na ozbiljne nuspojave

- Liječenje lijekom LYNOZYFIC može uzrokovati sindrom otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS). CRS je imunosna reakcija koja može biti ozbiljna ili opasna po život. Odmah potražite liječničku pomoć ako Vam se pojave simptomi CRS-a, uključujući: povišenu temperaturu, zimicu, poteškoće s disanjem, ubrzan rad srca ili osjećaj omaglice ili ošamućenosti.
- Liječenje lijekom LYNOZYFIC može uzrokovati ozbiljnu imunosnu reakciju koja se naziva sindrom neurotoksičnosti povezane s imunosnim efektorskim stanicama (engl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS). Odmah se obratite svom liječniku ako Vam se pojave simptomi ICANS-a, uključujući: probleme s govorom, pisanjem ili razumijevanjem stvari, osjećaj zbunjenosti, manju budnost ili svijest, osjećaj dezorijentacije ili epileptičke napadaje.

Zbog mogućnosti pojave ICANS-a s lijekom LYNOZYFIC, ne smijete voziti ili upravljati teškim strojevima 24 sata nakon primanja terapije prvom i drugom dozom lijeka LYNOZYFIC ili ako imate simptome kao što su osjećaj umora, omaglice ili zbunjenosti dokimate terapiju lijekom LYNOZYFIC.

- Liječenje lijekom LYNOZYFIC može uzrokovati ozbiljne, opasne po život ili smrtonosne infekcije, uključujući rijetku, ali ozbiljnu infekciju mozga koja se naziva progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML). Odmah se obratite svom liječniku ako Vam se pojave simptomi infekcije, uključujući: povišenu temperaturu, zimicu, drhtanje, umor, kašalj, nedostatak zraka, ubrzano disanje, ubrzan puls, nespretnost, slabost, poteškoće s hodaњem, promjene vida, gubitak pamćenja ili poteškoće s govorom ili razmišljanjem.
- Liječenje lijekom LYNOZYFIC može uzrokovati hipogamaglobulinemiju, stanje kod kojeg tijelo ne proizvodi dovoljno imunoglobulina (poznatih i kao protutijela), koji su važni za borbu protiv infekcija.
- Liječenje lijekom LYNOZYFIC može uzrokovati neutropeniju (niske razine neutrofila, vrste bijelih krvnih stanica), koja može povećati rizik od infekcije i febrilnu neutropeniju (niske razine neutrofila s povišenom temperaturom).

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako imate bilo koju od prethodno navedenih nuspojava tijekom liječenja lijekom LYNOZYFIC – pogledajte „Ozbiljne nuspojave” u dijelu 4 za više informacija. Dobit ćete i karticu za bolesnika koja sadrži informacije o nuspojavama CRS i

ICANS koje se mogu pojaviti s lijekom LYNOZYFIC i kako ih prepoznati. Trebate nositi karticu za bolesnika uvijek sa sobom i pokazati je svakom zdravstvenom radniku koji Vas liječi.

## **Djeca i adolescenti**

Lijek LYNOZYFIC nemojte davati djeci ili adolescentima mlađim od 18 godina. To je zbog toga što LYNOZYFIC nije ispitivan u toj dobnoj skupini.

## **Drugi lijekovi i LYNOZYFIC**

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koje možete dobiti bez recepta i biljne lijekove.

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek LYNOZYFIC ako ste nedavno primili cjepivo ili ćete primiti cjepivo.

Možete primiti živa cjepiva više od četiri tjedna prije prve doze lijeka LYNOZYFIC i u mjesecima nakon prekida liječenja lijekom LYNOZYFIC. Vaš će liječnik provjeriti možete li primiti živo cjepivo nakon prekida liječenja.

## **Trudnoća i dojenje**

Nije poznato utječe li LYNOZYFIC na nerođeno dijete ili prolazi li u majčino mlijeko. Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru prije nego primite lijek LYNOZYFIC ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete. Vaš liječnik može također obaviti test na trudnoću prije nego što Vam da LYNOZYFIC.

### Kontracepcija

Ako možete zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 5 mjeseci nakon prekida liječenja lijekom LYNOZYFIC.

### Trudnoća

LYNOZYFIC se ne preporučuje tijekom trudnoće i u žena koje bi mogle zatrudnjeti, a ne koriste kontracepciju. Ovaj lijek može naškoditi nerođenom djetetu ako se koristi tijekom trudnoće. Ako zatrudnite tijekom liječenja ovim lijekom, odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru.

### Dojenje

Ne smijete dojitij tijekom liječenja i najmanje 5 mjeseci nakon posljednjeg primanja lijeka LYNOZYFIC. To je zato što nije poznato prelazi li LYNOZYFIC u majčino mlijeko i može li utjecati na dijete.

## **Upravljanje vozilima i korištenje alata ili strojeva**

LYNOZYFIC ima veliki utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i korištenja strojeva. Nemojte voziti, koristiti alate, upravljati teškim strojevima ili raditi stvari koje bi mogle predstavljati opasnost po Vas:

- 24 sata nakon primanja prve i druge doze lijeka LYNOZYFIC ili
- ako dobijete nove simptome kao što su omaglica ili zbunjenost u bilo kojem trenutku tijekom liječenja lijekom LYNOZYFIC (pogledajte „Moguće nuspojave“ u dijelu 2) ili
- ako Vam liječnik to kaže.

## **LYNOZYFIC sadrži polisorbata 80**

Bočica od 5 mg linvoseltamaba sadrži 2,5 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 2,5 ml, što odgovara 1 mg/ml.

Bočica od 200 mg linvoseltamaba sadrži 10 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 10 ml, što odgovara 1 mg/ml.

Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

### 3. Kako se daje LYNOZYFIC

LYNOZYFIC ćete primati pod nadzorom liječnika iskusnog u liječenju multiplog mijeloma. Slijedite raspored liječenja koji Vam je objasnio Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ako niste sigurni.

#### Kada se daje LYNOZYFIC

Ovaj se lijek prvo daje u niskim dozama, koje se nazivaju terapijskim dozama tijekom postupnog povećavanja doze, prije nego što primite pune terapijske doze.

- 1. dana 1. tjedna primit ćete prvu terapijsku dozu od 5 mg
- 1. dana 2. tjedna primit ćete drugu terapijsku dozu od 25 mg
- 1. dana 3. tjedna primit ćete prvu punu terapijsku dozu od 200 mg

Zatim ćete primati pune terapijske doze od 200 mg:

- jednom tjedno za 10 doza (od 4. tjedna do 13. tjedna)
- a zatim svakog drugog tjedna (od 14. tjedna do 24. tjedna)

Ako nastavite imati koristi od lijeka LYNOZYFIC nakon najmanje 17 terapijskih doza, Vaš će liječnik odlučiti hoćete li nastaviti primati pune terapijske doze:

- svaka 2 tjedna ili
- svaka 4 tjedna (ako je odgovor na liječenje vrlo dobar)

Vaš liječnik može nastaviti Vaše liječenje sve dok nastavljate reagirati na lijek LYNOZYFIC ili sve dok nuspojave nisu preteške. Vaš liječnik može promijeniti Vašu dozu kada primete LYNOZYFIC ako Vam se pojave određene nuspojave.

#### Kako se daje LYNOZYFIC i nadziranje

LYNOZYFIC se daje u venu kapanjem (intravenskom infuzijom). Vaš će liječnik prilagoditi vrijeme potrebno za infuziju ovisno o tome kako reagirate na liječenje.

- 1. i 2. terapijsku dozu tijekom postupnog povećavanja doze i prvu punu terapijsku dozu primat ćete tijekom 4 sata.
- Potrebno Vas je nadzirati u pogledu mogućih nuspojava tijekom primjene i 24 sata nakon prve infuzije.
  - To je kako bi se pazilo na znakove ili simptome CRS-a, „reakcija povezanih s infuzijom” (engl. *infusion-related reactions*, IRR), ili ICANS-a (pogledajte dio „Pazite na ozbiljne nuspojave” u dijelu 2).
- Ako ste imali CRS, ICANS ili bilo koje druge umjerene ili teške nuspojave nakon prve doze, potrebno Vas je nadzirati 24 sata nakon druge doze.
- Trebate planirati ostati blizu lokacije na kojoj ste primili liječenje s njegovateljem tijekom 24-satnog razdoblja nadziranja.
- Ako nemate nuspojave nakon terapijskih doza tijekom postupnog povećavanja doze i prve pune terapijske doze, Vaš liječnik može Vam dati sljedeću infuziju tijekom 1 sata. Ako je podnesete, Vaš liječnik može Vam dati druge infuzije tijekom 30 minuta.

#### Drugi lijekovi koji se daju prije liječenja lijekom LYNOZYFIC

Primit ćete druge lijekove prije svake od prve četiri doze lijeka LYNOZYFIC. Oni pomažu smanjiti mogućnost pojave nuspojava kao što su sindrom otpuštanja citokina ili reakcije povezane s infuzijom. To može uključivati lijekove za smanjenje rizika od:

- alergijske reakcije (antihistaminici)
- upale (kortikosteroidi)
- povišene temperature (kao što je paracetamol)

Te lijekove možete primiti i za kasnije doze lijeka LYNOZYFIC na temelju nuspojava koje imate.

Vjerojatno ćete primiti i dodatne lijekove kako bi se smanjila mogućnost dobivanja infekcije i/ili na temelju nuspojava koje imate ili Vaše povijesti bolesti.

#### **Ako primite više lijeka LYNOZYFIC nego što ste trebali**

Ovaj lijek davat će Vam liječnik ili medicinska sestra te je malo vjerojatno da ćete primiti previše lijeka. U slučaju da ste primili previše lijeka (prekomjernu dozu), Vaš liječnik će provjeriti imate li nuspojave.

#### **Ako zaboravite termin za primanje lijeka LYNOZYFIC**

Vrlo je važno ići na sve zakazane termine. Ako propustite termin, što prije zakažite drugi.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

#### **Ako prestanete primati LYNOZYFIC**

Nemojte prekinuti liječenje lijekom LYNOZYFIC, osim ako niste razgovarali o tome sa svojim liječnikom. To je zbog toga što prekidanje liječenja može pogoršati Vaše stanje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

## **4.     Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### **Ozbiljne nuspojave**

Odmah potražite liječničku pomoć ako dobijete neku od sljedećih ozbiljnih nuspojava, koje mogu biti teške i u rijetkim slučajevima mogu biti smrtonosne kada se ne liječe ispravno i na vrijeme.

#### **Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)**

- sindrom otpuštanja citokina (CRS) – što može uključivati povišenu temperaturu, osjećaj omaglice ili ošamućenosti, zimicu, poteškoće s disanjem ili ubrzan rad srca
- infekcija pluća (upala pluća), sa simptomima kao što su kašalj, povišena temperatura, poteškoće s disanjem ili bol u prsima
- infekcija COVID-19, sa simptomima kao što su povišena temperatura, zimica, kašalj, poteškoće s disanjem, grlobolja, umor ili novonastali gubitak okusa ili mirisa
- infekcija mokraćnih puteva, sa simptomima kao što su povišena temperatura, zimica, osjećaj boli ili pečenja pri mokrenju, povećani nagon za mokrenjem ili bol u leđima
- niske razine protutijela koja se nazivaju „imunoglobulini” u krvi (hipogamaglobulinemija), što može povećati vjerojatnost infekcija
- niske razine vrste bijelih krvnih stanica (neutropenija) zbog kojih može postojati veća mogućnost pojave infekcija – koje se vide u pretragama krvi

#### **Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)**

- reakcije povezane s infuzijom (IRR) koje mogu uključivati povišenu temperaturu, osjećaj omaglice ili ošamućenosti, zimicu, poteškoće s disanjem ili ubrzan rad srca
- znakovi ozbiljne imunosne reakcije koja se naziva „sindrom neurotoksičnosti povezane s imunosnim efektorskim stanicama” (ICANS) – neki od znakova su:
  - poteškoće u govoru, pisanju ili razumijevanju stvari
  - osjećaj zbunjenosti ili manje budnosti ili svijesti
  - osjećaj dezorijentacije
  - epileptični napadaji
- nizak broj vrste bijelih krvnih stanica s povišenom temperaturom (febrilna neutropenija)
- teška infekcija u cijelom tijelu (sepsa)

- citomegalovirusna (CMV) infekcija (može uzrokovati ozbiljne infekcije krvi i tkiva)

#### **Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)**

- progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML). Simptomi PML-a mogu uključivati nespretnost, slabost, poteškoće s hodaњem, promjene vida, gubitak pamćenja ili poteškoće s govorom ili razmišljanjem.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od gore navedenih ozbiljnih nuspojava.

#### **Druge nuspojave**

Druge nuspojave navedene su u nastavku. Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od ovih nuspojava.

#### **Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)**

- infekcija nosa, sinusa ili grla (infekcija gornjih dišnih puteva)
- niske razine trombocita (trombocitopenija) zbog kojih postoji veća vjerojatnost da ćete dobiti modrice ili krvariti
- niske razine crvenih krvnih stanica (anemija)
- nizak broj bijelih krvnih stanica (limfopenija)
- smanjen apetit
- povećane razine mokraćne kiseline u krvi
- niske razine fosfata (hipofosfatemija)
- poteškoće sa spavanjem (nesanica)
- promjena funkcije mozga (encefalopatija)
- bol ili bolovi u mišićima
- bol
- mišićna slabost ili promjene u pokretima mišića
- glavobolja
- povišeni krvni tlak (hipertenzija)
- kašalj
- nedostatak zraka (dispneja)
- začepljenje nosa
- proljev
- zatvor
- mučnina
- povraćanje
- osip
- otečene ruke, gležnjevi ili stopala (edem)
- povišena temperatura
- osjećaj jakog umora
- zimica
- povećane razine kreatinina u krvi
- smanjena tjelesna težina

#### **Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)**

- povećana razina jetrenih enzima transaminaza u krvi

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati LYNOZYFIC

Vaš će liječnik čuvati LYNOZYFIC u bolnici ili klinici.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

### Neotvorena bočica

- Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C).
- Ne zamrzavati.
- Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

### Otopina za infuziju

Nakon pripreme odmah primijeniti razrijeđenu otopinu. Za razrijeđenu otopinu za infuziju dokazana je sljedeća kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni:

- Do 8 sati na sobnoj temperaturi (20 do 25 °C) od pripreme do početka infuzije.
- Do 48 sati u hladnjaku na 2 do 8 °C od pripreme do početka infuzije.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah upotrijebiti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 do 8 °C, osim ako se razrjeđivanje nije obavilo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Zaštititi otopinu za infuziju od svjetlosti tijekom čuvanja.

Vaš će liječnik zbrinuti sve nepotrebne lijekove na odgovarajući način. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Djelatna tvar je linvoseltamab.

- Jedna bočica sadrži 5 mg linvoseltamaba u 2,5 ml (2 mg/ml).
- Jedna bočica sadrži 200 mg linvoseltamaba u 10 ml (20 mg/ml).

Drugi sastojci su histidin, histidinklorid hidrat, saharoza, polisorbit 80 i voda za injekcije (pogledajte „LYNOZYFIC sadrži polisorbit 80“ u dijelu 2).

### **Kako LYNOZYFIC izgleda i sadržaj pakiranja**

LYNOZYFIC koncentrat za otopinu za infuziju isporučuje se kao bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedo žuta tekućina, uglavnom bez čestica, koja se isporučuje u staklenoj bočici.

LYNOZYFIC se isporučuje u dvije jačine (5 mg i 200 mg). Jedno pakiranje lijeka LYNOZYFIC sadrži jednu bočicu.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

## **Proizvođač**

Regeneron Ireland DAC  
Raheen Business Park Ballycummin  
Limerick  
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

### **België/Belgique/Belgien**

Regeneron Ireland DAC  
Tél/Tel: 0800 89383

### **Lietuva**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 8 800 33598

### **България**

Regeneron Ireland DAC  
Тел.: 008002100419

### **Luxembourg/Luxemburg**

Regeneron Ireland DAC  
Tél/Tel: 8007-9000

### **Česká republika**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 800 050 148

### **Magyarország**

Regeneron Ireland DAC  
Tel.: 06-809-93029

### **Danmark**

Regeneron Ireland DAC  
Tlf: 80 20 03 57

### **Malta**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 80065169

### **Deutschland**

Regeneron GmbH  
Tel.: 0800 330 4267

### **Nederland**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 0800 020 0943

### **Eesti**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 800 004 4845

### **Norge**

Regeneron Ireland DAC  
Tlf: 8003 15 33

### **Ελλάδα**

Regeneron Ireland DAC  
Τηλ: 00800 44146336

### **Österreich**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 01206094094

### **España**

Regeneron Spain S.L.U.  
Tel: 900031311

### **Polska**

Regeneron Ireland DAC  
Tel.: 800 080 691

### **France**

Regeneron France SAS  
Tél: 080 554 3951

### **Portugal**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 800783394

### **Hrvatska**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 0800 787 074

### **România**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 0800 400670

### **Ireland**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 1800800920

### **Slovenija**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 0800 83155

**Ísland**

Regeneron Ireland DAC  
Sími: 800 4431

**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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

---

**Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**

Potrebno je uzeti u obzir postupke za pravilno rukovanje lijekovima protiv raka i njihovo zbrinjavanje.

**Upute za razrjeđivanje**

Koristiti aseptičnu tehniku za pripremu lijeka LYNOZYFIC. Svaka bočica namijenjena je samo za jednu dozu. Baciti neiskorišteni dio koji je ostao u bočici.

Ne tresti bočicu.

Vizualno pregledati ima li čestica i promjene boje prije primjene. LYNOZYFIC je bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedo žuta tekućina koja je uglavnom bez vidljivih čestica. Baciti bočicu ako je otopina замуćена, ako je promijenila boju ili sadrži čestice.

Izvući željenu dozu iz bočice lijeka LYNOZYFIC na temelju Tablice 1 i prenijeti je u vrećicu za intravensku infuziju s otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju. Lijek LYNOZYFIC je kompatibilan s vrećicama za infuziju od polivinilklorida (PVC) bez dietilheksilftalata (ne-DEHP), poliolefina (PO) ili etilvinilacetata (EVA). Pomiješati razrijeđenu otopinu blagim prevrtanjem. Ne tresti otopinu.

**Tablica 1: Volumeni lijeka LYNOZYFIC za dodavanje u infuzijsku vrećicu**

| Doza lijeka LYNOZYFIC (mg)                                                                                                                | Količina lijeka LYNOZYFIC po bočici (mg) | Koncentracija bočice (mg/ml) | Broj potrebnih bočica | Ukupni volumen lijeka LYNOZYFIC za pripremu doze (ml) | Volumen (ml) vrećice za infuziju (PVC ili PO) s natrijevim kloridom od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju, prema Farmakopeji SAD-a (engl. <i>United States Pharma-copeia, USP</i> ) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5                                                                                                                                         | 5                                        | 2                            | 1                     | 2,5                                                   | 50 ili 100                                                                                                                                                                    |
| 25                                                                                                                                        | 5                                        | 2                            | 5                     | 12,5                                                  | 50 ili 100                                                                                                                                                                    |
| 200                                                                                                                                       | 200                                      | 20                           | 1                     | 10                                                    | 50 ili 100                                                                                                                                                                    |
| Izmijenjena doza zbog štetnog događaja <sup>a</sup>                                                                                       |                                          |                              |                       |                                                       |                                                                                                                                                                               |
| 2,5                                                                                                                                       | 5                                        | 2                            | 1                     | 1,25                                                  | 50                                                                                                                                                                            |
| <sup>a</sup> Za upute o tome kada primijeniti izmijenjenu dozu pogledati Tablicu 3, Tablicu 4 i Tablicu 5 sažetka opisa svojstava lijeka. |                                          |                              |                       |                                                       |                                                                                                                                                                               |

Nakon razrjeđivanja lijeka LYNOZYFIC prema uputama, primijeniti kako slijedi:

- Spojiti pripremljenu vrećicu za i.v. infuziju koja sadrži konačnu otopinu lijeka LYNOZYFIC na cijev za i.v. infuziju izrađenu od PVC-a, PVC-a obloženog polietilenom (PE) ili poliuretana (PU). Preporučuje se uporaba filtra od 0,2 do 5 mikrona od polietersulfona (PES).
- Napuniti lijekom LYNOZYFIC do kraja i.v. cijevi.
- Ne miješati LYNOZYFIC s drugim lijekovima niti istodobno primjenjivati druge lijekove kroz istu intravensku liniju.
- Po završetku infuzije lijeka LYNOZYFIC, isprati infuzijsku liniju odgovarajućim volumenom sterilne otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju kako bi se osigurala primjena cijelog sadržaja infuzijske vrećice.
- Ukupno vrijeme infuzije treba uključivati ispiranje infuzijske linije.

Nakon pripreme odmah primijeniti razrijeđenu otopinu. Za razrijeđenu otopinu za infuziju dokazana je sljedeća kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni:

- Do 8 sati na sobnoj temperaturi (20 do 25 °C) od pripreme do početka infuzije.
- Do 48 sati u hladnjaku na 2 do 8 °C od pripreme do početka infuzije.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah upotrijebiti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 do 8 °C, osim ako se razrjeđivanje nije obavilo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Zaštititi otopinu za infuziju od svjetlosti tijekom čuvanja.

#### Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.