

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

LYNOZYFIC 5 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
LYNOZYFIC 200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

LYNOZYFIC 5 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

5 mg linvoszeltamabot tartalmaz 2,5 ml oldatban injekciós üvegenként, 2 mg/ml koncentrációban.

LYNOZYFIC 200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

200 mg linvoszeltamabot tartalmaz 10 ml oldatban injekciós üvegenként, 20 mg/ml koncentrációban.

A linvoszeltamab egy rekombináns humán immunglobulin IgG4-alapú bispecifikus antitest, amelyet kínai hörcsögpetefészkek (CHO) sejtszuspenziós tenyészetben rekombináns DNS technológiával állítanak elő.

Ismert hatású segédanyag

Az 5 mg-os linvoszeltamab injekciós üveg 2,5 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 2,5 ml-es injekciós üvegenként, ami 1 mg/ml-nek felel meg.

A 200 mg-os linvoszeltamab injekciós üveg 10 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként, ami 1 mg/ml-nek felel meg.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga, gyakorlatilag szabad szemmel látható részecskéktől mentes folyadék, amelynek pH értéke 6,0, ozmolaritása pedig körülbelül 358 mmol/l (2 mg/ml) és körülbelül 372 mmol/l (20 mg/ml).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A monoterápiában adott LYNOZYFIC az olyan, relabáló és refrakter myeloma multiplexben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik legalább 3 korábbi kezelést kaptak, köztük egy proteaszóma-inhibítort, egy immunmodulátor szert és egy anti-CD38 monoklonális antitestet, és akik az utolsó kezelés alatt a betegség progresszióját mutatták.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a myeloma multiplex kezelésében jártas orvosnak kell elindítania és felügyelnie.

A LYNOZYFIC-et olyan egészségügyi szakembernek kell beadnia, aki azonnali hozzáféréssel rendelkezik az életmentő felszereléshez és megfelelő orvosi támogatással rendelkezik a súlyos reakciók, például a citokinfelszabadulási szindróma (CRS), infúzióval összefüggő reakciók (IRR) vagy immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindróma (ICANS) kezelésére, ha előfordulnak (lásd 4.4 pont).

A kezelés megkezdése előtt teljes vérkép vizsgálatot kell végezni. Minden aktív fertőzést ki kell zárni (lásd 4.4 pont). A fogamzóképes nőknél a terhességet szintén ki kell zárni (lásd 4.6 pont).

Adagolás

Kezelés előtti terápia

A CRS és/vagy IRR kockázatának csökkentése érdekében az 1. táblázatban szereplő, premedikációs gyógyszereket kell alkalmazni (lásd 4.4 és 4.8 pont). A premedikációs gyógyszereket addig kell alkalmazni, amíg a beteg két teljes dózist tolerál, a nélkül, hogy CRS és/vagy IRR jelentkezne nála.

1. táblázat: Premedikációs gyógyszerek

Dózis	Premedikációs gyógyszerek	A LYNOZYFIC infúzióhoz viszonyított beadás
Dózt fokozatosan növelő (felépítő) adagolás (beleértve az első 200 mg-os dózist)	40 mg dexametazon iv.	1–3 órával az infúzió előtt
	Antihisztamin (pl. 25 mg difenhidramin szájon át vagy intravénásan)	30–60 perccel az infúzió előtt
	Paracetamol (pl. 500–1000 mg szájon át)	30–60 perccel az infúzió előtt
Második 200 mg-os dózis	Dexametazon	1–3 órával az infúzió előtt
	40 mg iv. dexametazon azoknál a betegeknél, akik CRS-t és/vagy IRR-t tapasztaltak korábbi infúzió beadása során	
	10 mg iv. dexametazon azoknál a betegeknél, akiknél nem jelentkezett CRS és/vagy IRR korábbi infúzió beadása során	
	Antihisztamin (pl. 25 mg difenhidramin szájon át vagy intravénásan)	30–60 perccel az infúzió előtt
	Paracetamol (pl. 500–1000 mg szájon át)	30–60 perccel az infúzió előtt
További 200 mg-os dózisok	- Ha a betegnél CRS és/vagy IRR jelentkezett a korábbi infúzió beadása során, ismételje meg a premedikációs gyógyszerek alkalmazását a fentiekben a „Második 200 mg-os dózis” sorban leírtak szerint. - Amint a beteg CRS és/vagy IRR jelentkezése nélkül tolerálja a 200 mg-os dózist: - ha a beteg a korábbi infúzió során 40 mg iv. dexametazont kapott, csökkentse a dózist 10 mg iv. dexametazonra, és folytassa fentiekben leírt egyéb premedikációs gyógyszerek alkalmazását;	

Dózis	Premedikációs gyógyszerek	A LYNOZYFIC infúzióhoz viszonyított beadás
	○ ha a beteg a korábbi infúzió során 10 mg iv. dexametazont kapott, hagyja abba az összes a premedikációs gyógyszer alkalmazását.	

Profilaktikus terápia

A helyi intézményi irányelvek szerint minden betegnél javasolt a *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP), herpes simplex és herpes zoster vírusok elleni profilaktikus kezelés. A profilaktikus antimikrobiális és vírusellenes szereket, beleértve a citomegalovírus (CMV) fertőzés elleni profilaxist is, a helyi intézményi irányelvek alapján kell mérlegelni (lásd 4.4 pont).

Javasolt adagolás

A javasolt dóziszfelépítő kezelési dózisokat, a teljes kezelési dózist és a kezelés gyakoriságát a 2. táblázat ismerteti. Minden dózist csak akkor szabad beadni, ha a beteg tolerálja az előző dózist. A nem tolerált dózisok tekintetében tekintse meg a 3. táblázatot, a 4. táblázatot és az 5. táblázatot.

Az első felépítő dózis infúziójának beadása során és befejezése után 24 órán át minden beteget megfigyelés alatt kell tartani a potenciális CRS, IRR és ICANS jelei és tünetei szempontjából. A betegeket arra kell utasítani, hogy az első felépítő kezelési dózist követően 24 órán keresztül a gondozóval együtt maradjanak a minősített kezelési központ közvetlen közelében (lásd 4.4 pont).

Azokat a betegeket, akiknél CRS, IRR, neurológiai nemkívánatos reakció vagy bármilyen ≥ 2 -es fokozatú nemkívánatos esemény jelentkezett az első felépítő kezelési dózis beadásakor, a második felépítő kezelési dózis beadása során és azt követően 24 órán át megfigyelés alatt kell tartani, és utasítani kell arra, hogy 24 órán keresztül a gondozóval együtt maradjanak a minősített kezelési központ közvetlen közelében (lásd 4.4 pont).

2. táblázat: Javasolt adagolás

Adagolási ütemterv	Nap ^a	LYNOZYFIC dózis	
Dóziszfelépítő adagolási ütemterv	1. hét 1. nap	1. felépítő kezelési dózis	5 mg
	2. hét 1. nap	2. felépítő kezelési dózis	25 mg
	3. hét 1. nap	Első teljes kezelési dózis	200 mg
Heti adagolási ütemterv	A 4. héttől a 13. hétig 10 kezelési dózisra	Teljes kezelési dózisok	200 mg
2 hetente történő adagolási ütemterv	14. hét, majd ezt követően 2 hetente	Teljes kezelési dózisok	200 mg
Azok a betegek, akik legalább 17 darab 200 mg-os dózist kaptak és igazoltan nagyon jó részleges választ (very good partial response, VGPR) vagy ennél jobb eredményt értek el a Myeloma Multiplex Nemzetközi Munkacsoport (IMWG) kritériumai szerint a 24. héten vagy azt követően^b			
4 hetenkénti adagolási ütemterv	A 24. héten vagy azt követően, majd ezt követően 4 hetente	Kezelési dózisok	200 mg
^a A heti adagok között legalább 5 napnak kell eltelnie. ^b Azoknak a betegeknél, akik nem érték el a VGPR-t vagy ennél jobb eredményt a 24. héten, továbbra is kapniuk kell 2 hetente a LYNOZYFIC-et.			

A kezelés időtartama

A kezelést a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig kell folytatni.

Nemkívánatos reakciók kezelése

A 3. táblázat a CRS kezelését ismerteti. A 4. táblázat az ICANS kezelését ismerteti. Az 5. táblázat ismerteti az egyéb nemkívánatos események kezelését.

Citokinfelszabadulási szindróma

A CRS azonosításának a klinikai megjelenés alapján kell történnie (lásd 4.4 pont). A láz, hypoxia és hypotensio egyéb okainak értékelése és kezelése. Ha CRS gyanúja merül fel, akkor a CRS megszűnéséig függessze fel a LYNOZYFIC alkalmazását. A CRS-t a 3. táblázatban szereplő ajánlásoknak és az aktuális gyakorlati irányelveknek megfelelően kell kezelni. A CRS-re támogató terápiát kell alkalmazni, amely magában foglalhatja a súlyos vagy életveszélyes CRS intenzív ellátását.

3. táblázat: Javaslatok a citokinfelszabadulási szindróma kezelésére

Fokozat^a	Megjelenő tünetek	Javaslatok
1-es fokozat	≥ 38 °C-os láz ^b	• Függessze fel a kezelést, amíg a CRS meg nem szűnik. • Szupportív ellátás biztosítása, amely intenzív ellátást is magában foglalhat. • Fontolja meg az anticitokin-terápiát^c és/vagy a kortikoszteroidok^d alkalmazását • A kezelés újraindításához tekintse meg a 6. táblázatot.
2-es fokozat	≥ 38 °C-os láz ^b , az alábbiakkal: Folyadékokra reagáló, vazopresszorokat nem igénylő hypotensio és/vagy alacsony áramlású, nasalis kanülön vagy nyitott arcmaszkon át adott ^e oxigénpótlást szükségessé tevő hypoxia	• Függessze fel a kezelést, amíg a CRS meg nem szűnik. • Szupportív ellátás biztosítása, amely intenzív ellátást is magában foglalhat. • Ha a tünetek 4 órán belül nem javulnak, adjon anticitokin-terápiát^c • Szervtoxicitásban szenvedő betegeknél kortikoszteroidokat kell alkalmazni^d. • A kezelés újraindításához tekintse meg a 6. táblázatot.
3-as fokozat	≥ 38 °C-os láz ^b , az alábbiakkal: Vazopresszort igénylő hypotensio (vazopresszinnel vagy anélkül) és/vagy magas áramlású, nasalis kanülön ^e , arcmaszkon, nem visszalégző maszkon vagy Venturi maszkon át adott oxigénpótlást szükségessé tevő hypoxia	• Függessze fel a kezelést, amíg a CRS meg nem szűnik. • Adjon szupportív kezelést, amely intenzív kezelést is magában foglalhat, benne anticitokin-terápiát^c és kortikoszteroidokat^d. • A kezelés újraindításához tekintse meg a 6. táblázatot. • Véglegesen hagyja abba a kezelést, ha a 3-as fokozatú CRS a későbbi infúzióknál ismét jelentkezik.
4-es fokozat	≥ 38 °C-os láz ^b , az alábbiakkal: Több vazopresszort igénylő hypotensio (kivéve a vazopresszint) és/vagy pozitív nyomású oxigénpótlást igénylő hypoxia (pl. folyamatos pozitív légúti nyomás (CPAP), kétszintű pozitív nyomású légzéztámogatás (BiPAP), intubálás és gépi lélegeztetés).	• Véglegesen hagyja abba a kezelést. • A CRS-t a 3-as fokozatú ajánlások szerint kell kezelni.

Fokozat ^a	Megjelenő tünetek	Javaslatok
Egyéb	a CRS 3-as vagy alacsonyabb fokozatához társuló GOT/GPT >5-szöröse a normál érték felső határának (ULN)	- Függessze fel a kezelést, amíg a CRS nem rendeződik, és az GOT/GPT szint <3× ULN, ha a kiindulási érték normális volt, vagy a kiindulási érték 1,5–3-szorosa, ha a kiindulási érték rendellenes volt. - Adjon szupportív kezelést, amely intenzív kezelést és megfigyelést is magában foglalhat. - A kezelés újraindításához tekintse meg a 6. táblázatot.
^a	A CRS osztályozás Lee-kritériumai szerint (Lee et al., 2019).	
^b	A CRS-nek tulajdonítható. Előfordulhat, hogy a láz nem mindig jelentkezik egyidejűleg a hypotensióval vagy a hypoxiával, mivel azt elfedhetik olyan beavatkozások, mint a szteroidok, lázcsillapítók vagy a citokin-ellenes kezelés alkalmazása.	
^c	Fontolóra vehető 8 mg/ttkg, legfeljebb 800 mg tocilizumab 1 óra alatt beadva.	
^d	Pl. 20 mg dexametazon naponta, osztott dózisban vagy azzal egyenértékű dózisokban.	
^e	Alacsony áramlású oxigén a meghatározás szerint <6 l/perc mennyiségben adott oxigén, a magas áramlású oxigén pedig ≥6 l/perc mennyiségben adott oxigén.	

Immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindróma (ICANS)

Az ICANS kezelési ajánlásait a 4. táblázat foglalja össze. A feltételezett ICANS első jelénél függessze fel a LYNOZYFIC-kezelést, és mérlegelje a neurológussal és más szakorvosokkal való konzíliumot, a további értékelés és kezelés érdekében. Zárja ki a neurológiai tünetek egyéb okait. Szupportív terápia biztosítása, amely magában foglalhatja a súlyos vagy életveszélyes ICANS intenzív kezelését.

4. táblázat: Javaslatok az ICANS kezelésére

Fokozat ^a	Megjelenő tünetek ^b	Javaslatok
Minden fokozat	Lásd a fokozatonkénti információkat.	- Adjon szupportív kezelést, amely intenzív kezelést is jelenthet. Kezelje a jelenlegi gyakorlati irányelvek szerint. - Nem szedáló, görcsroham elleni gyógyszerek alkalmazásának mérlegelése a görcsroham-profilaxishoz.
1-es fokozat	ICE ^c pontszám 7–9, vagy csökkent tudatszint ^d : spontán felébred.	- A kezelést mindaddig függessze fel, amíg a neurológiai tünetek meg nem szűnnek, vagy vissza nem térnek a kiindulási szintre. - A kezelés újraindításához tekintse meg a 6. táblázatot.
2-es fokozat	ICE ^c pontszám 3–6, vagy csökkent tudatszint ^d : hangra ébred.	- A kezelést mindaddig függessze fel, amíg a neurológiai tünetek meg nem szűnnek, vagy vissza nem térnek a kiindulási szintre. - Adjon 10 mg iv. dexametazont^e 6 óránként. Folytassa a dexametazon alkalmazását, az 1-es vagy annál alacsonyabb fokozatúra történő javulásig, majd építse le. - A kezelés újraindításához tekintse meg a 6. táblázatot.
3-as fokozat	ICE ^c pontszám 0–2,	A kezelést mindaddig függessze fel, amíg a neurológiai tünetek meg nem szűnnek,

Fokozat ^a	Megjelenő tünetek ^b	Javaslatok
	vagy csökkent tudatszint^d: kizárólag tapintási ingerekre ébred, vagy görcsrohamok, az alábbiak valamelyikével: • bármilyen klinikai görcsroham (fokális vagy generalizált), amely gyorsan megszűnik, vagy • convulsióval nem járó görcsroham az elektroencefalogramon (EEG), ami beavatkozás hatására megszűnik, vagy emelkedett intracranialis nyomás: fokális/lokális oedema látható az idegrendszeri képalkotó-vizsgálattal.	vagy vissza nem térnek a kiindulási szintre. • Neurológiai vizsgálat mérlegelése. • Adjon 10 mg iv. dexametazon^e 6 óránként. Folytassa a dexametazon alkalmazását, az 1-es vagy annál alacsonyabb fokozatúra történő javulásig, majd építse le. • A kezelés újraindításához tekintse meg a 6. táblázatot. • Véglegesen hagyja abba a kezelést kiújuló 3-as fokozatú ICANS esetében.
4-es fokozat	ICE^c pontszám 0, vagy csökkent tudatszint^d, az alábbiak valamelyikével: • a beteg nem ébreszthető, vagy erőteljes vagy ismétlődő taktilis ingereket igényel az ébresztéshez, vagy • stupor vagy kóma, vagy görcsrohamok, az alábbiak valamelyikével: • életveszélyes, tartós görcsroham (>5 perc) • ismétlődő, klinikailag vagy az agyi elektromos aktivitásban észlelhető görcsrohamok, a rohamok között a kiindulási állapotra történő visszatérés nélkül, vagy motoros leletek: • mély fokális motoros gyengeség, például hemiparesis vagy paraparesis, emelkedett intracranialis nyomás/cerebrális oedema jelekkel / tünetekkel, mint például: • diffúz cerebrális oedema látható az idegrendszeri képalkotó vizsgálaton, vagy • decerebrált vagy decorticált tartás, vagy • VI. agyideg bénulása, vagy	• Véglegesen hagyja abba a kezelést. • Neurológiai vizsgálat mérlegelése. • Adjon 10 mg iv. dexametazon^e 6 óránként. Folytassa a dexametazon alkalmazását, az 1-es vagy annál alacsonyabb fokozatúra történő javulásig, majd építse le.

Fokozat ^a	Megjelenő tünetek ^b	Javaslatok
	• papillaoedéma, vagy • Cushing-triász.	
^a	Az Amerikai Transzplantációs és Sejtterápiás Társaság (ASTCT) 2019-es ICANS osztályozása alapján.	
^b	A kezelést az a legsúlyosabb esemény határozza meg, amely nem tulajdonítható semmilyen más oknak.	
^c	Ha a beteg ébreszthető, és képes elvégezni az immuneffektorsejtes encephalopathia (ICE) felmérést, értékelje a következőket: az orientációt (tudja az évet, hónapot, várost, kórházat = 4 pont); megnevezést (mutasson rá/ nevezzen meg 3 tárgyat, pl. mutasson rá az órára, tollra, gombra = 3 pont); utasítások követését (pl. „mutassa fel 2 ujját” vagy „csukja be a szemét, és öltse ki a nyelvét” = 1 pont); íráskészséget, hogy írjon le egy standard mondatot = 1 pont); és figyelmet (számoljon vissza 100-tól tízesével = 1 pont). Ha a beteg nem ébreszthető, vagy nem képes elvégezni az ICE tesztet (4. fokozatú ICANS) = 0 pont.	
^d	Nem tulajdonítható semmilyen más oknak.	
^e	A dexametazon alkalmazására vonatkozó összes hivatkozás dexametazont vagy azzal egyenértékű gyógyszert jelent.	

Egyéb nemkívánatos reakciók

Az egyéb nemkívánatos reakciókra vonatkozó kezelési ajánlásokat az 5. táblázat foglalja össze.

5. táblázat: Javaslatok egyéb nemkívánatos reakciók kezelésére

Nemkívánatos reakció	Fokozat	Javaslatok
Infúzióval összefüggő reakciók (IRR)	2-es fokozat	• Állítsa le az infúziót és kezelje a tüneteket. • A fennmaradó infúzióval (az infúzió teljes időtartama nem haladhatja meg a 6 órát összesen) folytatható a kezelés, ha a tünetek 1-es fokozatúak vagy a kiindulási szintnek megfelelőek • A kezelés újraindításához tekintse meg a 6. táblázatot.
	3-as fokozat	• Állítsa le az infúziót és kezelje a tüneteket. • Folytatható, ha a tünetek 1-es fokozatúak vagy a kiindulási szintnek megfelelőek • A kezelés újraindításához tekintse meg a 6. táblázatot. • Véglegesen hagyja abba a kezelést, ha a 3-as fokozatú IRR a későbbi infúziók során ismét jelentkezik.
	4-es fokozat	• Véglegesen hagyja abba a kezelést és kezelje a tüneteket.
Neurológiai nemkívánatos esemény (kivéve ICANS)	2-es fokozat	• Hagyja abba a kezelést, amíg a tünetek 1-es fokozatúra vagy a kiindulási szintre nem csökkennek. • A kezelés újraindításához tekintse meg a 6. táblázatot.
	3-as fokozat	• A kezelést az 1-es fokozat vagy a kiindulási szint eléréséig kell felfüggeszteni.

Nemkívánatos reakció	Fokozat	javaslatok
		A kezelés újraindításához tekintse meg a 6. táblázatot.
	4-es fokozat	- Fontolja meg a kezelés végleges abbahagyását. - Ha a kezelést nem szakítja meg véglegesen, akkor a későbbi kezelési dózisok alkalmazását az 1-es fokozat vagy a kiindulási szint eléréséig függessze fel, a kezelés újraindításával kapcsolatban tekintse meg a 6. táblázatot.
Fertőzések	3-as fokozat	- Az aktív fertőzésben szenvedő betegek kezelésének felfüggesztése, amíg a fertőzés 1-es vagy annál alacsonyabb fokozatúvá nem javul. - A kezelés újraindításához tekintse meg a 6. táblázatot.
	4-es fokozat	Fontolja meg a kezelés végleges abbahagyását. Ha a kezelést nem szakítja meg véglegesen, akkor a későbbi kezelési dózisok alkalmazását az 1-es fokozat vagy a kiindulási szint eléréséig függessze fel, a kezelés újraindításával kapcsolatban kövesse a 6. táblázat utasításait.
Egyéb nem hematológiai nemkívánatos reakciók	3-as fokozat	- A kezelést az 1-es fokozat vagy a kiindulási szint eléréséig kell felfüggeszteni. - A kezelés újraindításához tekintse meg a 6. táblázatot.
	4-es fokozat	- Fontolja meg a kezelés végleges abbahagyását. - Ha a kezelést nem szakítja meg véglegesen, akkor a későbbi kezelési dózisok alkalmazását az 1-es fokozat vagy a kiindulási szint eléréséig függessze fel, a kezelés újraindításával kapcsolatban kövesse a 6. táblázat utasításait.
Hematológiai nemkívánatos reakciók	Vérlemezkeszám kevesebb mint 50 000/μl és vérzés van VAGY kevesebb mint 25 000/μl.	- A kezelést függessze fel amíg a vérlemezkeszám 25 000/μL vagy magasabb nem lesz, és nincs vérzésre utaló bizonyíték. - A kezelés újraindításához tekintse meg a 6. táblázatot.
	Abszolút neutrofilszám kevesebb, mint $1,0 \times 10^9/l$ 2-es vagy magasabb fokozatú fertőzés mellett VAGY kevesebb, mint $0,5 \times 10^9/l$	A kezelés felfüggesztése, amíg $0,5 \times 10^9/l$-ig vagy ennél magasabb nem lesz és a fertőzés 1-es vagy ennél alacsonyabb fokozatúra nem javul.

Nemkívánatos reakció	Fokozat	Javaslatok
		A kezelés újraindításához tekintse meg a 6. táblázatot.
	Lázas neutropenia	- Függesse fel a kezelést, amíg a neutrofilszám meg nem haladja az $1,0 \times 10^9/l$ értéket, és a láz meg nem szűnik. - A kezelés újraindításához tekintse meg a 6. táblázatot.

Dózismódosítások a mellékhatások alapján

A LYNOZYFIC-hez kapcsolódó toxicitások kezeléséhez az adagolás elhalasztására lehet szükség (lásd 4.4 pont). A mellékhatások kezelését lásd a 3., 4. és 5. táblázatban. A LYNOZYFIC-kezelés nemkívánatos reakció utáni újakezdésére vonatkozó ajánlásokat a 6. táblázat tartalmazza.

A kezelés újakezdésekor a dózisokat legalább 5 nappal a korábban alkalmazott dózis után kell beadni. A felépítő kezelési dózisok klinikai megítélés alapján megismételhetők. A dózisok nem haladhatják meg a 2. táblázatban javasolt dózisokat. A premedikációs gyógyszereket az 1. táblázat szerint alkalmazza. A kezelés folytatása után, ha a beteg tolerálja a beadott dózist, folytassa a 2. táblázat szerinti javasolt adagolási rend következő dóziséval.

6. táblázat: Ajánlások a LYNOZYFIC-kezelés nemkívánatos reakció utáni újakezdésére

Utolsó beadott dózis	Nemkívánatos reakció	A kezelés újakezdésekor a következő ütemezett dózis esetében szükséges dózis ^a	További ajánlások a kezelés újakezdésekor ^b
5 mg	1-es fokozat: CRS és ICANS	Ha az utolsó dózis óta ≤ 14 nap telt el, adjon be 25 mg-ot	Az előző dózissal azonos infúziós sebességgel adja be.
		Ha >14 nap telt el az utolsó dózis óta, kezdje újra a dózisleépítő adagolást 5 mg-ról.	
	2-es fokozat: CRS, IRR vagy ICANS	Ha az utolsó dózis óta ≤ 14 nap telt el, adjon be 25 mg-ot	- Korábbi CRS vagy IRR esetén a kezelés folytatásakor mérlegelje az infúziós sebesség legfeljebb 50%-os csökkentését (összesen legfeljebb 6 órára). - Korábbi CRS vagy ICANS esetén tartsa megfigyelés alatt 24 órán át
		Ha >14 nap telt el az utolsó dózis óta, kezdje újra a dózisleépítő adagolást 5 mg-ról	
	3-as fokozat: CRS, IRR vagy ICANS	Adjon be 2,5 mg-ot	- Korábbi CRS vagy IRR esetén a kezelés folytatásakor csökkentse az infúzió sebességét akár 50%-kal (összesen legfeljebb 6 órára). Növelje a sebességet a későbbi infúzióknál, ha tolerált. - Korábbi CRS vagy ICANS esetén vegye fel 24 órás kórházi ápolásra
	Kiújuló 3-as fokozat: CRS, IRR vagy ICANS	A kezelés végleges leállítása	nem értelmezhető

Utolsó beadott dózis	Nemkívánatos reakció	A kezelés újakezdésekor a következő ütemezett dózis esetében szükséges dózis ^a	További ajánlások a kezelés újakezdésekor ^b
	4-es fokozat: CRS, IRR vagy ICANS		
	GOT/GPT >5× ULN 2-es vagy alacsonyabb fokozatú CRS-hez társulva	Az emelkedés kezdetétől számított 7 napon belül a kiindulási szint felé tendáló transzaminázszintek esetén adjon 25 mg	A 2-es fokozatú CRS esetében fontolja meg az infúziós sebesség akár 50%-os csökkentését (összesen legfeljebb 6 órára) a kezelés folytatásakor.
		Az emelkedés kezdetétől számított 7 napon belül nem a kiindulási szint felé tendáló transzaminázszintek esetén adjon 2,5 mg-ot	
	Minden egyéb mellékhatás az 5. táblázatban	Ha az utolsó dózis óta ≤14 nap telt el, adjon be 25 mg-ot	Az előző dózissal azonos infúziós sebességgel kell beadni
		Ha >14 nap telt el az utolsó dózis óta, kezdje újra a dóziszfelépítő adagolást 5 mg-ról	
25 mg	1-es fokozat: CRS és ICANS	Ha az utolsó dózis óta ≤14 nap telt el, adjon be 200 mg-ot.	Az előző dózissal azonos infúziós sebességgel kell beadni.
		Ha > 14 és ≤ 28 nap telt el az utolsó dózis óta, kezdje újra a dóziszfelépítő adagolást 25 mg-ról.	
		Ha >28 nap telt el az utolsó dózis óta, kezdje újra a dóziszfelépítő adagolást 5 mg-ról.	
	2-es fokozat: CRS, IRR vagy ICANS	Ha az utolsó dózis óta ≤14 nap telt el, adjon be 200 mg-ot	- Korábbi CRS vagy IRR esetén a kezelés folytatásakor mérlegelje az infúziós sebesség legfeljebb 50%-os csökkenését (összesen legfeljebb 6 órára). - Korábbi CRS vagy ICANS esetén felügyelje 24 órán át
		Ha >14 nap és ≤28 telt el az utolsó dózis óta, kezdje újra a dóziszfelépítő adagolást 25 mg-ról	
		Ha >28 nap telt el az utolsó dózis óta, kezdje újra a dóziszfelépítő adagolást 5 mg-ról	
	3-as fokozat: CRS, IRR vagy ICANS	Adjon be 5 mg-ot	- Korábbi CRS vagy IRR esetén a kezelés folytatásakor csökkentse az infúzió sebességét legfeljebb 50%-kal (összesen legfeljebb 6 órára). - Korábbi CRS vagy ICANS esetén vegye fel 24 órás kórházi ápolásra
	Kiújuló 3-as fokozat: CRS, IRR vagy ICANS	A kezelés végleges leállítása	nem értelmezhető
	4-es fokozat: CRS, IRR vagy ICANS		

Utolsó beadott dózis	Nemkívánatos reakció	A kezelés újakezdésekor a következő ütemezett dózis esetében szükséges dózis ^a	További ajánlások a kezelés újakezdésekor ^b
	GOT/GPT >5× ULN 2-es vagy alacsonyabb fokozatú CRS-hez társulva	Az emelkedés kezdetétől számított 7 napon belül a kiindulási szint felé tendáló transzaminázszintek esetén adjon 200 mg-ot	A 2-es fokozatú CRS esetében fontolja meg az infúziós sebesség akár 50%-os csökkentését (összesen legfeljebb 6 órára) a kezelés folytatásakor.
		Az emelkedés kezdetétől számított 7 napon belül nem a kiindulási szint felé tendáló transzaminázszintek esetén indítsa újra a dóziszfelépítő adagolást 5 mg-ról	
	Minden egyéb mellékhatás az 5. táblázatban	Ha az utolsó dózis óta ≤14 nap telt el, adjon be 200 mg-ot	Az előző dózissal azonos infúziós sebességgel kell beadni
		Ha >14 nap és ≤28 telt el az utolsó dózis óta, kezdje újra a dóziszfelépítő adagolást 25 mg-ról	
		Ha >28 nap telt el az utolsó dózis óta, kezdje újra a dóziszfelépítő adagolást 5 mg-ról	
200 mg	1-es fokozat: CRS és ICANS	Ha az utolsó dózis óta ≤49 nap telt el, adjon be 200 mg-ot.	Az előző dózissal azonos infúziós sebességgel kell beadni.
		Ha >49 nap telt el az utolsó dózis óta, kezdje újra a dóziszfelépítő adagolást 5 mg-ról.	
	2-es fokozat: CRS, IRR vagy ICANS	Ha az utolsó dózis óta ≤49 nap telt el, adjon be 200 mg-ot	- Korábbi CRS vagy IRR esetén a kezelés folytatásakor mérlegelje az infúziós sebesség legfeljebb 50%-os csökkentését (összesen legfeljebb 6 órára). - Korábbi CRS vagy ICANS esetén felügyelje 24 órán át
		Ha >49 nap telt el az utolsó dózis óta, kezdje újra a dóziszfelépítő adagolást 5 mg-ról	
	3-as fokozat: CRS, IRR vagy ICANS	Ha az utolsó dózis óta ≤49 nap telt el, adjon be 25 mg-ot	- Korábbi CRS vagy IRR esetén a kezelés folytatásakor csökkentse az infúzió sebességét legfeljebb 50%-kal (összesen legfeljebb 6 órára). - Korábbi CRS vagy ICANS esetén vegye fel 24 órás kórházi ápolásra
		Ha >49 nap telt el az utolsó dózis óta, kezdje újra a dóziszfelépítő adagolást 5 mg-ról	
	Kiújuló 3-as fokozat: CRS, IRR vagy ICANS	A kezelés végleges leállítása	nem értelmezhető
	4-es fokozat: CRS, IRR vagy ICANS		
	GOT/GPT >5× ULN 2-es vagy alacsonyabb fokozatú CRS-hez társulva	A 7 napon belül a kiindulási szint felé tendáló transzaminázszintek esetén adjon 200 mg-ot	A 2-es fokozatú CRS esetében fontolja meg az infúziós sebesség akár

Utolsó beadott dózis	Nemkívánatos reakció	A kezelés újakezdésekor a következő ütemezett dózis esetében szükséges dózis ^a	További ajánlások a kezelés újakezdésekor ^b
		A 7 napon belül nem a kiindulási szint felé tendáló transzaminázszintek esetén és ≤49 nap telt el az utolsó dózis óta, 25 mg-ot adjon be	50%-os csökkentését (összesen legfeljebb 6 órára) a kezelés folytatásakor.
		A 7 napon belül nem a kiindulási szint felé tendáló transzaminázszintek esetén és >49 nap telt el az utolsó dózis óta, indítsa újra a dóziszfelépítő adagolást 5 mg-ról	
	Minden egyéb mellékhatás az 5. táblázatban	Ha az utolsó dózis óta ≤49 nap telt el, adjon be 200 mg-ot	• Az előző dózissal azonos infúziós sebességgel kell beadni
		Ha >49 nap telt el az utolsó dózis óta, kezdje újra a dóziszfelépítő adagolást 5 mg-ról	
^a A kezelés újraindításakor a dózisokat legalább 5 nappal a korábban alkalmazott dózis után kell beadni.			
^b Ha az infúzió sebességét csökkentették és a kezelési dózist tolerálja a beteg, az infúzió sebessége a klinikai megítélés alapján fokozatosan növelhető a későbbi infúzióknál (minimum 30 perces időtartam).			

Kimaradt dózisok

Ha egy dózis olyan okból maradt ki, amely nem szerepel a 3., 4. és 5. táblázatban, akkor a dózist a lehető leghamarabb be kell adni a 7. táblázat alapján.

7. táblázat: Javaslatok a kimaradt dózis utáni LYNOZYFIC-kezelés újraindítására

Utolsó beadott dózis	Az utolsó dózis beadása óta eltelt idő	A következő adagra vonatkozó intézkedés.
5 mg	≤14 nap	Adjon be 25 mg-ot
	>14 nap	A dóziszfelépítő adagolás újraindítása 5 mg-ról
25 mg	≤14 nap	Adjon be 200 mg-ot
	>14 nap és ≤28 nap	A dóziszfelépítő adagolás újraindítása 25 mg-ról
	>28 nap	A dóziszfelépítő adagolás újraindítása 5 mg-ról
200 mg	≤49 nap	Adjon be 200 mg-ot
	>49 nap	A dóziszfelépítő adagolás újraindítása 5 mg-ról
Megjegyzés: A premedikációs gyógyszereket az 1. táblázat szerint alkalmazza. ^a Fontolja meg a LYNOZYFIC újraindításának előnyét illetve kockázatát azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés több mint 30 napos elhalasztására van szükség.		

Különleges betegcsoportok

Idősek

Idős betegeknél nem javasolt a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Veseelégtelenség

Nem javasolt a dózis módosítása enyhe ($\text{CrCL} \geq 60 - < 90$ ml/perc), közepesen súlyos ($\text{CrCL} \geq 30 - < 60$ ml/perc) vagy súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél ($\text{CrCL} \geq 15 - < 30$ ml/perc) (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (összbilirubin $>ULN - 1,5 \times ULN$ vagy GOT $>ULN$) nem javasolt a dózis módosítása. A LYNOZYFIC-et nem vizsgálták közepesen súlyos (összbilirubin $>1,5-3 \times ULN$, bármely GOT) vagy súlyos (összbilirubin $>3-10 \times ULN$, bármely GOT) májkárosodásban szenvedő betegeknél. Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem adható dózissra vonatkozó ajánlás (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A LYNOZYFIC-nek gyermekek és serdülők esetében nincs releváns alkalmazása a myeloma multiplex kezelésében.

Alkalmazás módja

A LYNOZYFIC kizárólag intravénásan alkalmazható.

A LYNOZYFIC-et intravénás infúzióban, egy erre a célra szolgáló infúziós szereléken keresztül kell beadni. 0,2–5 mikronos poliéter-szulfon (PES) szűrő használata ajánlott (lásd 6.6 pont).

- Az 1. dózisleépítő kezelési dózis, a 2. dózisleépítő kezelési dózis és a LYNOZYFIC első teljes kezelési dózisa 4 órás infúzióban kerül beadásra. Ha a LYNOZYFIC első teljes kezelési dózisát tolerálja a beteg, az infúzió időtartama a következő teljes kezelési dózis esetében 1 órára, majd ezt követően 30 percre csökkenthető az összes következő teljes kezelési dózis esetében.
- Az infúzióra vonatkozó ajánlásokat nemkívánatos reakció utáni kezelés újrakezdés esetén lásd a 6. táblázatban.
- A LYNOZYFIC nem adható intravénás lökésenként (push) vagy bolusként.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Citokinfelszabadulási szindróma (CRS)

A linvosztamabot kapó betegeknél CRS esetekről számoltak be (lásd 4.8 pont). A CRS súlyos vagy életveszélyes kórállapot lehet.

A CRS klinikai jelei és tünetei többek között a láz, hidegrázás, hypoxia, tachycardia és hypotensio voltak.

A CRS kockázatának csökkentése érdekében alkalmazzon premedikációs gyógyszereket (lásd 1. táblázat) és a kezelést a LYNOZYFIC dózisleépítő adagolása szerint indítsa el (lásd 2. táblázat).

Az infúzió után az összes beteget felügyelni kell a CRS jeleinek és tüneteinek szempontjából. Minden beteget tanácsal kell ellátni arról, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha a CRS jelei vagy tünetei jelentkeznek.

A LYNOZYFIC első felépítő kezelési dózisa esetében az összes beteget arra kell utasítani, hogy az infúzió beadásának befejezését követően 24 órán keresztül a gondozóval együtt maradjanak a minősített kezelési központ közvetlen közelében.

A második felépítő kezelési dózis és az azt követő dózisok esetében a betegeket arra kell utasítani, hogy az infúzió beadásának befejezését követően 24 órán keresztül a gondozóval együtt maradjanak a minősített kezelési központ közvetlen közelében:

- a LYNOZYFIC második felépítő kezelési dózisa esetében akkor, ha a betegnél CRS jelentkezett az első felépítő kezelési dózisa során;
- a további dózisok során, ha a betegnél 2-es fokozatú CRS jelentkezett az előző dózis esetében.

Azokat a betegeket, akiknél bármikor először jelentkezik egy 3. fokozatú CRS-esemény, a következő dózis beadását követő 24 órára fel kell venni a kórházba.

A CRS első jelénél azonnal értékelni kell a betegeket a kórházi felvétel szempontjából, a jelenlegi gyakorlati irányelvek szerint kell kezelni, és szupportív kezelést kell alkalmazni; a LYNOZYFIC alkalmazását fel kell függeszteni, amíg a CRS nem rendeződik, és módosítani kell a következő dózist vagy véglegesen abba kell hagyni a LYNOZYFIC alkalmazását a súlyosság alapján (lásd 3. táblázat).

Infúzióval összefüggő reakciók (IRR)

Lehetséges, hogy az IRR-t klinikailag nem lehet megkülönböztetni a CRS manifesztációitól. Az IRR esetében a reakció súlyossága alapján szakítsa meg az infúziót, vagy lassítsa le az infúzió sebességét, vagy véglegesen hagyja abba a LYNOZYFIC alkalmazását (lásd 5. táblázat).

Immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindróma (ICANS)

A linvoszeltamabot kapó betegeknél ICANS-esetekről számoltak be (lásd 4.8 pont).

Az ICANS klinikai jelei és tünetei lehetnek többek között az aphasia, a cerebrális ödéma, a zavartság, a csökkent tudati éberség, a desorientatio, az encephalopathia és a görcsroham.

A kezelés során felügyelni kell a betegeket az ICANS jeleinek és tüneteinek szempontjából.

A LYNOZYFIC első felépítő kezelési dózisa esetében az összes beteget arra kell utasítani, hogy az infúzió beadásának befejezését követően 24 órán keresztül a gondozóval együtt maradjanak a minősített kezelési központ közvetlen közelében.

A második felépítő kezelési dózis és az azt követő dózisok esetében az összes beteget arra kell utasítani, hogy az infúzió beadásának befejezését követően 24 órán keresztül a gondozóval együtt maradjanak a minősített kezelési központ közvetlen közelében:

- a LYNOZYFIC második felépítő kezelési dózisa esetében akkor, ha a betegnél CRS jelentkezett az első felépítő kezelési dózisa során;
- a további dózisok során, ha a betegnél 2-es fokozatú ICANS jelentkezett az előző dózis esetében.

Azokat a betegeket, akiknél bármikor először jelentkezik egy 3. fokozatú ICANS esemény, a következő dózis beadását követő 24 órára fel kell venni a kórházba.

Az ICANS első jelénél azonnal értékelni kell a beteget; szupportív terápiát kell alkalmazni, és fontolóra kell venni a jelenlegi gyakorlati irányelvek szerinti további kezelést. Abba kell hagyni a LYNOZYFIC alkalmazását, amíg az ICANS nem rendeződik, és módosítani kell a következő dózist, vagy véglegesen abba kell hagyni a LYNOZYFIC alkalmazását a súlyosság alapján (lásd 4. táblázat). Minden beteget tanácsal kell ellátni arról, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha az ICANS jelei vagy tünetei bármikor jelentkeznek nálunk.

Az ICANS lehetősége miatt a LYNOZYFIC-et kapó betegek esetében fennáll a zavartság és a csökkent tudatszint kockázata. Javasolja a betegeknél, hogy tartózkodjanak a gépjárművezetéstől, illetve a nehéz vagy potenciálisan veszélyes gépek működtetésétől az egyes felépítő kezelési dózisok befejezése után 24 órán át, és bármilyen újonnan jelentkező neurológiai tünet esetén, amíg a tünetek meg nem szűnnek (lásd 4.7 pont).

Fertőzések

A linvoszeltamabot kapó betegeknél súlyos, életveszélyes vagy halálos kimenetelű fertőzések előfordulásáról számoltak be. A LYNOZYFIC-kezelés során progresszív multifocalis leukoencephalopathia (PML) is előfordult (lásd 4.8 pont).

Aktív fertőzésben szenvedő betegeknél a kezelést nem szabad elkezdni. A betegeknél a LYNOZYFIC-kezelés előtt és alatt felügyelni kell a fertőzés jeleit és tüneteit, és a megfelelő kezelést kell alkalmazni. A helyi intézményi irányelvek szerint minden betegnél javasolt a *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP), a herpes simplex és a herpes zoster vírusok elleni profilaktikus kezelés. Profilaktikus antimikrobiális és vírusellenes szereket, beleértve a CMV elleni profilaxist is, a helyi intézményi irányelveknek megfelelően kell alkalmazni. A szezonális influenza, a COVID-19, a *Haemophilus influenza* és a *Pneumococcus* elleni oltást minden betegnek a helyi intézményi irányelveknek megfelelően kell beadni.

A LYNOZYFIC alkalmazását fel kell függeszteni, vagy fontolóra kell venni a LYNOZYFIC végleges abbahagyását a fertőzés súlyossága alapján (lásd 5. táblázat).

Hypogammaglobulinaemia

A linvoszeltamabot kapó betegeknél hypogammaglobulinaemiáról számoltak be (lásd 4.8 pont).

Az immunglobulin (Ig) szinteket a kezelés előtt és alatt monitorozni kell. Szubkután vagy intravénás immunglobulin-kezelés megfontolható, ha az IgG-szint 400 mg/dl alá esik, és a betegeket a helyi intézményi irányelveknek megfelelően kell kezelni, beleértve a fertőzés elleni óvintézkedéseket és az antimikrobiális profilaxist.

Neutropenia

A linvoszeltamabot kapó betegeknél neutropeniáról és lázas neutropeniáról számoltak be (lásd 4.8 pont). A teljes vérképet a kiinduláskor és a kezelés során időszakosan monitorozni kell, valamint a helyi irányelveknek megfelelő szupportív kezelést kell biztosítani. A neutropeniában szenvedő betegeket monitorozni kell a fertőzésre utaló jelek észlelése érdekében. A súlyosság alapján fel kell függeszteni a LYNOZYFIC alkalmazását (lásd 5. táblázat).

Védőoltások

A LYNOZYFIC alkalmazásakor a védőoltásokra adott immunválasz csökkenhet.

Az élő vírust tartalmazó védőoltásokkal történő immunizálás biztonságosságát a LYNOZYFIC-kezelés alatt vagy után nem vizsgálták. Az élő vírusokat tartalmazó védőoltásokkal való immunizálás csak legalább 4 héttel a kezelés megkezdése előtt vagy az immunrendszer kezelést követő helyreállása után ajánlott.

Betegkártya

A felíró orvosnak meg kell beszélnie a beteggel a LYNOZYFIC-kezelés kockázatait. A betegeknél át kell adni a betegkártyát, azt az utasítást kell adni, hogy mindig tartsák maguknál, és mutassák meg minden egészségügyi szakembernek. A betegkártya leírja a CRS és az ICANS gyakori jeleit és tüneteit, utasításokat ad arra vonatkozóan, hogy a betegnek mikor kell azonnal orvoshoz fordulnia, utasításokat tartalmaz a felügyeletre vonatkozóan és tartalmazza a gyógyszer felíró orvos elérhetőségeit.

Segédanyagok

Ez a gyógyszer poliszorbát 80-at tartalmaz, ami allergiás reakciókat okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A LYNOZYFIC-kel gyógyszer-interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A citokinek átmeneti emelkedése szupresszálhatja a CYP450 enzim aktivitását. A gyógyszerkölsönhatás legnagyobb kockázata a dóziszfelépítő adagolási rend és az első teljes 200 mg-os dózis során áll fenn azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg CYP450 szubsztrátokat kapnak. Monitorozza a CYP-szubsztrátok toxicitását vagy olyan koncentrációját, ahol a koncentráció minimális változása súlyos mellékhatásokhoz vezethet (pl. ciklosporin, fenitoin, sziirolimus és warfarin).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás

A LYNOZYFIC-kezelés megkezdése előtt ellenőrizni kell a fogamzóképes betegek terhességi státuszát.

Fogamzóképes betegeknél hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a LYNOZYFIC-kezelés alatt és az utolsó dózis után még legalább 5 hónapig.

Terhesség

A LYNOZYFIC terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. A linvoszeltamabbal nem végeztek reprodukciós vagy fejlődési toxicitási állatkísérleteket. A linvoszeltamab T-sejt aktiválást és citokinfelszabadulást okoz; az immunaktiváció veszélyeztetheti a terhesség fenntartását. A humán immunglobulin G (IgG) ismerten átjut a placentán, ezért a linvoszeltamab potenciálisan átjuthat a terhes nőtől a fejlődő magzatba. A LYNOZYFIC alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. Hatásmechanizmusa alapján a LYNOZYFIC magzati károsodást okozhat, beleértve a B-sejt- és plazmasejt-limfocitopeniát, ha terhes betegnél alkalmazzák.

Szoptatás

Nincs információ a linvoszeltamab anyatejben való jelenlétéről, a szoptatott csecsemőre gyakorolt hatásairól vagy a tejtermelésre gyakorolt hatásairól. Ismert, hogy a humán IgG kiválasztódhat az anyatejbe. A szoptatást abba kell hagyni a LYNOZYFIC-kezelés alatt és az utolsó dózis után még legalább 5 hónapig, mivel fennáll a súlyos mellékhatások kockázata a szoptatott csecsemőknél.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán adatok a linvoszeltamab termékenységre gyakorolt hatásáról (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A LYNOZYFIC nagymértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az ICANS lehetősége miatt a LYNOZYFIC-et kapó betegek esetében fennáll a zavartság és a csökkent tudatszint kockázata (lásd 4.4 pont). A betegeket arra kell utasítani, hogy tartózkodjanak a gépjárművezetéstől, illetve a nehéz vagy potenciálisan veszélyes gépek működtetésétől az egyes felépítő kezelési dózisok befejezése után 24 órán át, és bármilyen újonnan jelentkező neurológiai tünet esetén, amíg a tünetek meg nem szűnnek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatások a musculoskeletalis fájdalom (52%), a citokinfelszabadulási szindróma (46%), a neutropenia (43%), a köhögés (42%), a hasmenés (39%), az anaemia (38%), a kimerültség (36%), a pneumonia (32%) és a felső légúti fertőzés (30%) voltak.

A LYNOZYFIC-kezelésben részesülő betegek 75%-ánál fordultak elő súlyos mellékhatások. A leggyakoribb súlyos mellékhatások a citokinfelszabadulási szindróma (27%), a pneumonia (13%), a COVID-19 (7%) és az akut vesekárosodás (5%) voltak.

A LYNOZYFIC végleges leállítása mellékhatások miatt a betegek 19%-ánál fordult elő. Az abbahagyáshoz vezető leggyakoribb mellékhatások a COVID-19 pneumonia (1,7%), a *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (1,7%) és a *psuedomonas* sepsis (1,7%) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A leírt biztonságossági populáció magában foglalja azt a 117, relabáló vagy refrakter myeloma multiplexben szenvedő beteget, akik LYNOZYFIC-et kaptak az ajánlott felépítő kezelési és teljes kezelési dózisban (lásd 5.1 pont). Eltérő jelzés hiányában a 8. táblázatban feltüntetett mellékhatások gyakorisága a klinikai vizsgálatban 53 hétig tartó (tartomány 1–167) medián időtartama alatt linvoszeltamab kezelésben részesült 117 betegnél azonosított, bármilyen okból bekövetkező nemkívánatos események gyakoriságán alapul.

A klinikai vizsgálat során megfigyelt mellékhatásokat a MedDRA szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint soroljuk fel. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben jelennek meg.

8. táblázat: A LYNOZYFIC-kel kezelt, myeloma multiplexben szenvedő betegeknél előforduló mellékhatások

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatás	Gyakorisági kategóriák (minden fokozat)	Bármilyen fokozat (%)	3-as vagy 4-es fokozat (%)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Pneumonia ^a	Nagyon gyakori	32	21
	COVID-19	Nagyon gyakori	17	7
	Felső légúti fertőzés ^b	Nagyon gyakori	30	2,6
	Húgyúti fertőzés ^c	Nagyon gyakori	19	8
	Sepsis ^d	Gyakori	8	3,4
	Citomegalovírus fertőzés ^e	Gyakori	4,2	2,6
	Progresszív multifokális leukoencephalopathia	Nem gyakori	0,9	0
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia	Nagyon gyakori	43	42
	Thrombocytopenia	Nagyon gyakori	20	15

	Anaemia	Nagyon gyakori	38	31
	Lymphopenia	Nagyon gyakori	12	11
	Lázás neutropenia	Gyakori	7	7
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Citokinfelszabadulási szindróma	Nagyon gyakori	46	0,9
	Hypogammaglobulinemia	Nagyon gyakori	16	0,9
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Csökkent étvágy	Nagyon gyakori	15	0,9
	Hyperuricaemia	Nagyon gyakori	10	1,7
	Hypophosphataemia	Nagyon gyakori	14	0,9
Pszichiátriai kórképek	Álmatlanság	Nagyon gyakori	13	0
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Encephalopathia (kivéve ICANS) ^f	Nagyon gyakori	16	3,4
	Musculoskeletalis fájdalom	Nagyon gyakori	52	3,4
	Fájdalom ^g	Nagyon gyakori	22	1,7
	Motoros dysfunctio ^h	Nagyon gyakori	18	1,7
	Fejfájás ⁱ	Nagyon gyakori	23	0,9
	ICANS ^j	Gyakori	8	2,6
Érbetegségek és tünetek	Hypertensio	Nagyon gyakori	10	4,3
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Köhögés	Nagyon gyakori	42	0
	Diszpnoé	Nagyon gyakori	23	0,9
	Orrdugulás	Nagyon gyakori	18	0
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nagyon gyakori	39	1,7
	Székrekedés	Nagyon gyakori	18	0
	Hányinger	Nagyon gyakori	23	0
	Hányás	Nagyon gyakori	20	0
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés ^k	Nagyon gyakori	19	2,6
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Ödéma ^l	Nagyon gyakori	21	0,9
	Pirexia	Nagyon gyakori	17	0
	Kimerültség ^m	Nagyon gyakori	36	0

	Hidegrázás	Nagyon gyakori	10	0
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	emelkedett kreatininvérszint	Nagyon gyakori	12	0
	Testtömegcsökkenés	Nagyon gyakori	10	0
	emelkedett transzaminázszint	Gyakori	9,4	2,6
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Infúzióval kapcsolatos reakciók ⁿ	Gyakori	9	1,7

- ^a A pneumonia magában foglalja az atípusos pneumóniát, a COVID-19 pneumóniát, a haemophilus fertőzést, az influenzát, a metapneumovírus fertőzést, a PJP-t, a pneumóniát, a cytomegalovírus okozta pneumóniát, a gomba okozta pneumóniát, az influenza okozta pneumóniát és a vírusos pneumóniát.
- ^b A felső légúti fertőzés magában foglalja az acut sinusitist, a bronchitist, a nasopharyngitist, a pharyngitist, a légúti fertőzést, a rhinitist, a rhinovírus-fertőzést, a sinobronchitist, a sinusitist, a felső légúti fertőzést és a vírusos felső légúti fertőzést.
- ^c A húgyúti fertőzés magában foglalja a cystitist, az escherichia okozta húgyúti fertőzést, a klebsiella okozta húgyúti fertőzést, a húgyúti fertőzést, a húgyúti bakteriális fertőzést, a húgyúti enterococcus okozta fertőzést és a húgyúti staphylococcus fertőzést.
- ^d A sepsis magában foglalja a sepsist, a septicus shockot, a pseudomonas okozta sepsist, a streptococcus okozta sepsist, az escherichia okozta sepsist és a haemophilus okozta sepsist.
- ^e A CMV fertőzés magában foglalja a cytomegalovírus fertőzés reaktivációt, a cytomegalovírus fertőzést és a cytomegalovírus viraemiát, és kizárja a cytomegalovírus okozta pneumóniát.
- ^f Az encephalopathia magában foglalja az agitációt, az amnesiát, az aphasiát, a kognitív rendellenességet, a zavart állapotot, a delíriumot, a csökkent tudati éberséget, az encephalopathiát, a memóriakárosodást, a mentális status változásait, a hangulatváltozást, az aluszékonyságot, a toxikus encephalopathiát, és kizárja az ICANS-t.
- ^g A fájdalom magában foglalja a fülfájást, az oldal szúrását, a lágyéki fájdalmat, az oropharyngealis fájdalmat, a fájdalmat és a fogfájást
- ^h A motoros dysfunctio magában foglalja a dysarthriát, a dysphoniát, a járászavart, az izomgörcsöt, az izomgyengeséget és a tremort.
- ⁱ A fejfájás magában foglalja a fejfájást és a migrént.
- ^j Az ICANS elbírált ICANS-en alapul, amelyet ICANS, csökkent tudati éberség, encephalopathia és toxikus encephalopathia kifejezésekkel jelentettek.
- ^k A kiütés magában foglalja a következőket: acneiform dermatitis, kontakt dermatitis, gyógyszerkiütés, erythema, kiütés, Erythemás kiütés maculo-papulosus kiütés, viszketéssel kiütés és stasis dermatitis.
- ^l Az oedema magában foglalja az arcoedemát, az ajakoedemát, a lokalizált oedemát, az oedemát és a perifériás oedemát.
- ^m A kimerültség magában foglalja a kimerültséget, a letargiát és a rossz közérzetet.
- ⁿ Az intravénás immunoglobulin beadásával összefüggő infúziós reakciók nem tartoznak bele.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Citokinfelszabadulási szindróma

A CRS azon betegek 46%-ánál fordult elő, akik az ajánlott dózisban LYNOZYFIC-et kaptak, és a betegek 35%-ánál 1-es fokozatú CRS jelentkezett, 10%-nál 2-es fokozatú, 0,9%-nál pedig 3-as fokozatú. Az összes beteg harmincnegy százalékánál jelentkezett CRS az 1. felépítő kezelési dózist követően, az összes beteg 8%-ánál alakult ki a CRS esemény első megjelenése a rákövetkező dózist követően. A 2. felépítő kezelési dózist kapó betegek tizenhét százalékánál alakult ki CRS a 2. felépítő kezelési dózis után, az első teljes kezelési dózist kapó betegek 10%-ánál alakult ki CRS az első teljes LYNOZYFIC kezelési dózis után, és a második teljes kezelési dózist kapó betegek 3,6%-nál alakult ki CRS a második teljes kezelési dózis után. A CRS 3-as fokozatú esetéről számoltak be az első felépítő kezelési dózis után. Kilenc betegnél 2-es fokozatú CRS jelentkezett a 1. vagy a 2. felépítő kezelési dózis után, és három betegnél 2-es fokozatú CRS jelentkezett a 2. felépítő kezelési dózist követő dózis esetében. Kiújuló CRS a betegek 20%-ánál fordult elő. A CRS minden betegnél megszűnt, és a CRS kialakulásáig eltelt medián idő az infúzió végétől számítva 11 (tartomány: -1,1 – 184) óra volt a legutóbbi dózis után, 16 (tartomány: 1–96) órás medián időtartam mellett.

A CRS klinikai jelei és tünetei többek között a láz, hidegrázás, hypoxia, tachycardia és hypotensio voltak.

A klinikai vizsgálatban a betegek 19%-a kapott tocilizumabot, 11%-a pedig kortikoszteroidokat a CRS kezelésére.

Infúzióval összefüggő reakciók

Lehetséges, hogy az IRR-t klinikailag nem lehet megkülönböztetni a CRS manifesztációitól. Az ajánlott dóziszfelépítő adagolási renddel és premedikációs gyógyszerekkel kezelt betegeknek az IRR aránya 9% volt, beleértve a 4,3% 2-es fokozatú IRR-t és az 1,7% 3-as fokozatú IRR-t. IRR gyanúja esetén a betegeket az 5. táblázatban szereplő ajánlásoknak megfelelően kell kezelni.

Immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindróma (ICANS)

Az ICANS azon betegek 8%-ánál fordult elő, akik az ajánlott adagolási rendben kapták a LYNOZYFIC-et, beleértve a betegek 2,6%-ánál előforduló 3. fokozatú eseményeket is. A legtöbb betegnél ICANS jelentkezett az 1. felépítő kezelési dózist követően (5%). A betegek 1,8%-a tapasztalta az ICANS első megjelenését a 2. felépítő kezelési dózist követően, és a betegek 0,9%-ánál alakult ki az ICANS első előfordulása egy későbbi teljes kezelési LYNOZYFIC-dózis után. Kiújuló ICANS a betegek 0,9%-ánál fordult elő. Az ICANS minden betegnél megszűnt, kivéve azt a beteget, aki visszavonta az utánkövetéshez adott beleegyezését. Az ICANS kialakulásáig eltelt medián idő 1 (tartomány: 1–4) nap volt a legutóbbi dózis után, 2 (tartomány: 1–11) nap medián időtartammal. Az ICANS kialakulása előfordulhat a CRS-sel egyidejűleg, a CRS rendeződését követően, vagy CRS hiányában is. Az összes ICANS eset a CRS vagy az IRR rendeződésével egyidejűleg vagy azt követően jelentkezett a betegeknek.

Fertőzések

A LYNOZYFIC-et a javasolt dózisban kapó betegek 43%-ánál fordultak elő súlyos fertőzések, 36%-uknál pedig 3-as vagy 4-es fokozatú fertőzések fordultak elő. Az utolsó dózist követő 30 napon belül halálos kimenetelű fertőzések a betegek 4%-ánál fordultak elő. Súlyos opportunist fertőzések a betegek 6%-ánál fordultak elő. Két esetben fordult elő progresszív multifocalis leukoencephalopathia (PML) a LYNOZYFIC-kezelésben részesülő betegeknek, mindkét eset halálos kimenetelű volt.

Neutropenia

A betegek 43%-ánál fordult elő neutropenia (beleértve a neutrofilszám csökkenését) azon betegek esetében, akik az ajánlott dózisban kapták a LYNOZYFIC-et a klinikai vizsgálatban, beleértve a 42%-uknál előforduló 3-4-es fokozatú eseményeket is. A neutropenia kialakulásáig eltelt medián idő 73 nap volt (tartomány: 0–421 nap). A neutropeniában szenvedő betegek 74%-a kapott G-CSF kezelést. Lázassal neutropenia a betegek 8%-ánál fordult elő.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén a betegeknél szorosan monitorozni kell a mellékhatások jeleit és tüneteit, és megfelelő tüneti kezelést kell kezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, monoklonális antitestek és antitest gyógyszer konjugátumok, ATC kód: még nincs meghatározva

Hatásmechanizmus

A linvoszeltamab egy humán IgG4-alapú bispecifikus antitest, amely a 3-as differenciálódási klaszterhez (CD3), egy T-sejt receptorkomplexhez kapcsolódó T-sejt antigénhez és B-sejt maturációs antigénhez (BCMA) kötődik, ami a malignus myeloma multiplex B-sejtvonal sejtjei, valamint a késői stádiumú B-sejtek és plazmasejtek felszínén expresszálódik. A linvoszeltamab mindkét karjának egyidejű alkalmazása szinapszis kialakulását eredményezi a T-sejt és a BCMA-t expresszáló sejt között, ami T-sejt aktiválást és poliklonális citotoxikus T-sejtválasz kialakulását eredményezi, ami a célzott sejtek, köztük a rossztundulatú myeloma multiplex B-sejtvonalbeli sejtek átirányított lysisét eredményezi. Ez a hatás a T-sejt receptor specificitásától vagy a fő hisztokompatibilitási komplex (MHC) I. osztályú molekuláitól függetlenül jelentkezik az antigénprezentáló sejtek felszínén.

Farmakodinámiás hatások

A keringő citokinek (IL-2, IL-6 és IFN- γ) átmeneti emelkedését elsősorban a dózisleépítő adagolási rend és az első teljes 200 mg-os dózis során figyelték meg. A citokinek legnagyobb emelkedését általában minden infúzió után 4 órával figyelték meg, és általában visszatértek a kiindulási szintre a következő dózis előtt. A későbbi dózisok után korlátozott citokin-felszabadulást figyeltek meg (lásd 4.4 pont).

Immunogenitás

A LINKER-MM1 vizsgálatban végzett (30 hónapon át értékelt) kezelés során a kezelés miatt kialakuló linvoszeltamab elleni antitestek teljes előfordulása 1,0% (2/192) volt a linvoszeltamabbal kezelt betegeknél. Nem figyeltek meg bizonyítékot arra vonatkozóan, hogy a gyógyszer elleni antitest hatással lenne a farmakokinetikára vagy a biztonságosságra; az adatok azonban továbbra is korlátozottan állnak rendelkezésre.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A linvoszeltamab hatásosságát relabáló vagy refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegeknél értékelték egy nyílt, multicentrikus, több kohorszos, I/II. fázisú vizsgálatban, a LINKER-MM1 vizsgálatban. A vizsgálatban olyan betegek vettek részt, akik legalább három korábbi kezelést kaptak, köztük proteaszóma-inhibítort, egy immunmodulátor szert és egy anti-CD38 monoklonális antitestet.

A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél ismert myeloma multiplex agyi léziók vagy meningeális érintettség áll fenn, neurodegeneratív betegség szerepelt az anamnézisükben, CNS mozgászavar, akiknek az anamnézisében vizsgálatba való bevonást megelőző 12 hónapon belül előforduló görcsroham, bármilyen fertőzés, amely kórházi kezelést vagy fertőzés elleni iv. szert igényel a vizsgálati gyógyszer első beadását megelőző 2 héten belül, kontrollálatlan HIV- vagy HBV-fertőzés, bármikor elvégzett allogén őssejt-transzplantáció, vagy a vizsgálati kezelés megkezdésétől számított 12 héten belül végzett autológ őssejt-transzplantáció, plazmasejtes leukémia, elsődleges szisztémás könnyűlánc-amyloidosis, Waldenstrom makroglobulinémia, POEMS szindróma szerepelt, továbbá azokat a betegeket is kizárták, akiknek a Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport (Eastern Cooperative Oncology Group) teljesítménypontszáma (ECOG PS) ≥ 2 . A korábban BCMA-irányított bispecifikus antitestekkel, bispecifikus T-sejt-megkötő terápiákkal és BCMA CAR T-sejtekkel kezelt betegeket kizárták. A betegek kaphattak BCMA antitest-gyógyszer konjugátumot.

A vizsgálat I. és II. fázisában részt vevő összes beteg egyszeri, 5 mg-os felépítő kezelési dózist kapott az 1. héten és 25 mg-os dózist a LYNOZYFIC kezelés 2. hetében iv. infúzióban. A dózisfelépítő adagolás után a betegek 200 mg LYNOZYFIC-et kaptak hetente 14 héten át a vizsgálat I. fázisú részében és 12 héten át a vizsgálat II. fázisú részében. Ezt követően a betegek kéthetente 200 mg-ot kaptak. Legalább 24 hét után a 2. fázisban azok a betegek, akik nagyon jó részleges választ (VGPR) vagy annál nagyobb értéket értek el, 200 mg LYNOZYFIC-et kaptak 4 hetente. A betegeket a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig kezelték. A vizsgálatban részt vevő betegek tocilizumabot és kortikoszteroidokat kaphatnak a CRS kezelésére.

A hatásossági populáció 12 beteget foglalt magába az I. fázisból és 105 beteget a vizsgálat II. fázisából, akik megkapták a javasolt dózis LYNOZYFIC-et.

A medián életkor 70 év volt (szélső értékek: 37–91 év), a betegek 26%-a 75 éves vagy idősebb volt; 55%-uk férfi és 45%-uk nő volt; 71%-uk fehérbőrű, 17%-uk fekete vagy afroamerikai, és 9%-uk ázsiai.

A myeloma multiplex nemzetközi stádiumbesorolási rendszere (ISS) szerint a vizsgálatba való belépéskor a betegek 42%-a az I. stádiumba, 35%-uk a II. stádiumba és 18%-uk a III. stádiumba tartozott. A betegek 39%-ánál magas kockázatú citogenetika [(del(17p), t(4;14) és t(14;16) jelenléte] volt jelen. A betegek tizenhat százalékánál extramedulláris plazmacitómák, 21%-ánál pedig paramedulláris plazmacitómák fordultak elő. A betegek húsz százalékánál a csontvelő plazmasejt-százalék $\geq 60\%$ volt.

A korábbi terápiás vonalak medián száma 5 volt (szélső értékek: 2–16); a betegek 97%-a kapott legalább 3 korábbi terápiás vonalat. A betegek hatvanhat százaléka kapott korábban őssejt-transzplantációt. Minden beteg korábban proteaszóma inhibitorral, immunmodulátor szerrel és anti-CD38 monoklonális antitesttel végzett kezelésben részesült. A betegek nyolcvankét százaléka háromosztályos refrakter volt (proteaszóma-inhibitorra, immunmoduláló szerre és anti-CD38 monoklonális antitestre refrakter). A betegek kilenc százalékát korábban BCMA antitest-gyógyszer konjugátummal kezelték. A betegek 85%-a refrakter volt az utolsó terápiás vonalra.

A hatásosságot az objektív válaszarány (objective response rate, ORR) alapján értékelték a vak független elenőrző bizottság (IRC) által meghatározottak szerint, az International Myeloma Working Group (IMWG) kritériumai alapján mérve. A másodlagos végpontok közé tartozott a válasz időtartama (DOR) és a minimális reziduális betegség (MRD) negatív státusz aránya. Az adatok a 9. táblázatban láthatók. A válaszadók esetében a kezdeti dózistól számított medián (szélső értékeket is magában foglaló) utánkövetés 16 (2,5, 38) hónap volt.

A vizsgálat II. fázisú részében a kezelésre reagálók 97%-a legalább 12 hónap után átállt a 4 hetente végzett adagolásra.

A teljes vagy annál jobb válaszig (CR) eltelt medián idő 8 hónap volt (tartomány: 2–14 hónap).

9. táblázat: Hatásossági eredmények a LINKER-MM1 vizsgálatban

Hatásossági végpontok	LYNOZYFIC N=117
Objektív válaszarány (ORR) % (n) (95%-os CI)	71% (83) (62, 79)
Teljes válasz (CR) vagy jobb, % (n) (95%-os CI)	50% (58) (40, 59)
Szigorú teljes válasz (sCR), % (n)	44% (52)
Teljes válasz (CR), % (n)	5% (6)
Nagyon jó részleges válasz (VGPR), % (n)	14% (16)
Részleges válasz (PR), % (n)	8% (9)
Válasz időtartama (DoR)^a	N=83
Medián, hónap (95%-os CI)	29 (19, NE)
Az első válaszig eltelt idő (hónap)	N=83
Medián, hónap (tartomány)	0,95 (0,5, 6)
MRD negativitási arány CR-t vagy sCR-t elérő betegeknél, % (n) [N=58]^b (95%-os CI)	41% (24) (29, 55)
^a A DOR a dokumentált PR vagy CR első előfordulásától az esemény bekövetkezéséig eltelt idő volt (dokumentált betegségprogresszió vagy halál bármilyen okból, attól függően, hogy melyik következett be hamarabb). ^b Az MRD negativitás a CR-ben vagy sCR-ben lévő azon betegek arányaként került meghatározásra, akiket MRD-negatívként teszteltek. Az MRD negativitást egy újgenerációs szekvenálási teszttel (ClonoSEQ) mérték 10 ⁻⁵ -ös küszöbérték alapján, vagy az Euroflow teszttel 10 ⁻⁵ -ös küszöbérték alkalmazásával. CI = konfidenciaintervallum; MRD = minimális reziduális betegség; NE = nem becsülhető	

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a LYNOZYFIC vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a myeloma multiplex kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Feltételes jóváhagyás

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani. Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A linvoszeltamab farmakokinetikáját relabáló vagy refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegeknél jellemezték az intravénás infúziót követő 1 mg és 800 mg közötti dózistartományban. A linvoszeltamab C_{max}, C_{mélyponti} és AUC_τ értéke a hetente, a minden második héten végzett adagolási rend végén, és a 4 hetente végzett adagolási rend végén, egyensúlyi állapotban, a 10. táblázatban látható 200 mg-os dózisszinten.

10. táblázat: A linvoszeltamab javasolt dózísának modellalapú expozíciós paramétereinek geometriai átlaga (CV%)

Adagolási időszak	C _{max} (mg/l)	C _{mélyponti} (mg/l)	AUC τ^a (mg×nap/l)
200 mg-os heti dózis vége (14. hét)	124 (50,4)	61,8 (123)	592 (74,6)

Adagolási időszak	C _{max} (mg/l)	C _{mélyponti} (mg/l)	AUC τ^a (mg×nap/l)
A minden második heti 200 mg-os dózis vége (24. hét)	97,9 (52,7)	30,2 (213)	727 (95,3)
A 4 hetenkénti 200 mg-os dózis vége (48. hét)	64,8 (45,1)	6,3 (362)	574 (84,6)
^a AUC τ a megadott adagolási intervallumhoz.			

Eloszlás

A populációs farmakokinetikai modell alapján a linvoszeltamab dinamikus egyensúlyi állapotban (Vd_{ss}) mért megoszlási térfogatának becsült geometriai átlaga (CV%) 7,05 l (33,6%).

Biotranszformáció

A linvoszeltamab várhatóan kis peptidekké metabolizálódik katabolikus útvonalakon keresztül.

Elimináció

A linvoszeltamab eliminációját két párhuzamos folyamat, egy lineáris, nem telíthető katabolikus folyamat és egy nem lineáris, telíthető, célmediált útvonal mediálja.

A hetente, kéthetente és 4 hetente adott 200 mg-os dózis után a kimutathatóság alsó határértéke (LLOQ) (0,078 mg/l) eléréséhez szükséges időt populációs farmakokinetikai modell alapján mutatjuk be a 11. táblázatban.

11. táblázat: A linvoszeltamab javasolt dózisének eliminációja

Adagolási időszak	A kimutathatóság alsó határértéke (LLOQ) (0,078 mg/l) ^a (hét) eléréséig eltelt idő
200 mg hetente	20,1 [5,86; 40,3]
200 mg minden második héten	18,9 [5,43; 40,3]
200 mg 4 hetente	15,6 [5,15; 36,4]
^a Az értékek mediánok [5. és 95. percentilis]	

Különleges betegcsoportok

A populációs farmakokinetikai elemzések eredményei nem mutatnak klinikailag releváns különbséget a linvoszeltamab expozíciójában (például C_{mélyponti}, AUC τ) a kor (37–91 év; N=282), a nem és a rassz [fehér bőrű (N=205), ázsiai (N=18) vagy fekete bőrű (N=44)] alapján.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek formális vizsgálatokat a linvoszeltamabbal kapcsolatban.

A populációs farmakokinetikai elemzések eredményei azt mutatják, hogy a normál vesefunkciójú (N=78; CrCL $\geq$ 90 ml/perc) és enyhe (N=116; CrCL $\geq$ 60 – <90 ml/perc), közepes (N=76; CrCL $\geq$ 30 – <60 ml/perc) és súlyos (N=11; CrCL $\geq$ 15 – <30 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek között nincs klinikailag releváns különbség a linvoszeltamab-expozícióban.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek formális vizsgálatokat a linvoszeltamabbal kapcsolatban.

A populációs farmakokinetikai elemzések eredményei azt mutatják, hogy a normál (N=255) és az enyhén károsodott májfunkciójú (N=27; összbilirubin >ULN – $1,5 \times \text{ULN}$ vagy GOT >ULN) betegek között nincs klinikailag releváns különbség a linvoszeltamab-expozícióban. A közepesen súlyos (összbilirubin $>1,5\text{--}3 \times \text{ULN}$, bármely GOT) és súlyos (összbilirubin $>3\text{--}10 \times \text{ULN}$, bármely GOT) májkárosodás hatásai a linvoszeltamab PK-jára nem ismertek.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az linvoseltamab karcinogén, illetve genotoxikus potenciáljának értékelésére vonatkozóan nem végeztek vizsgálatokat.

Nem végeztek konkrét vizsgálatokat a linvoszeltamab termékenységre gyakorolt lehetséges hatásainak értékelésére.

Az linvoszeltamabbal nem végeztek állatoknál fejlődési toxicitási vizsgálatokat. A humán IgG-ről ismert, hogy átjut a placentán, ezért a linvoszeltamab átjuthat az anyából a fejlődő magzatba. Hatásmechanizmusa alapján a linvoszeltamab magzati B-sejtes és plazmasejtes limfocitopéniát okozhat, amely káros lehet a magzatra, és átmeneti CRS-t okozhat, amely káros lehet a terhesség fenntartására.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

hisztidin
hisztidin-hidroklorid-monohidrát
szacharóz
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

30 hónap

Oldatos infúzió

Az elkészítés után azonnal adja be a hígított oldatot. A hígított infúziós oldat esetében a használat közbeni kémiai és fizikai stabilitást az alábbiak szerint igazolták:

- Legfeljebb 8 óra szobahőmérsékleten (20–25 °C) az előkészítéstől az infúzió kezdetéig.
- Legfeljebb 48 óra 2–8 °C-on hűtőszekrényben tárolva az előkészítéstől az infúzió kezdetéig.

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a felhasználás előtti tárolási idők és feltételek betartása a felhasználó felelőssége, és a hűtőszekrényben 2–8 °C-on történő tárolás általában nem lehet hosszabb 24 óránál, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött és validált aseptikus körülmények között végezték.

Tárolás közben óvja az infúziós oldatot a fénytől.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer hígítása utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

5 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2,5 ml koncentrátum 5 ml-es, 1-es típusú átlátszó injekciós üvegben, szürke klórbutil dugóval, bevonattal és 20 mm-es alumínium zárókupakkal, fehér lepattintható gombbal.

Dobozonként 1 injekciós üveget tartalmaz.

200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

10 ml koncentrátum 20 ml-es, 1-es típusú átlátszó injekciós üvegben, szürke klórbutil dugóval, bevonattal és 20 mm-es alumínium zárókupakkal és kék lepattintható gombbal.

Dobozonként 1 injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Hígítási utasítások

A LYNOZYFIC elkészítéséhez aseptikus módszert kell alkalmazni. Minden egyes injekciós üveg kizárólag egyszeri adagolásra szolgál. Dobja ki az injekciós üvegben maradt, fel nem használt részt.

Az injekciós üveget tilos felrázni.

Az alkalmazás előtt szemrevételezéssel ellenőrizze a készítményt, hogy nincsenek-e benne részecskék vagy elszíneződés. A LYNOZYFIC átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga, gyakorlatilag szabad szemmel látható részecskéktől mentes folyadék. Dobja ki az injekciós üveget, ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy részecskéket tartalmaz.

Szívja fel a kívánt dózist a LYNOZYFIC injekciós üvegből a 12. táblázat alapján, és vigye át egy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó intravénás infúziós tasakba. A LYNOZYFIC kompatibilis a di(2-etilhexil)-ftalátot (DEHP) nem tartalmazó poli(vinil-klorid) (PVC), poliolefin (PO) vagy etil-vinil-acetát (EVA) infúziós zsákokkal. Finoman megfordítva keverje össze a hígított oldatot. Ne rázza fel az oldatot.

12. táblázat: LYNOZYFIC térfogatok az infúziós tasakhoz való hozzáadáshoz

LYNOZYFIC dózis (mg)	A LYNOZYFIC mennyisége injekciós üvegenként (mg)	Az injekciós üvegben lévő oldat koncentráció- ja (mg/ml)	Szüksé- ges injekciós üvegek száma	A dózis előkészítéséhez szükséges LYNOZYFIC teljes térfogata (ml)	Nátrium- klorid 9 mg/ml (0,9%) injekció, USP infúziós tasak (PVC vagy PO) térfogata (ml)
5	5	2	1	2,5	50 vagy 100
25	5	2	5	12,5	50 vagy 100
200	200	20	1	10	50 vagy 100
Módosított dózis nemkívánatos esemény miatt ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a A módosított dózis alkalmazásának időpontjára vonatkozó utasításokat lásd a 3., 4. és 5. táblázatban.					

Az infúziós oldat tárolási feltételeit lásd a 6.3 pontban.

Miután a LYNOZYFIC-et az utasításoknak megfelelően hígította, az alábbiak szerint adja be:

- Csatlakoztassa a végleges LYNOZYFIC oldatot tartalmazó előkészített iv. infúziós tasakot PVC-ből, polietilénnel (PE) bélelt PVC-ből vagy poliuretánból (PU) készült iv. szerelékhez. 0,2–5 mikronos poliéter-szulfon (PES) szűrő használata ajánlott.
- Töltse fel LYNOZYFIC-kel az iv. cső végéig.
- Ne keverje a LYNOZYFIC-et más gyógyszerekkel, és ne adjon be egyidejűleg más gyógyszereket ugyanazon az intravénás szereléken keresztül.
- A LYNOZYFIC infúzió befejezése után öblítse át az infúziós szerelék megfelelő mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%) steril nátrium-klorid oldatos injekcióval, hogy biztosítsa az infúziós tasak teljes tartalmának beadását.
- A teljes infúziós időnek magában kell foglalnia az infúziós szerelék öblítését.

Ártalmatlanítás

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I):

EU/1/25/1917/001

EU/1/25/1917/002

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2025. április 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<https://www.ema.europa.eu> található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Írország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának hathavonta kell benyújtania a PSUR-okat.

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden olyan tagállamban, ahol a LYNOZYFIC forgalomba kerül, minden olyan beteg/gondozó, aki várhatóan LYNOZYFIC-et fog alkalmazni, hozzáférjen a betegkártyához, amely tájékoztatja és elmagyarázza a betegeknek a citokinfelszabadulási szindróma (CRS) és az immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindróma (immun-effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) kockázatait. A betegkártya figyelmeztető üzenetet is tartalmaz a beteget kezelő egészségügyi szakemberek számára arról is, hogy a beteg LYNOZYFIC-et kap, ami CRS-t vagy ICANS-t okozhat.

A betegkártya a következő fő üzeneteket tartalmazza:

- A CRS és az ICANS fő jeleinek és tüneteinek leírása
- Annak leírása, hogy mikor kérjen sürgős segítséget egészségügyi szolgáltatótól vagy kérjen sürgősségi ellátást, ha a CRS vagy az ICANS jelei és tünetei jelentkeznek
- Emlékeztető, hogy a LYNOZYFIC első dózisfelépítő dózisének az összes beteget utasítani kell arra, hogy az infúzió befejezése után 24 órán át maradjanak a minősített kezelési központ közvetlen közelében a gondozóval.
- Emlékeztető, hogy a LYNOZYFIC második vagy bármely további dózisfelépítő dózisének a kezelőorvos tájékoztatja a beteget, ha szükségesnek tartja, hogy az infúzió befejezése után 24 órán át maradjon a minősített kezelési központ közvetlen közelében egy gondozóval.
- A felíró orvos elérhetőségei

E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikke szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A válasz időtartamának és a hosszú távú biztonságosságnak a további jellemzése érdekében a myeloma multiplexben szenvedő olyan betegeknél, akik legalább 3 korábbi kezelést kaptak, beleértve egy proteaszóma inhibitor, egy immunmoduláló szert és egy anti-CD38 antitestet, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania az RRMM-ben szenvedő résztvevőknél monoterápiaként alkalmazott, I/II. fázisú, nyílt, első humán R5458-ONC-1826 nevű vizsgálatának végső vizsgálati jelentését.	2027. január

Leírás	Lejárat napja
A linvoszeltamab hatásosságának és biztonságosságának megerősítése érdekében, amely monoterápiaként javallott az olyan relabáló és refrakter myeloma multiplexben szenvedő felnőttek kezelésére, akik legalább 3 korábbi terápiát kaptak, köztük egy proteaszóma-inhibítort, egy immunmodulátor szert, és egy anti-CD38 monoklonális antitestet, és a betegség progresszióját mutatták az utolsó kezelés során; a forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles benyújtani a nyílt, III. fázisú, randomizált, aktív kontrollos R5458-ONC-2245-ös vizsgálat eredményeit, amelynek célja a linvoszeltamab monoterápia hatásosságának és biztonságosságának elotuzumabbal, pomalidomiddal és dexametazonnal (EPd) szembeni értékelése az olyan RRMM-ben szenvedő résztvevőknél, akik 1–4 korábbi kezeléssorozatot kaptak, benne proteaszóma-inhibítort és lenalidomidot.	2027. június

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

LYNOZYFIC 5 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
linvoszeltamab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg linvoszeltamabot tartalmaz 2,5 ml-es injekciós üvegenként, 2 mg/ml koncentrációban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, szacharóz, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

5 mg/2,5 ml

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Csak egyszeri dózisként

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Hígítás után intravénás infúzióhoz.

Ne rázza fel az injekciós üveget.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1917/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ÜVEG CÍMKE

1. GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁSI MÓDJA(I)

LYNOZYFIC 5 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
linvoszeltamab
iv. hígítás után

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 mg/2,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

LYNOZYFIC 200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
linvoszeltamab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg linvoszeltamabot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként 20 mg/ml koncentrációban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, szacharóz, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

200 mg/10 ml

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Csak egyszeri dózisként

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Hígítás után intravénás infúzióhoz.

Ne rázza fel az injekciós üveget.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I):

EU/1/25/1917/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ÜVEG CÍMKE

1. GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁSI MÓDJA(I)

LYNOZYFIC 200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
linvoszeltamab
iv. hígítás után

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

200 mg/10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

LYNOZYFIC 5 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz LYNOZYFIC 200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz linvoszeltamab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni Önnél ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a LYNOZYFIC és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a LYNOZYFIC alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a LYNOZYFIC-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a LYNOZYFIC-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a LYNOZYFIC és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A LYNOZYFIC egy daganatellenes gyógyszer, amely a linvoszeltamab hatóanyagot tartalmazza.

A linvoszeltamabot a csontvelő egyik rosszindulatú betegségében, a mielóma multiplexben szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazzák. A linvoszeltamabot önmagában alkalmazzák azoknál a betegeknél, akik legalább három korábbi kezelést kaptak a daganatos betegségükre, beleértve egy immunmoduláló szert, egy proteaszóma inhibitor és egy CD38 elleni antitestet, és akiknek az utolsó kezelés óta súlyosbodott a daganatos betegsége.

A LYNOZYFIC hatóanyaga, a linvoszeltamab, egy bispecifikus monoklonális antitest. Ez egy olyan fehérjetípus, amelyet úgy alakítottak ki, hogy felismerjen a szervezetben két célpontot és azokhoz kötődjön: a B-sejt-érési antigén (BCMA) a mielóma multiplex rákos sejtek felszínén és a CD3 a T-sejtek (az immunrendszer sejtjei) felszínén. Ezekhez a célfehérjékhez kötődve a linvoszeltamab összekapcsolja a rákos sejteket és a T-sejteket. Ez aktiválja a T-sejteket, amelyek ezt követően elpusztítják a mielóma multiplex-sejteket.

2. Tudnivalók a LYNOZYFIC alkalmazása előtt

Nem kaphat LYNOZYFIC-et, ha:

- allergiás a linvoszeltamabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ha nem biztos benne, hogy allergiás-e, akkor a LYNOZYFIC beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A LYNOZYFIC beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- görcsrohamra volt az elmúlt 12 hónapban, mivel a LYNOZYFIC neurológiai mellékhatásokat okozhat.

Vizsgálatok és ellenőrzések

- **Mielőtt LYNOZYFIC-et adnak Önnek**, kezelőorvosa ellenőrizni fogja a vérképében a fertőzésre utaló jeleket. Ha Önnek bármilyen fertőzése van, azt kezelni fogják a LYNOZYFIC-kezelés megkezdése előtt.
- Kezelőorvosa ellenőrizni fogja azt is, hogy Ön terhes-e vagy szoptat-e. (Lásd a 2. pont „Terhesség és szoptatás” című részét).

A LYNOZYFIC gyógyszeres kezelés alatt,

kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön állapotát a mellékhatások észlelése érdekében. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja a vérképét, mert csökkenhet a vörsejtek száma és a vér egyéb összetevőinek mennyisége.

Figyeljen a súlyos mellékhatásokra

- A LYNOZYFIC gyógyszeres kezelés „citokinfelszabadulási szindrómát” (CRS) okozhat. A CRS egy immunreakció, amely súlyos vagy életveszélyes lehet. Azonnal forduljon orvoshoz, ha a CRS tünetei – többek között láz, hidegrázás, légzési nehézség, szapora szívverés, szédülés vagy ájulásszerű érzés – jelentkeznek Önnél.
- A LYNOZYFIC gyógyszeres kezelés „immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindróma” (ICANS) nevű súlyos immunreakciót okozhat. Azonnal forduljon orvoshoz, ha az ICANS tünetei, többek között beszédzavar, írászavar vagy megértési zavar, zavartság, csökkent éberség vagy tudatszint, dezorientáltság (tájékozódási zavar) érzése, görcsrohamok jelentkeznek Önnél.

Az ICANS szindróma LYNOZYFIC gyógyszeres kezelés alatti előfordulásának lehetősége miatt nem vezethet gépjárművet és nem kezelhet nehézgépet 24 óráig, miután megkapta a LYNOZYFIC első és második adagját, vagy ha a következő tüneteket tapasztalja, miközben LYNOZYFIC gyógyszeres kezelés alatt áll: fáradtságérzet, szédülés, zavarodottság.

- A LYNOZYFIC kezelés életveszélyes vagy halálos kimenetelű fertőzéseket, többek között egy ritka, de súlyos agyi fertőzést, az úgynevezett progresszív multifokális leukoencefalopátiát (PML) okozhat. Azonnal forduljon orvoshoz, ha fertőzés tünetei, például láz, hidegrázás, reszketés, kimerültség, köhögés, légszomj, szapora légzés és szapora pulzus, ügyetlenség, gyengeség, járási nehézség, látásban bekövetkező változás, memóriavesztés, beszédzavar vagy gondolkodási nehézség jelentkezik Önnél.
- A LYNOZYFIC-kezelés hipogammaglobulinémiát, azaz egy olyan állapotot okozhat, amelyben a szervezet nem termel elegendő immunoglobulint (más néven antitestet), amely fontos a fertőzések leküzdéséhez.
- A LYNOZYFIC-kezelés neutropeniát (a fehérvörsejtek egy fajtájának, a neutrofileknek az alacsony szintjét) okozhat(ja), ami növelheti a fertőzések kockázatát, illetve lázas neutropniát (lázal járó alacsony neutrofilszintet) okozhat.

Azonnal szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha a fent felsorolt mellékhatások bármelyikét tapasztalja a LYNOZYFIC-kezelés során – további információkért lásd a „Súlyos mellékhatások” című részt a 4. pontban. Továbbá kap egy betegkártyát is, amely információkat tartalmaz a LYNOZYFIC alkalmazásakor fellépő CRS és ICANS mellékhatásairól és azok felismeréséről. A betegkártyát mindig magánál kell tartania, és meg kell mutatnia az Önt kezelő egészségügyi szakembereknek.

Gyermekek és serdülők

Ne adjon LYNOZYFIC-et gyermekeknek vagy 18 évesnél fiatalabb serdülőknek. Mert ebben a korcsoportban a LYNOZYFIC-et nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a LYNOZYFIC

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ide tartoznak a vény nélkül kapható gyógyszerek és a gyógynövénykészítmények is.

A LYNOZYFIC beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha nemrégiben védőoltást kapott vagy védőoltást fog kapni.

A LYNOZYFIC első adagja előtt több mint négy héttel és a LYNOZYFIC-kezelés abbahagyását követő hónapokban is kaphat élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokat. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy a kezelés abbahagyása után kaphat-e élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokat.

Terhesség és szoptatás

Nem ismert, hogy a LYNOZYFIC hatással van-e a születendő gyermekre vagy kiválasztódik-e az anyatejbe. Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a LYNOZYFIC alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. Kezelőorvosa a LYNOZYFIC alkalmazása előtt terhességi tesztet is végezhet.

Fogamzásgátlás

Ha teherbe eshet, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés alatt és a LYNOZYFIC-kezelés abbahagyása után még legalább 5 hónapig.

Terhesség

A LYNOZYFIC alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. Ez a gyógyszer ártalmas lehet a születendő gyermekre nézve, ha terhesség alatt alkalmazzák.

Ha az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés ideje alatt teherbe esik, azonnal szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek.

Szoptatás

A kezelés alatt és az utolsó LYNOZYFIC-kezelés után még legalább 5 hónapig nem szabad szoptatnia. Ez azért van, mert nem ismert, hogy a LYNOZYFIC kiválasztódik-e az anyatejbe és hatással lehet-e a csecsemőre.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A LYNOZYFIC jelentősen befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ne vezessen, ne használjon szerszámokat, ne kezeljen nehézgépeket, és ne tegyen olyan dolgokat, amelyek veszélyt jelenthetnek Önre:

- az első és második adag LYNOZYFIC alkalmazása után 24 órán át, vagy
- ha új tüneteket tapasztal, mint például szédülés vagy zavartság a LYNOZYFIC-kezelés során bármikor (lásd a „Lehetséges mellékhatások” című részt a 2. pontban), vagy
- ha kezelőorvosa azt mondja, hogy ne végezze ezeket a tevékenységeket.

A LYNOZYFIC poliszorbát 80-at tartalmaz

Az 5 mg-os lincloszintamab injekciós üveg 2,5 mg poliszorbát 80-at tartalmaz, ami 1 mg/ml-nek felel meg 2,5 ml-es injekciós üvegenként.

A 200 mg-os linvoszeltamab injekciós üveg 10 mg poliszorbát 80-at tartalmaz, ami 1 mg/ml-nek felel meg 10 ml-es injekciós üvegenként.

A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen ismert allergiája van.

3. Hogyan kell alkalmazni a LYNOZYFIC-et?

A LYNOZYFIC-et a mielóma multiplex kezelésében jártas orvos felügyelete mellett kapja. Kövesse a kezelőorvosa által ismertetett kezelési ütemtervet. Ha nem biztos benne, kérdezze meg kezelőorvosát.

A LYNOZYFIC beadásakor

Ezt a gyógyszert először kisebb adagban, úgynevezett felépítő kezelési adagokban adják be, mielőtt a teljes kezelési adagot megkapná:

- Az 1. hét 1. napján megkapja az első 5 mg-os 1. felépítő kezelési adagot.
- A 2. hét 1. napján megkapja a 25 mg-os 2. felépítő kezelési adagot.
- A 3. hét 1. napján megkapja a 200 mg-os első teljes kezelési adagot.

Ezután 200 mg-os „teljes kezelési adagokat” fog kapni:

- hetente egyszer, 10 adagig (a 4. héttől a 13. hétig),
- majd kéthetente (a 14. héttől a 24. hétig).

Ha a legalább 17 kezelési adag után továbbra is előnye származik a LYNOZYFIC-kezelésből, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy továbbra is kaphatja a teljes kezelési adagot:

- 2 hetente
- vagy 4 hetente (ha nagyon jól reagál a kezelésre).

Kezelőorvosa addig folytathatja a kezelést, amíg Ön továbbra is reagál a LYNOZYFIC-kezelésre, vagy amíg a mellékhatások nem túl súlyosak. Kezelőorvosa módosíthatja az Ön adagját vagy a LYNOZYFIC-kezelés időpontját, ha bizonyos mellékhatások jelentkeznek Önnél.

A LYNOZYFIC beadása és felügyelete

A LYNOZYFIC-et vénába csepegtetve adják be (intravénás infúzió). Kezelőorvosa az infúzióhoz szükséges időt annak függvényében fogja beállítani, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre.

- Az 1. felépítő kezelési adagot, a 2. felépítő kezelési adagot és az első teljes kezelési adagot 4 óra alatt kapja meg.
- Az első infúzió után 24 órán át figyelemmel kell Önt kísérni az esetleges mellékhatások szempontjából.
 - Erre a „CRS”, az „infúzióval összefüggő reakciók (IRR)” vagy az „ICANS” bármely jelének vagy tünetének a megfigyelése céljából van szükség (lásd a „Figyeljen a súlyos mellékhatásokra” című részt a 2. pontban).
- Ha az első adag után „CRS”, „ICANS” vagy bármilyen más közepesen súlyos vagy súlyos mellékhatása volt, akkor a második adag után 24 órán át megfigyelés alatt kell állnia.
- A 24 órás felügyeleti időszakra tervezze meg, hogy egy gondozóval közel marad ahhoz a helyhez, ahol a kezelését kapta.
- Ha a felépítő kezelési adagok és az első teljes adag után nem jelentkezik mellékhatás, orvosa beadhatja a következő infúziót 1 óra alatt. Ha tolerálja, orvosa a többi infúziót 30 perc alatt is beadhatja.

A LYNOZYFIC-kezelés előtt adott egyéb gyógyszerek

A LYNOZYFIC első négy adagja előtt más gyógyszereket is fog kapni. Ezek segítenek csökkenteni a mellékhatások, például a citokinfelszabadulási szindróma vagy az infúzióval összefüggő reakciók esélyét. Ezek közé tartozhatnak az alábbiak kockázatának csökkentésére szolgáló gyógyszerek:

- allergiás reakció (antihisztaminok)

- gyulladás (kortikoszteroidok)
- láz (például paracetamol)

Ezeket a gyógyszereket a későbbi LYNOZYFIC adagokhoz is kaphatja az Önnél fellépő mellékhatások alapján.

Valószínűleg további gyógyszereket is kap a fertőzés kialakulásának csökkentése érdekében és/vagy az Ön által tapasztalt mellékhatások vagy a kórtörténete alapján.

Ha az előírtnál több LYNOZYFIC-et kapott

Ezt a gyógyszert kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be, és nem valószínű, hogy túl sokat fog kapni. Abban az esetben, ha túl sokat kap (túladagolás), kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önt a mellékhatások szempontjából.

Ha elfelejtett elmenni egy LYNOZYFIC vizitre

Nagyon fontos, hogy elmenjen minden vizitre. Ha elmulaszt egy időpontot, mihamarabb beszéljen meg egy másikat.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ha idő előtt abbahagyja a LYNOZYFIC alkalmazását

Ne hagyja abba a LYNOZYFIC-kezelést, hacsak ezt meg nem beszélte kezelőorvosával. Ennek oka az, hogy a kezelés abbahagyása ronthat az Ön állapotán.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Azonnal kérjen orvosi segítséget, ha az alábbi, súlyos mellékhatások bármelyike jelentkezik Önnél, amelyek súlyosak és ritka esetben halálos kimenetelűek lehetnek, ha nem kezelik őket időben és megfelelően.

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthetnek)

- citokinfelszabadulási szindróma (CRS) tünetei – ezek közé tartozhat a láz, szédülés vagy ájulásérzés, hidegrázás, légzési nehézség vagy szapora szívverés
- tüdőfertőzés, beleértve a tüdőgyulladást, amelynek tünetei köhögés, láz, légzési nehézség vagy mellkasi fájdalom
- COVID-19 fertőzés, amelynek tünetei a láz, hidegrázás, köhögés, légzési nehézség, torokfájás, kimerültség vagy az íz- és szaglásérzés elvesztése
- húgyúti fertőzés, olyan tünetekkel, mint láz, hidegrázás, fájdalom vagy égő érzés vizeletürítéskor, fokozott vizeletürítési inger, vagy hátfájás
- az „immunglobulinoknak” nevezett ellenanyagok alacsony szintje a vérben (hipogammaglobulinémia), ami valószínűbbé teheti a fertőzéseket
- a fehérvérsejtek egyik típusának alacsony szintje (neutropenia), ami valószínűbbé teheti a fertőzéseket – vérvizsgálatokkal mutatható ki

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- Az infúzióval összefüggő reakciók (IRR), ezek közé tartozhat a láz, szédülés vagy ájulásérzés, hidegrázás, légzési nehézség vagy szapora szívverés
- az „immuneffektorsejtes neurotoxiciási szindróma” (ICANS) nevű súlyos immunreakció jelei – néhány tünete a következő:
 - nehézséget jelent a beszéd, az írás vagy a dolgok megértése
 - zavartság érzése vagy csökkent éberség vagy tudatosság
 - dezorientáltság érzése
 - görcsrohamok
- fehérvérsejtek alacsony száma mellett jelentkező láz (lázás neutropenia)
- a szervezet egészére kiterjedő súlyos fertőzés (szepszis)
- CMV-fertőzés (súlyos vér- és szövetfertőzéseket okozhat)

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML). A PML tünetei közé tartozhatnak a következők: ügyetlenség, gyengeség, járási nehézség, a látás változásai, memóriavesztés vagy nehézség a beszéd vagy a gondolkodás terén.

Azonnal tájékoztassa a kezelőorvosát, ha a következő súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

Egyéb mellékhatások

Az „Egyéb mellékhatások” alább vannak felsorolva. Mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha ezeknek a mellékhatásoknak bármelyike jelentkezik Önnél.

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthetnek)

- orr-, melléküreg- vagy torokfertőzés (felső légúti fertőzés)
- alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia), ami miatt nagyobb valószínűséggel alakul ki véraláfutás vagy vérzés
- alacsony vörösvérsejtszám (vérszegénység)
- alacsony fehérvérsejtszám (limfopénia)
- csökkent étvágy
- a húgysav szintjének emelkedése a vérben
- alacsony foszfátszint (hipofoszfatémia)
- alvászavar (álmatlanság)
- az agyműködés megváltozása (encefalopátia)
- fájdalom vagy izomfájdalom
- fájdalom
- izomgyengeség vagy az izommozgás megváltozása
- fejfájás
- magas vérnyomás (hipertónia)
- köhögés
- légszomj (nehézlégzés)
- orrdugulás
- hasmenés
- székrekedés
- hányinger (émelygés)
- hányás
- kiütés
- a kéz, boka vagy lábfej feldagadása (ödéma)
- láz
- kifejezett fáradtság (kimerültség)
- hidegrázás
- a kreatinin szintjének emelkedése a vérben
- fogás

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthetnek)

- megemelkedett májenzim- (transzamináz-) szintek a vérben

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a LYNOZYFIC-et tárolni?

A LYNOZYFIC-et kezelőorvosa a kórházban vagy a rendelőben fogja tárolni.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő „EXP” után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Bontatlan injekciós üveg

- Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.
- Nem fagyasztható!
- A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Oldatos infúzió

Az elkészítés után azonnal adja be a hígított oldatot. A hígított infúziós oldat esetében a használat közbeni kémiai és fizikai stabilitást az alábbiak szerint igazolták:

- legfeljebb 8 óra szobahőmérsékleten (20–25 °C) az előkészítéstől az infúzió kezdetéig.
- legfeljebb 48 óra 2–8 °C-on hűtőszekrényben tárolva az előkészítéstől az infúzió kezdetéig.

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a használat előtti tárolási idők és feltételek betartása a felhasználó felelőssége, ez általában nem lehet hosszabb 24 óránál, 2–8 °C-on, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött és validált aseptikus körülmények között végezték.

Tárolás közben óvja az oldatos infúziót a fénytől.

A kezelőorvosa fogja megsemmisíteni azt a gyógyszert, amit már nem adnak be Önnek, az előírásoknak megfelelően. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

A készítmény hatóanyaga a linvoszeltamab.

- 5 mg linvoszeltamabot tartalmaz 2,5 ml-es injekciós üvegenként (2 mg/ml).
- 200 mg linvoszeltamabot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként (20 mg/ml).

Egyéb összetevők: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, szacharóz, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz (lásd „A LYNOZYFIC poliszorbát 80-at tartalmaz” című részt a 2. pontban).

Milyen a LYNOZYFIC külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A LYNOZYFIC koncentrátum oldatos infúzióhoz átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga, gyakorlatilag szabad szemmel látható részecskéktől mentes folyadék formájában kerül forgalomba injekciós üvegben.

A LYNOZYFIC kétféle hatáserősségben kapható (5 mg és 200 mg). Minden csomag LYNOZYFIC egy injekciós üveget tartalmaz.

Forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

France

Regeneron France SAS
Tél: 080 554 3951

Hrvatska

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 787 074

Ireland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 1800800920

Ísland

Regeneron Ireland DAC
Sími: 800 4431

Italia

Regeneron Italy S.r.l.
Tel: 800180052

Κύπρος

Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 800 925 47

Latvija

Regeneron Ireland DAC
Tel: 8000 5874

Polska

Regeneron Ireland DAC
Tel.: 800 080 691

Portugal

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800783394

România

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 400670

Slovenija

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 83155

Slovenská republika

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 123 255

Suomi/Finland

Regeneron Ireland DAC
Puh/Tel: 0800 772223

Sverige

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0201 604786

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.
<https://www.ema.europa.eu> található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Figyelembe kell venni a daganatellenes gyógyszerek megfelelő kezelésére és ártalmatlanítására vonatkozó eljárásokat.

Hígítási utasítások

A LYNZOZYFIC elkészítéséhez aseptikus módszert kell alkalmazni. A Minden egyes injekciós üveg kizárólag egyszeri adagolásra szolgál. Dobja ki az injekciós üvegben maradt, fel nem használt részt.

Az injekciós üveget tilos felrázni.

Az alkalmazás előtt szemrevételezéssel ellenőrizze a készítményt, hogy nincsenek-e benne részecskék vagy elszíneződés. A LYNOZYFIC átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga, gyakorlatilag szabad szemmel látható részecskéktől mentes folyadék. Dobja ki az injekciós üveget, ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy részecskéket tartalmaz.

Szívja fel a kívánt dózist a LYNOZYFIC injekciós üvegből a 1. táblázat alapján, és vigye át egy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó intravénás infúziós tasakba. A LYNOZYFIC kompatibilis a di(2-etilhexil)-ftalátot (DEHP) nem tartalmazó poli(vinil-klorid) (PVC), poliolefin (PO) vagy etil-vinil-acetát (EVA) infúziós zsákokkal. Finoman megfordítva keverje össze a hígított oldatot. Ne rázza fel az oldatot.

1. táblázat: LYNOZYFIC térfogatok az infúziós tasakhoz való hozzáadáshoz

LYNOZYFIC dózis (mg)	A LYNOZYFIC mennyisége injekciós üvegenként (mg)	Az injekciós üvegben lévő oldat koncentrációj a (mg/ml)	Szüksége s injekciós üvegek száma	A dózis előkészítéséhez szükséges LYNOZYFIC teljes térfogata (ml)	Nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) injekció, USP infúziós tasak (PVC vagy PO) térfogata (ml)
5	5	2	1	2,5	50 vagy 100
25	5	2	5	12,5	50 vagy 100
200	200	20	1	10	50 vagy 100
Módosított dózis nemkívánatos esemény miatt ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a Az arra vonatkozó utasításokat, hogy mikor kell alkalmazni a módosított dózist, az alkalmazási előírás 3. táblázata, 4. táblázata és 5. táblázata tartalmazza.					

Miután a LYNOZYFIC-et az utasításoknak megfelelően hígította, az alábbiak szerint adja be:

- csatlakoztassa a végleges LYNOZYFIC oldatot tartalmazó előkészített infúziós tasakot a PVC-ből, polietilénnel (PE) bélelt PVC-ből vagy poliuretánból (PU) készült infúziós szerelékhez. 0,2–5 mikronos poliéter-szulfon (PES) szűrő használata ajánlott.
- tölts fel LYNOZYFIC-kel az iv. cső végéig.
- ne keverje a LYNOZYFIC-et más gyógyszerekkel, és ne adjon be egyidejűleg más gyógyszereket ugyanazon az intravénás szereléken keresztül.
- a LYNOZYFIC infúzió befejezése után öblítse át az infúziós szerelék megfelelő mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%) steril nátrium-klorid oldatos injekcióval, hogy biztosítsa az infúziós tasak teljes tartalmának beadását.
- a teljes infúziós időnek magában kell foglalnia az infúziós szerelék öblítését.

Az elkészítés után azonnal adja be a hígított oldatot. A hígított infúziós oldat esetében a használat közbeni kémiai és fizikai stabilitást az alábbiak szerint igazolták:

- legfeljebb 8 óra szobahőmérsékleten (20–25 °C) az előkészítéstől az infúzió kezdetéig.
- legfeljebb 48 óra 2–8 °C-on hűtőszekrényben tárolva az előkészítéstől az infúzió kezdetéig.

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a felhasználás előtti tárolási idők és feltételek betartása a felhasználó felelőssége, és a

hűtőszekrényben 2–8 °C-on történő tárolás általában nem lehet hosszabb 24 óránál, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között végezték.

Tárolás közben óvja az infúziós oldatot a fénytől.

Ártalmatlanítás

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.