

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

LYNOZYFIC 5 mg innrennslisþykkni, lausn
LYNOZYFIC 200 mg innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

LYNOZYFIC 5 mg innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 5 mg línvóseltamab í 2,5 ml í styrkleikanum 2 mg/ml.

LYNOZYFIC 200 mg innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 200 mg línvóseltamab í 10 ml í styrkleikanum 20 mg/ml.

Línvóseltamab er tvísértækt mannamótefni sem byggir á raðbrigðra ónæmisglóbúlíni úr mönnum (Ig)G4 sem framleitt er í frumulausn úr eggjastokksfrumum kínverskra hamstra (Chinese Hamster Ovary, CHO) með raðbrigða DNA-tækni.

Hjálparefni með þekkta verkun

5 mg hettuglasið af línvóseltamabi inniheldur 2,5 mg af pólýsorbati 80 í hverju 2,5 ml hettuglasi sem jafngildir 1 mg/ml.

200 mg hettuglasið af línvóseltamabi inniheldur 10 mg af pólýsorbati 80 í hverju 10 ml hettuglasi sem jafngildir 1 mg/ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Tær til örlítið ópallýsandi, litlaus til fölgulur vökvi sem er nánast laus við sjáanlegar agnir, með pH 6,0 og ósmósúþéttni sem nemur um það bil 358 mmól/l (2 mg/ml) og um það bil 372 mmól/l (20 mg/ml).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

LYNOZYFIC er ætlað sem einlyfjameðferð hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða þrálátt mergæxli sem hafa fengið að minnsta kosti þrjár fyrri meðferðir, þ.a.m. með próteasómhemli, ónæmistemprandi lyfi og einstofna mótefni gegn CD38 og hafa sýnt versnun sjúkdómsins í síðustu meðferðinni.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknar með reynslu í meðferð mergæxlis eiga að hefja meðferð og hafa eftirlit með henni.

Gjöf LYNOZYFIC á að vera í höndum heilbrigðisstarfsmanns með beinan aðgang að neyðarbúnaði og viðeigandi lækniaðstoð til að ráða bót á alvarlegum viðbrögðum svo sem boðefnafári (cytokine release syndrome, CRS), innrennslistengdum viðbrögðum (infusion-related reactions, IRR) eða heilkenni eitruverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) ef þau koma fram (sjá kafla 4.4).

Áður en meðferð er hafin skal framkvæma heildarblóðkornatalningu. Útiloka þarf allar gerðir virkra sýkinga (sjá kafla 4.4). Einnig þarf að útiloka þungun hjá konum á barneignaraldri (sjá kafla 4.6).

Skammtar

Lyfjaforgjöf

Gefa á forgjafarlyf í töflu 1 til að draga úr hættu á boðefnafári og/eða innrennslistengdum viðbrögðum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Gefa á forgjafarlyf þar til tveir fullir skammtar þolast án boðefnafárs og/eða innrennslistengdra viðbragða.

Tafla 1: Forgjafarlyf

Skammtur	Forgjafarlyf	Gjöf í tengslum við LYNOZYFIC innrennsli
Smástækkandi skammtur (þar með talið fyrsti 200 mg skammtur)	40 mg af dexametasóni í bláæð (i.v.)	1 til 3 klst. fyrir innrennsli
	Andhistamín (t.d. dífenhýdramín 25 mg til inntöku eða í bláæð)	30 til 60 mín. fyrir innrennsli
	Parasetamól (t.d. 500 til 1.000 mg til inntöku)	30 til 60 mín. fyrir innrennsli
Annar 200 mg skammtur	Dexametasón	1 til 3 klst. fyrir innrennsli
	40 mg af dexametasóni í bláæð hjá sjúklingum sem fengu boðefnafár og/eða innrennslistengd viðbrögð með fyrra innrennsli	
	10 mg af dexametasóni í bláæð hjá sjúklingum sem fengu ekki boðefnafár og/eða innrennslistengd viðbrögð með fyrra innrennsli	
	Andhistamín (t.d. dífenhýdramín 25 mg til inntöku eða í bláæð)	30 til 60 mín. fyrir innrennsli
	Parasetamól (t.d. 500 til 1.000 mg til inntöku)	30 til 60 mín. fyrir innrennsli
Síðari 200 mg skammtar	- Ef sjúklingur verður fyrir boðefnafári og/eða innrennslistengdum viðbrögðum við fyrra innrennsli skal endurtaka forgjafarlyfið eins og lýst er hér að ofan fyrir annan 200 mg skammtinn. - Ef 200 mg skammturinn þolist án boðefnafárs eða innrennslistengdra viðbragða: - Ef sjúklingur fékk 40 mg af dexametasóni í bláæð með fyrra innrennsli, skal lækka skammt niður í 10 mg dexametasón í bláæð og halda annarri lyfjaforgjöf áfram eins og lýst er hér að ofan. - Ef sjúklingur fékk 10 mg af dexametasóni í bláæð með fyrra innrennsli skal hætta öllum forgjafarlyfjum.	

Fyrirbyggjandi meðferð

Mælt er með fyrirbyggjandi meðferð samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum heilbrigðisstofnana gegn lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jirovecii* og gegn herpes simplex og zoster veirum fyrir alla sjúklinga. Íhuga skal fyrirbyggjandi örverueyðandi- og veirulyf, þar með talið fyrirbyggjandi meðferð gegn stórfrumuveirusýkingum, samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum heilbrigðisstofnana (sjá kafla 4.4).

Ráðlagður skammtur

Ráðlagðir smástækkandi meðferðarskammtar, heilir meðferðarskammtar og meðferðartíðni koma fram í töflu 2. Einungis skal gefa næsta skammt ef fyrri skammturinn þóldist. Sjá töflu 3, töflu 4 og töflu 5 fyrir skammta sem þolast ekki.

Fylgjast skal með öllum sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna hugsanlegs boðefnafárs, innrennslistengdra viðbragða og ICANS meðan á gjöf stendur og í 24 klst eftir innrennsli fyrsta smástækkandi skammts. Sjúklingar skulu fá fyrirmæli um að vera með umönnunaraðila til reiðu og halda sig nærri viðeigandi meðferðarstöð í 24 klukkustundir eftir fyrsta smástækkandi meðferðarskammtinn (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem fengu boðefnafár, innrennslistengd viðbrögð, aukaverkun tengda taugakerfi eða hvaða aukaverkun sem er af stigi ≥ 2 , eftir fyrsta smástækkandi meðferðarskammtinn skulu vera undir eftirliti meðan á meðferð stendur og í 24 klukkustundir eftir aðra smástækkandi meðferð og fá fyrirmæli um að vera með umönnunaraðila til reiðu og halda sig nærri viðeigandi meðferðarstöð næstu 24 klukkustundirnar (sjá kafla 4.4).

Tafla 2: Ráðlagður skammtur

Skammtaáætlun	Dagur ^a	LYNOZYFIC skammtur	
Smástækkandi skammtaáætlun	Vika 1 Dagur 1	Smástækkandi meðferðarskammtur 1	5 mg
	Vika 2 Dagur 1	Smástækkandi meðferðarskammtur 2	25 mg
	Vika 3 Dagur 1	Fyrsti heili meðferðarskammtur	200 mg
Vikuleg skammtaáætlun	Vika 4 til Vika 13 fyrir 10 meðferðarskammta	Heilir meðferðarskammtar	200 mg
Skammtaáætlun á tveggja vikna fresti	Vika 14 og á tveggja vikna fresti eftir það	Heilir meðferðarskammtar	200 mg
Sjúklingar sem hafa fengið a.m.k. 17 skammta af 200 mg og hafa staðfesta mjög góða hlutasvörun (VGPR, very good partial response) eða betri samkvæmt viðmiðum alþjóðlega mergæxlisvinnuhópnum (IMWG, international myeloma working group) í eða eftir viku 24^b			
Skammtaáætlun á 4 vikna fresti	Í viku 24 eða eftir og á 4 vikna fresti eftir það	Meðferðarskammtar	200 mg
^a Vikulegir skammtar skulu vera með að minnsta kosti 5 daga millibili. ^b Sjúklingar sem hafa náð mjög góðri hlutasvörun (VGPR) eða betri í viku 24 skulu halda áfram að fá LYNOZYFIC á 2 vikna fresti.			

Lengd meðferðar

Halda skal áfram meðferð þar til sjúkdómurinn versnar eða óviðunandi eiturveirverkanir koma fram.

Meðferð aukaverkana

Tafla 3 lýsir meðferð við boðefnafári. Tafla 4 lýsir meðferð við ICANS. Tafla 5 lýsir meðferð við öðrum aukaverkunum.

Boðefnafár

Boðefnafár skal auðkenna út frá klínískum einkennum (sjá kafla 4.4). Aðrar orsakir hita, súrefnisskorts og lágbprýstings skal meta og veita meðferð við þeim. Ef grunur leikur á að um boðefnafár sé að ræða

skal fresta meðferð með LYNOZYFIC þar til einkenni boðefnafárs eru gengin til baka. Meðferð við boðefnafár skal vera í samræmi við ráðleggingar í töflu 3 og samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum. Veita skal stuðningsmeðferð fyrir boðefnafári, sem getur falið í sér gjörgæslumeðferð fyrir alvarlegt eða lífshættulegt tilvik boðefnafárs.

Tafla 3: Ráðleggingar um meðferð við boðefnafári

Stig ^a	Framsetning einkenna	Ráðleggingar
1. stig	Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$	- Fresta gjöf þar til einkenni boðefnafárs eru gengin til baka. - Veita stuðningsmeðferð, sem getur falið í sér gjörgæslumeðferð. - Íhuga skal meðferð gegn frumuboðefnum^c og/eða barkstera^d. - Þegar meðferð er hafin að nýju skal skoða töflu 6.
2. stig	Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$ ásamt: Lágþrýstingi sem svarar vökvagjöf og æðaprengjandi lyf eru ekki nauðsynleg og/eða nauðsyn sýrefnis með lágflæðislöngu ^c í nasir eða fríu flæði (blow-by)	- Fresta gjöf þar til einkenni boðefnafárs eru gengin til baka. - Veita stuðningsmeðferð, sem getur falið í sér gjörgæslumeðferð. - Ef einkenni lagast ekki innan 4 klst. skal veita meðferð gegn frumuboðefnum^c. - Gefa á barkstera hjá sjúklingum með eiturvekanir á líffæri^d. - Þegar meðferð er hafin að nýju skal skoða töflu 6.
3. stig	Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$ ásamt: Lágþrýstingi þar sem æðaprengjandi lyf er nauðsynlegt (með eða án vasopressins) og/eða nauðsyn sýrefnis með háflæðisslöngu ^c í nasir, andlitsgrímu, grímu sem er ekki enduröndunargríma (non-rebreather mask) eða sýrefnisgrímu (Venturi).	- Frestið meðferð þar til einkenni boðefnafárs eru gengin til baka. - Veita stuðningsmeðferð, sem getur falið í sér gjörgæslumeðferð, þar með talið meðferð gegn frumuboðefnum^c og barkstera^d. - Þegar meðferð er hafin að nýju skal skoða töflu 6. - Hætta meðferð fyrir fullt og allt ef 3. stigs boðefnafár kemur aftur við síðari innrennsli.
4. stig	Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$ ásamt: Lágþrýstingi þegar nokkur æðaprengjandi lyf eru nauðsynleg (vasopressin undanskilið) og/eða þörf á sýrefni með jákvæðum þrýstingi (t.d. CPAP, BiPAP, barkaþræðing og öndunarvél).	- Hætta meðferð fyrir fullt og allt. - Meðferð við boðefnafárs skal vera samkvæmt ráðleggingum fyrir 3. stig.
Annað	ASAT/ALAT $> 5 \times \text{ULN}$ (eðlileg efri mörk) í tengslum við boðefnafár af 3. stigi eða lægra	- Fresta gjöf þar til einkenni boðefnafárs eru gengin til baka og ASAT-/ALAT-gildi eru $< 3 \times \text{ULN}$ ef upphafsgildi voru eðlileg eða 1,5 til $3 \times$ upphafsgildi ef upphafsgildi voru óeðlileg. - Veita stuðningsmeðferð, sem getur falið í sér gjörgæslumeðferð og fylgjast með sjúklingi. - Þegar meðferð er hafin að nýju skal skoða töflu 6.

Stig ^a	Framsetning einkenna	Ráðleggingar
^a	Byggt á Lee viðmiðunum fyrir einkunnagjöf fyrir boðefnafár (Lee o. fl., 2019).	
^b	Af völdum boðefnafárs. Ekki er víst að hiti komi alltaf fram samhliða lágþrýstingi eða súrefnisskortri þar sem inngríp s.s. starar, hitalækkandi lyf eða meðferð gegn frumuboðefnum geta dulið einkennin.	
^c	Íhuga má 8 mg/kg toclizúmab innrennsli yfir 1 klst., má ekki fara yfir 800 mg.	
^d	T.d. 20 mg af dexametasóni á dag í aðskildum skömmtum eða jafngildi þess.	
^e	Lágflæði er skilgreint sem súrefni sem gefið er < 6 l/mín. og háflæði er skilgreint sem ≥ 6 l/mín.	

Heilkenni eiturvekana á taugar sem tengist verkfrumum ónæmiskerfisins (ICANS)

Ráðleggingar fyrir meðferð ICANS eru teknar saman í töflu 4. Við fyrstu teikn um grunsemdir um ICANS skal fresta meðferð með LYNOSYFIC og íhuga að leita álits hjá taugalækni og öðrum sérfræðingum varðandi frekara mat og meðferð. Útiloka skal aðrar orsakir taugaeinkenna. Veita skal stuðningsmeðferð, sem getur falið í sér gjörgæslumeðferð fyrir alvarlega eða lífshættuleg tilvik ICANS.

Tafla 4: Ráðleggingar um meðferð við ICANS

Stig ^a	Framsetning einkenna ^b	Ráðleggingar
Öll stig	Sjá upplýsingar fyrir hvert stig.	• Veita stuðningsmeðferð, sem getur falið í sér gjörgæslumeðferð. Veita skal meðferð samkvæmt gildandi verklagsreglum. • Íhuga skal flogalyf sem ekki eru sljövngandi til að fyrirbyggja krampa.
1. stig	ICE ^c stig 7-9, eða stig meðvitundarskerðingar ^d : vaknar af sjálfsdádum.	• Fresta gjöf þar til taugaeinkenni eru gengin til baka eða hafa náð upphafsgildum aftur. • Þegar meðferð er hafin að nýju skal skoða töflu 6.
2. stig	ICE ^c stig 3-6, eða stig meðvitundarskerðingar ^d : vaknar við ávarp.	• Fresta gjöf þar til taugaeinkenni eru gengin til baka eða hafa náð upphafsgildum aftur. • Gefið dexametasón^e 10 mg i.v. á 6 klst fresti. Haldið dexametasón notkun áfram þar til einkenni hafa gengið til baka og ná niður í 1. stig eða lægra, síðan skal minnka skammtinn smám saman. • Þegar meðferð er hafin að nýju skal skoða töflu 6.
3. stig	ICE ^c stig 0-2, eða stig meðvitundarskerðingar ^d : vaknar aðeins við snertiörvun, eða flog, annað hvort: • hvers kyns klínískt flog, staðbundið eða útbreitt, sem gengur hratt yfir, eða • flog án krampa á heilalínuriti (EEG) sem ganga til baka með inngrípi, eða hækkaður innankúpuþrýstingur: staðbundinn (focal/local) bjúgur á taugamynd.	• Fresta gjöf þar til taugaeinkenni eru gengin til baka eða hafa náð upphafsgildum aftur. • Íhuga skal að leita eftir mati taugalækis. • Gefið dexametasón^e 10 mg í i.v. á 6 klst fresti. Haldið dexametasón notkun áfram þar til einkenni hafa gengið til baka og ná niður í 1. stig eða lægra, síðan skal minnka skammtinn smám saman. • Þegar meðferð er hafin að nýju skal skoða töflu 6. • Hætta meðferð fyrir fullt og allt fyrir endurkomið 3. stigs ICANS.

Stig ^a	Framsetning einkenna ^b	Ráðleggingar
4. stig	ICE^c stig 0, eða stig meðvitundarskerðingar^d: annað hvort: • ekki er hægt að vekja sjúkling eða beita þarf kröftugri eða endurtekinni snertiörvun til að vekja hann • hálfðvali eða dá, eða flog, annað hvort: • lífshættulegt langvarandi flog (>5 mín.), eða • endurtekin klínísk eða flog sem sjást bara á heilariti (electrical seizures) án þess að ná aftur upphaflegu ástandi milli kasta, eða sem snertir hreyfigetu: • djúpt staðbundið máttleysi eins og helftarmáttleysi eða helftarveiklun, eða hækkaður innankúpuþrýstingur / heilabjúgur, með teiknum/einkennum eins og: • dreifður heilabjúgur á taugamynd eða • heilaspells- eða barkarspellsstaða eða • lömun 6. heilataugar eða • doppubjúgur eða • Cushings þrenna (Cushing's triad).	• Hætta meðferð fyrir fullt og allt. • Íhuga skal að leita eftir mati taugalæknis. • Gefið dexametasón^e 10 mg i.v. á 6 klst fresti. Haldið dexametasón notkun áfram þar til einkennum hafa gengið til baka og ná niður í 1. stig eða lægra, síðan skal minnka skammtinn smám saman.
^a	Byggt á stigagjöf Bandarísku samtökunum fyrir ígræðslur og frumumeðferðir (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) 2019 fyrir ICANS.	
^b	Meðferð ræðst af alvarlegasta tilvikinu, sem ekki má rekja til annarra orsaka.	
^c	Ef hægt er að vekja sjúkling og framkvæma mat á heilakvilla tengdum ónæmisverkfrumum (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy, ICE) skal meta: Áttun (geta til að segja til um ár, mánuð, borg, sjúkrahús=4 stig); nefna (nefna 3 hluti, t.d. benda á klukku, penna, hnapp=3 stig); að fara að fyrirmælum (t.d. „sýndu mér 2 fingur“ eða „lokaðu augunum og rektu út tunguna“=1 stig); skrifa (hæfni til að skrifa staðlaða setningu=1 stig); og athygli (telja afturábak frá 100 í tugum=1 stig). Ef ekki tekst að vekja sjúkling og hann er ófær um að gangast undir ICE-mat (4. stigs ICANS) = 0 stig.	
^d	Ekki hægt að rekja til annarra orsaka.	
^e	Allar tilvísanir í gjöf dexametasóns eiga við dexametasón eða sambærilegt.	

Aðrar aukaverkanir

Ráðleggingar fyrir meðferð á öðrum aukaverkunum eru teknar saman í töflu 5.

Tafla 5: Ráðleggingar um meðferð annarra aukaverkana

Aukaverkun	Stig	Ráðleggingar
Innrennslistengd viðbrögð	2. stig	- Stöðvið innrennsli og meðhöndlið einkenni. - Hægt að hefja meðferð að nýju með því sem eftir er af innrennslinu (heildarinnrennslistími má ekki vera lengri en 6 klst. samtals) þegar einkenni eru 1. stigs eða við upphafsgildi. - Þegar meðferð er hafin að nýju skal skoða töflu 6.
	3. stig	- Stöðvið innrennsli og meðhöndlið einkenni. - Hægt að hefja meðferð aftur þegar einkenni eru á 1. stigi eða við upphafsgildi. - Þegar meðferð er hafin að nýju skal skoða töflu 6. - Hætta meðferð fyrir fullt og allt ef 3. stigs innrennslistengd viðbrögð koma aftur fram við síðari innrennsli.
	4. stig	Hætta meðferð fyrir fullt og allt og meðhöndla einkenni.
Eiturverkun á taugar (að undanskildu ICANS)	2. stig	- Fresta gjöf þar til einkenni hafa gengið til baka að 1. stigi eða ná upphafsgildi aftur. - Þegar meðferð er hafin að nýju skal skoða töflu 6.
	3. stig	- Fresta gjöf þar til 1. stigi er náð eða upphafsgildi. - Þegar meðferð er hafin að nýju skal skoða töflu 6.
	4. stig	- Íhugið að hætta meðferð fyrir fullt og allt. - Ef meðferð er ekki hætt fyrir fullt og allt, skal fresta gjöf með síðari meðferðarskömmum þar til 1. stigi er náð eða upphafsgildi og skoða töflu 6 þegar meðferð er hafin að nýju.
Sýkingar	3. stig	- Fresta gjöf hjá sjúklingum með virka sýkingu þar til sýkingin batnar að 1. stigi eða lægra. - Þegar meðferð er hafin að nýju skal skoða töflu 6.
	4. stig	Íhugið að hætta meðferð fyrir fullt og allt. Ef meðferð er ekki hætt fyrir fullt og allt, skal fresta gjöf með síðari meðferðarskömmum þar til 1. stigi er náð eða upphafsgildum og skoða töflu 6 áður en skammtar eru gefnir að nýju.
Aðrar aukaverkanir en á blóð	3. stig	- Fresta gjöf að 1. stigi eða upphafsgildi. - Þegar meðferð er hafin að nýju skal skoða töflu 6.
	4. stig	- Íhugið að hætta meðferð fyrir fullt og allt. - Ef meðferð er ekki hætt fyrir fullt og allt, skal fresta gjöf með síðari meðferðarskömmum þar til 1. stigi er náð eða upphafsgildum og skoða töflu 6 áður en skammtar eru gefnir að nýju.

Aukaverkun	Stig	Ráðleggingar
Aukaverkanir á blóð	Blóðflagnafjöldi minni en 50.000/mcl með blæðingu EÐA minni en 25.000/mcl	- Fresta gjöf þar til gildið er 25.000/mcl eða hærra og engin merki eru um blæðingu. - Þegar meðferð er hafin að nýju skal skoða töflu 6.
	Heildar daufkyrningafjöldi minni en $1,0 \times 10^9/l$ með 2. stigs sýkingu eða af hærra stigi EÐA minna en $0,5 \times 10^9/l$	- Fresta gjöf þar til $0,5 \times 10^9/l$ eða hærra og sýking hjaðnar að 1. stigi eða minna. - Þegar meðferð er hafin að nýju skal skoða töflu 6.
	Daufkyrningafæð með hita	- Fresta gjöf þar til daufkyrningafjöldi er meiri en $1,0 \times 10^9/l$ og hitinn hefur hjaðnað. - Þegar meðferð er hafin að nýju skal skoða töflu 6.

Skammtabreytingar samkvæmt aukaverkunum

Nauðsynlegt getur reynst að fresta skömmtum til að veita meðferð við eiturvekunum sem tengjast LYNOZYFIC (sjá kafla 4.4). Sjá töflur 3, 4 og 5 um meðferð aukaverkana. Ráðleggingar um hvernig á að hefja meðferð með LYNOZYFIC aftur eftir aukaverkun gengur til baka eru taldar upp í töflu 6.

Þegar meðferð er hafin að nýju skal gefa skammta að minnsta kosti 5 dögum frá fyrri skammti. Endurtaka má smástækkandi meðferðarskammta byggt á klínísku mati. Skammtar skulu ekki vera stærri en þeir sem ráðlagðir eru í töflu 2. Gefið forgjafarlyf samkvæmt töflu 1. Ef gefinn skammtur þolist eftir að meðferð er hafin að nýju, skal halda áfram með næsta skammt á ráðlagðri skammtaáætlun samkvæmt töflu 2.

Tafla 6: Ráðleggingar um hvernig á að hefja meðferð með LYNOZYFIC aftur eftir aukaverkun gengur til baka

Síðasti skammtur gefinn	Aukaverkun og stig	Skammtur til að hefja meðferð að nýju við næsta áætlaða skammt ^a	Viðbótarupplýsingar varðandi hvernig á að hefja meðferð að nýju ^b
5 mg	1. stig: Boðefnafar og ICANS	Ef ≤ 14 dagar eru liðnir frá síðasta skammti, skal gefa 25 mg Ef > 14 dagar eru frá síðasta skammti, skal aftur hefja frá 5 mg	Gefið á sama innrennslishraða og við fyrri skammt.
	2. stig: Boðefnafar, innrennslitengd viðbrögð eða ICANS	Ef ≤ 14 dagar eru liðnir frá síðasta skammti skal gefa 25 mg Ef > 14 dagar eru frá síðasta skammti, skal aftur hefja smástækkandi skammt frá 5 mg	- Ef boðefnafar eða innrennslitengd viðbrögð hafa áður komið fram, skal íhuga minnkun á innrennslishraða að allt að 50% (ekki meira en 6 klst. samtals) þegar meðferð er hafin að nýju. - Ef boðefnafar eða ICANS hafa áður komið fram, skal fylgjast með í 24 klst
	3. stig: Boðefnafar, innrennslitengd viðbrögð eða ICANS	Gefið 2,5 mg	Ef boðefnafar eða innrennslitengd viðbrögð hafa áður komið fram, skal minnka innrennslishraða að allt að 50% (ekki meira en 6 klst. samtals) þegar meðferð er hafin að nýju. Auka skal hraða síðari innrennsla ef fyrri þolist.

Síðasti skammtur gefinn	Aukaverkun og stig	Skammtur til að hefja meðferð að nýju við næsta áætlaða skammt ^a	Viðbótarupplýsingar varðandi hvernig á að hefja meðferð að nýju ^b
			Ef boðefnafár eða ICANS hafa áður komið fram, skal leggja sjúkling inn á sjúkrahús í 24 klst
	Endurkomið 3. stigs einkenni: Boðefnafár, innrennslistengd viðbrögð eða ICANS	Hætta skal meðferð fyrir fullt og allt	Á ekki við
	4. stig: Boðefnafár, innrennslistengd viðbrögð eða ICANS		
	ASAT/ALAT > 5× ULN í tengslum við boðefnafár af 2. stigi eða lægra	Transamínasagildi sem stefnir í átt að upphafsgildi innan 7 daga frá því að hækkun koma fram, gefið 25 mg Transamínasagildi sem stefnir ekki í átt að upphafsgildi innan 7 daga frá því að hækkun kom fram, gefa 2,5 mg	Fyrir 2. stigs boðefnafár skal íhuga að minnka innrennslishraðann um allt að 50% (ekki meira en 6 klst. samtals) þegar meðferð er hafin að nýju.
	Allar aðrar aukaverkanir í töflu 5	Ef ≤14 dagar eru liðnir frá síðasta skammti, skal gefa 25 mg Ef >14 dagar eru frá síðasta skammti, skal aftur hefja smástækkandi skammt frá 5 mg	Gefið með sama innrennslishraða og við fyrri skammt
25 mg	1. stig: Boðefnafár og ICANS	Ef ≤14 dagar eru liðnir frá síðasta skammti, skal gefa 200 mg	Gefið á sama innrennslis hraða og fyrri skammt
		Ef >14 og ≤28 dagar eru frá síðasta skammti, skal aftur hefja smástækkandi skammt frá 25 mg	
		Ef >28 dagar eru frá síðasta skammti, skal aftur hefja smástækkandi skammt frá 5 mg	
	2. stig: Boðefnafár, innrennslistengd viðbrögð eða ICANS	Ef ≤14 dagar eru liðnir frá síðasta skammti, skal gefa 200 mg	- Ef boðefnafár eða innrennslistengd viðbrögð hafa áður komið fram, skal íhuga minnkun á innrennslishraða að allt að 50% (ekki meira en 6 klst. samtals) þegar meðferð er hafin að nýju. - Ef boðefnafár eða ICANS hafa áður komið fram, skal fylgjast með sjúklingi í 24 klst.
		Ef >14 og ≤28 dagar eru frá síðasta skammti, skal aftur hefja smástækkandi skammt frá 25 mg	
		Ef >28 dagar eru frá síðasta skammti, skal aftur hefja smástækkandi skammt frá 5 mg	
	3. stig: Boðefnafár, innrennslistengd viðbrögð eða ICANS	Gefið 5 mg	- Ef boðefnafár eða innrennslistengd viðbrögð hafa áður komið fram, skal minnka innrennslishraða að allt að 50% (ekki meira en 6 klst. samtals) þegar meðferð er hafin að nýju. - Ef boðefnafár eða ICANS hafa áður komið fram, skal leggja

Síðasti skammtur gefinn	Aukaverkun og stig	Skammtur til að hefja meðferð að nýju við næsta áætlaða skammt ^a	Viðbótarupplýsingar varðandi hvernig á að hefja meðferð að nýju ^b
			sjúkling inn á sjúkrahús í 24 klst.
	Endurkomið 3. stigs einkenni: Boðefnafár, innrennslistengd viðbrögð eða ICANS	Hætta skal meðferð fyrir fullt og allt	Á ekki við
	4. stig: Boðefnafár, innrennslistengd viðbrögð eða ICANS		
	ASAT/ALAT >5× ULN í tengslum við boðefnafár af 2. stigi eða lægra	Transamínasagildi sem stefnir í átt að upphafsgildi innan 7 daga frá því að hækkun koma fram, gefið 200 mg	Fyrir 2. stigs boðefnafár skal íhuga að minnka innrennslishraðann um allt að 50% (ekki meira en 6 klst. samtals) þegar meðferð er hafin að nýju.
		Transamínasagildi sem stefnir ekki í átt að upphafsgildi innan 7 daga frá því að hækkun koma fram, hefja að nýju smástækkandi skammt frá 5 mg	
	Allar aðrar aukaverkanir í töflu 5	Ef ≤14 dagar eru liðnir frá síðasta skammti, skal gefa 200 mg	Gefið með sama innrennslishraða og við fyrri skammt
		Ef >14 og ≤28 dagar eru frá síðasta skammti, skal aftur hefja smáhækkandi skammt frá 25 mg	
		Ef >28 dagar eru frá síðasta skammti, skal aftur hefja smáhækkandi skammt frá 5 mg	
200 mg	1. stig: Boðnafár eða ICANS	Ef ≤49 dagar eru liðnir frá síðasta skammti, skal gefa 200 mg	Gefið á sama innrennslis hraða og fyrri skammt
		Ef >49 dagar eru frá síðasta skammti, skal aftur hefja smástækkandi skammt frá 5 mg	
	2. stig: Boðefnafár, innrennslistengd viðbrögð eða ICANS	Ef ≤49 dagar eru liðnir frá síðasta skammti, skal gefa 200 mg	- Ef boðefnafár eða innrennslistengd viðbrögð hafa áður komið fram, skal íhuga minnkun á innrennslishraða að allt að 50% (ekki meira en 6 klst. samtals) þegar meðferð er hafin að nýju. - Ef boðefnafár eða ICANS hafa áður komið fram, skal fylgjast með sjúklingi í 24 klst
		Ef >49 dagar eru frá síðasta skammti, skal aftur hefja smástækkandi skammt frá 5 mg	
	3. stig: Boðefnafár, innrennslistengd viðbrögð eða ICANS	Ef ≤49 dagar eru liðnir frá síðasta skammti, skal gefa 25 mg	- Ef boðefnafár eða innrennslistengd viðbrögð hafa áður komið fram, skal minnka innrennslishraða að allt að 50% (ekki meira en 6 klst. samtals) þegar meðferð er hafin að nýju. - Ef boðefnafár eða ICANS hafa áður komið fram, skal leggja sjúkling inn á sjúkrahús í 24 klst.
		Ef >49 dagar eru frá síðasta skammti, skal aftur hefja smástækkandi skammt frá 5 mg	

Síðasti skammtur gefinn	Aukaverkun og stig	Skammtur til að hefja meðferð að nýju við næsta áætlaða skammt ^a	Viðbótarupplýsingar varðandi hvernig á að hefja meðferð að nýju ^b
	Endurkomið 3. stigs einkenni: Boðefnafár, innrennslistengd viðbrögð eða ICANS	Hætta skal meðferð fyrir fullt og allt	Á ekki við
	4. stig: Boðefnafár, innrennslistengd viðbrögð eða ICANS		
	ASAT/ALAT >5× ULN í tengslum við boðefnafár af 2. stigi eða lægra	Transamínasagildi sem stefnir í átt að upphafsgildi innan 7 daga, gefa skal 200 mg	Fyrir 2. stigs boðefnafár skal íhuga að minnka innrennslisþröðun um allt að 50% (ekki meira en 6 klst. samtals) þegar meðferð er hafin að nýju.
		Transamínasagildi sem stefnir ekki í átt að upphafsgildi eftir 7 daga og ef það hafa liðið ≤49 dagar frá síðasta skammti, gefa skal 25 mg	
		Transamínasagildi sem stefnir ekki í átt að upphafsgildi eftir 7 daga og ef það hafa liðið >49 dagar frá síðasta skammti, skal aftur hefja smáhækkandi skammt frá 5 mg	
	Allar aðrar aukaverkanir í töflu 5	Ef ≤49 dagar eru liðnir frá síðasta skammti, skal gefa 200 mg	Gefið með sama innrennslisþröðun og við fyrri skammt
		Ef >49 dagar eru frá síðasta skammti, skal aftur hefja smáhækkandi skammt frá 5 mg	

^a Þegar meðferð er hafin að nýju, skal gefa skammta að minnsta kosti 5 dögum frá fyrri skammti.

^b Ef innrennslisþröðun var minnkað og meðferðarskammturinn þoldist, er hægt að auka innrennslisþröðun smám saman samkvæmt klínísku mati við síðari innrennsli (lágmarks tímalengd er 30 mínútur).

Gleymdir skammtar

Ef skammtur gleymist af ástæðu sem ekki er að finna í töflum 3, 4 og 5, skal gefa skammtinn eins fljótt og auðið er samkvæmt töflu 7.

Tafla 7: Ráðleggingar um hvernig á að hefja meðferð með LYNOZYFIC aftur eftir að skammtur gleymist

Síðasti skammtur gefinn	Tími frá síðasta gefna skammti ^a	Aðgerð fyrir næsta skammt.
5 mg	≤14 dagar	Gefið 25 mg
	>14 dagar	Hefja skal aftur smástækkandi skammt frá 5 mg
25 mg	≤14 dagar	Gefið 200 mg
	>14 dagar og ≤28 dagar	Hefja skal aftur smástækkandi skammt frá 25 mg
	>28 dagar	Hefja skal aftur smástækkandi skammt frá 5 mg
200 mg	≤49 dagar	Gefið 200 mg
	>49 dagar	Hefja skal aftur smástækkandi skammt frá 5 mg
ATHUGIÐ: Gefið forgjafarlyf samkvæmt töflu 1.		

Síðasti skammtur gefinn	Tími frá síðasta gefna skammti ^a	Aðgerð fyrir næsta skammt.
^a	Íhuga ávinning-áhættu af því að hefja LYNOZYFIC að nýju hjá sjúklingum sem þurfa á meira en 30 daga frestun skammta að halda.	

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Skammtaaðlögun er ekki ráðlögð hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Skammtaaðlögun er ekki ráðlögð fyrir sjúklinga með væga ($\text{CrCL} \geq 60$ til < 90 ml/mín.), miðlungsmikla ($\text{CrCL} \geq 30$ til < 60 ml/mín.), eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi ($\text{CrCL} \geq 15$ til < 30 ml/mín.) (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Skammtaaðlögun er ekki ráðlögð fyrir sjúklinga með væga skerðingu á lifrastarfsemi (heildarbilirúbín $> \text{ULN}$ til $1,5 \times \text{ULN}$ eða ASAT $> \text{ULN}$). LYNOZYFIC hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með miðlungsmikla (heildarbilirúbín $> 1,5$ til $3 \times \text{ULN}$, öll ASAT-gildi) eða alvarlega (heildarbilirúbín > 3 til $10 \times \text{ULN}$, öll ASAT-gildi) skerðingu á lifrastarfsemi. Ekki er hægt að ráðleggja skammtaaðlögun hjá sjúklingum með miðlungsmikla til alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Notkun LYNOZYFIC á ekki við hjá börnum við ábendingunni mergæxli.

Lyfjagjöf

LYNOZYFIC er eingöngu til notkunar í bláæð.

LYNOZYFIC á að gefa sem innrennsli í bláæð í gegnum sérstaka innrennsslöngu. Mælt er með því að nota 0,2-míkrón eða 5-míkrón pólýetersúlfón (PES) síu (sjá kafla 6.6).

- Fyrsti smástækkandi skammturinn, annar smástækkandi skammturinn og fyrsti meðferðarskammturinn af LYNOZYFIC eru gefnir sem 4 klst. innrennsli. Ef fyrsti meðferðarskammturinn af LYNOZYFIC þolist má stytta innrennslistímann í 1 klukkustund fyrir næsta heila meðferðarskammt og síðan í 30 mínútur fyrir alla heila meðferðarskammta þar á eftir.
- Sjá töflu 6 fyrir ráðleggingar um innrennsli þegar byrjað er aftur eftir aukaverkun.
- Ekki má gefa LYNOZYFIC með inndælingu eða hleðsluskammti (bolus) í bláæð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Boðefnafár (CRS)

Tilkynnt hefur verið um tilvik boðefnafárs hjá sjúklingum sem fá línvóseltamab (sjá kafla 4.8). Boðefnafár er ástand sem getur verið alvarlegt eða lífshættulegt.

Klínísk teikn og einkenni boðefnafárs geta falið í sér, en takmarkast ekki við, hita, kuldahroll, súrefnisskort, hraðslátt og blóðþrýstingslækkun.

Gefið forgjafarlyf (sjá töflu 1) og hefjið meðferð í samræmi við smástækkandi skömmtun fyrir LYNOZYFIC (sjá töflu 2) til að draga úr hættu á boðefnafári.

Fylgist skal með öllum sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna boðefnafárs meðan á innrennsli stendur og eftir að því er lokið. Öllum sjúklingum skal ráðlagt að leita tafarlaust læknishjálpar ef teikn eða einkenni boðefnafárs koma fram.

Fyrir fyrsta smástækkandi meðferðarskammt af LYNOZYFIC skal öllum sjúklingum ráðlagt að vera með umönnunaraðila til reiðu og halda sig nærri viðeigandi meðferðarstöð í 24 klukkustundir frá lokum innrennslis.

Fyrir annan smástækkandi meðferðarskammtinn og fyrir alla seinni skammta skal ráðleggja sjúklingum að vera með umönnunaraðila til reiðu og halda sig nærri viðeigandi meðferðarstöð í 24 klukkustundir frá lokum innrennslis.

- Fyrir annan smástækkandi meðferðarskammt af LYNOZYFIC ef sjúklingur fær boðefnafár með fyrsta smástækkandi skammti
- Fyrir alla síðari skammta ef sjúklingur fékk 2. stigs boðefnafárs með fyrri skammti.

Sjúklingar sem fá fyrstu 3. stigs aukaverkun tengdri boðefnafári á hvaða tímapunkti sem er skulu vera lagður inn á sjúkrahús í 24 klukkutíma eftir næsta skammt.

Við fyrstu teikn um boðefnafár skulu sjúklingar umsvifalaust metnir með tilliti til innlagnar á sjúkrahús, þeim veitt umönnun samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum og stuðningsmeðferð. Gjöf LYNOZYFIC skal frestað þar til einkenni boðefnafárs hafa gengið til baka eða LYNOZYFIC meðferð skal hætt fyrir fullt og allt á grundvelli alvarleika einkenna (sjá töflu 3).

Innrennslistengd viðbrögð

Það getur verið ómögulegt að greina innrennslistengd viðbrögð frá einkennum boðefnafárs. Fyrir innrennslistengd viðbrögð, skal stöðva innrennsli, minnka innrennslishraða eða hætta meðferð með LYNOZYFIC fyrir fullt og allt í samræmi við alvarleika viðbragða (sjá töflu 5).

Heilkenni eiturvekana á taugar sem tengist verkfrumum ónæmiskerfisins (ICANS)

Tilkynnt hefur verið um tilvik ICANS hjá sjúklingum sem fá línvóseltamab (sjá kafla 4.8).

Klínísk teikn og einkenni ICANS geta meðal annars verið málstol, heilabjúgur, ringlun, minnkuð meðvitund, vistarfirring, heilakvilli og flog.

Fylgjast skal með öllum sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna um ICANS meðan á meðferð stendur.

Fyrir fyrsta smástækkandi meðferðarskammt af LYNOZYFIC skal öllum sjúklingum ráðlagt að vera með umönnunaraðila til reiðu og halda sig nærri viðeigandi meðferðarstöð í 24 klukkustundir frá lokum innrennslis.

Fyrir annan smástækkandi meðferðarskammtinn og fyrir alla seinni skammta skal ráðleggja sjúklingum að vera með umönnunaraðila til reiðu og halda sig nærri viðeigandi meðferðarstöð í 24 klukkustundir frá lokum innrennslis.

- Fyrir annan smástækkandi meðferðarskammtinn af LYNOZYFIC ef sjúklingur fær ICANS með fyrsta smástækkandi skammti
- Fyrir alla síðari skammta ef sjúklingur fékk 2. stigs ICANS með fyrri skammti.

Sjúklingar sem fengu fyrstu 3. stigs aukaverkun tengdri ICANS á hvaða tímapunkti sem er skulu vera lagðir inn á sjúkrahús í 24 klukkutíma eftir næsta skammt.

Við fyrstu teikn um ICANS skulu sjúklingar umsvifalaust metnir; stuðningsmeðferð skal veitt og íhuga frekari meðferð samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum. Gjöf LYNOZYFIC skal frestað þar til ICANS hefur gengið til baka og næsta skammti skal breytt eða LYNOZYFIC meðferð skal hætt fyrir fullt og allt í samræmi við alvarleika (sjá töflu 4). Sjúklingum skal ráðlagt að leita tafarlaust læknishjálpar ef teikn eða einkenni ICANS koma fram.

Vegna möguleika á ICANS eru sjúklingar sem fá LYNOZYFIC í hættu að verða ringlaðir og fá skerta meðvitund. Ráðleggja skal sjúklingum að forðast að aka eða nota þungar eða hugsanlega hættulegar vélar í 24 klukkustundir eftir hvern smástækkandi meðferðarskammt og ef nýjar aukaverkanir á taugar koma fram, þar til einkennin hafa gengið til baka (sjá kafla 4.7).

Sýkingar

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar, lífshættulegar eða bannvænar sýkingar hjá sjúklingum sem fá línvóseltamab. Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) hefur einnig komið fram meðan á meðferð með LYNOZYFIC stendur (sjá kafla 4.8).

Ekki skal hefja meðferð hjá sjúklingum með virkar sýkingar. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna sýkingar fyrir meðferð og meðan á meðferð með LYNOZYFIC stendur og meðhöndla eftir því sem við á. Mælt er með fyrirbyggjandi meðferð samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum heilbrigðisstofnana gegn lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jirovecii* og gegn herpes simplex og zoster veirum fyrir alla sjúklinga. Veita skal fyrirbyggjandi meðferð með örverueyðandi- og veirulyfjum, þar með talið fyrirbyggjandi meðferð gegn stórfrumuveirusýkingum, samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum heilbrigðisstofnana. Öllum sjúklingum skal veitt bólusetning gegn árstíðabundinni influensu, COVID-19, flensublóðfíkli (*Haemophilus influenza*) og lungnahnettlu (pneumókokkum) í samræmi við leiðbeiningar viðeigandi stofnunar.

LYNOZYFIC gjöf skal frestað og íhuga skal að hætta gjöf með LYNOZYFIC fyrir fullt og allt á grundvelli alvarleika sýkingarinnar (sjá töflu 5).

Gammaglóbúlínlækkun

Greint hefur verið frá gammaglóbúlínlækkun hjá sjúklingum sem fá línvóseltamab (sjá kafla 4.8).

Fylgjast á með þéttni ónæmisglóbúlíns (Ig) fyrir og meðan á meðferð stendur. Íhuga má meðferð með immúnóglóbúlíni undir húð eða í bláæð ef IgG gildi falla niður fyrir 400 mg/dl og meðhöndla sjúklinga í samræmi við leiðbeiningar viðkomandi stofnunar, þ.m.t. gera varúðarráðstafanir gegn sýkingum og gefa fyrirbyggjandi örverueyðandi lyf.

Daufkyrningafæð

Greint hefur verið frá tilfellum af daufkyrningafæð og daufkyrningafæð með hita hjá sjúklingum sem fá línvóseltamab (sjá kafla 4.8). Gera skal heildar blóðkornatalningu við upphaf og reglulega meðan á meðferð stendur og veita stuðningsmeðferð samkvæmt staðbundnum-leiðbeiningum. Fylgjast skal með teiknum um sýkingar hjá sjúklingum með daufkyrningafæð. LYNOZYFIC skal frestað í samræmi við alvarleika (sjá töflu 5).

Bóluefni

Notkun LYNOZYFIC getur dregið úr ónæmissvörun bóluefna.

Öryggi bólusetningar með lifandi veirubóluefni meðan á meðferð með LYNOZYFIC stendur eða eftir að henni er lokið hefur ekki verið rannsakað. Bólusetning með lifandi veirubóluefni skal aðeins gefa að minnsta kosti 4 vikum áður en meðferð hefst eða eftir að ónæmisbati á sér stað í kjölfar meðferðar.

Sjúklingakort

Læknirinn sem ávísar lyfinu verður að ræða áhættuna af LYNOZYFIC meðferð við sjúklinginn. Sjúklingum skal fengið sjúklingakortið, þeim skal leiðbeint að hafa það alltaf á sér og sýna öllum heilbrigðisstarfsmönnum. Sjúklingakortið lýsir algengum teiknum og einkennum boðfnafárs og ICANS og veitir leiðbeiningar um hvenær sjúklingur skal tafarlaust að leita læknishjálp, veitir leiðbeiningar um eftirfylgni og tengiliðaupplýsingar læknis sem ávísar lyfinu.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur pólýsorbat 80 sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum með LYNOZYFIC.

Tímabundin hækkun frumuboðfna (cýtókína) getur hamlað virkni CYP450-ensíma. Gert er ráð fyrir að mesta hætta á milliverkunum við önnur lyf er við gjöf smástækkandi skammta og við fyrsta heila 200 mg skammtinn hjá sjúklingum sem fá samhliða CYP450 hvarfefni. Fylgjast skal með eiturverkunum eða styrk lyfja sem eru CYP-hvarfefni þar sem lágmarksbreytingar á styrk geta leitt til alvarlegra aukaverkana (t.d. sýklósporín, fenýtóín, sirólimus og warfarín).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðir/getnaðarvarnir

Ganga á úr skugga um að þungun sé ekki til staðar hjá konum sem geta orðið þungaðar áður en meðferð með LYNOZYFIC er hafin.

Konur (sjúklingar) sem geta orðið þungaðar eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með LYNOZYFIC stendur og í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðasta skammt.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun LYNOZYFIC á meðgöngu. Engar dýrarannsóknir á eiturverkunum á æxlun eða þroska hafa verið gerðar með línvóseltamabi. Línvóseltamab veldur virkjun T-frumna og losun frumuboðfna; ónæmisvirkjun getur komið í veg fyrir áframhaldandi meðgöngu. Ónæmisglóbúlín G úr mönnum (IgG) fer yfir fylgju; því getur línvóseltamab borist frá móður til fósturs. LYNOZYFIC er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir. Með tilliti til þessa verkunarháttar getur LYNOZYFIC valdið fósturskaða, þar með talið B-frumu og plasmafrumu eitilfrumnafæð, þegar það er gefið þunguðum konum.

Brjóstagjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um hvort línvóseltamab skilst út í brjóstamjólki eða áhrif þess á barn á brjósti eða mjólkurframleiðslu. Þekkt er að IgG úr mönnum seytist í brjóstamjólki. Hætta skal brjóstagjöf meðan á meðferð með LYNOZYFIC stendur og í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðasta skammt vegna hugsanlegrar hættu á alvarlegum aukaverkunum hjá barni á brjósti.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif línvóseltamabs á frjósemi manna (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

LYNOZYFIC hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Vegna möguleika á ICANS eru sjúklingar sem fá LYNZYFIC er hætta á ringlun og skertri meðvitund (sjá kafla 4.4). Sjúklingum á að gefa fyrirmæli um að forðast akstur og notkun vinnuvéla eða hugsanlega hættulegra véla í 24 klukkustundir eftir hvern smástækkandi meðferðarskammt og ef ný einkenni frá taugum koma fram, þar til einkennin hafa gengið til baka.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar voru stoðkerfisverkur (52%), boðefnafár (46%), dauðkyrningafæð (43%), hósti (42%), niðurgangur (39%), blóðleysi (38%), þreyta (36%), lungnabólga (32%) og sýkingar í efri öndunarvegi (30%).

Alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá 75% sjúklinga sem fengu LYNZYFIC. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru boðefnafár (27%), lungnabólga (13%), COVID-19 (7%) og bráður nýrnaskaði (5%).

Meðferð með LYNZYFIC var hætt fyrir fullt og allt vegna aukaverkana hjá 19% sjúklinga. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að meðferð var hætt voru COVID-19 lungnabólga (1,7%), *Pneumocystis jirovecii* lungnabólga (1,7%) og *Pseudomonas* sýklasótt (1,7%).

Tafla með aukaverkunum

Öryggisþýðið sem lýst er inniheldur 117 sjúklinga með endurkomið eða þrálátt mergæxli sem fengu LYNZYFIC í ráðlögðum smástækkandi meðferðarskömmtum og heilum meðferðarskömmtum (sjá kafla 5.1). Nema annað sé tekið fram er tíðni aukaverkana í töflu 8 byggð á tíðni aukaverkana af öllum orsökum sem greindist hjá 117 sjúklingum sem voru útsettir fyrir línvóseltamabi yfir 53 vikur að miðgildi (á bilinu 1 til 167) í klínísku rannsókninni.

Aukaverkanir sem komu fram í klínísku rannsókninni eru taldar upp hér samkvæmt MedDRA-líffæraflokkum og tíðni: Tíðni aukaverkana eru flokkaðar sem: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 8: Aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum með mergæxli sem fengu meðferð með LYNZYFIC

MedDRA-líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðniflokkar (Öll stig)	Öll stig (%)	3. eða 4. stig (%)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Lungnabólga ^a	Mjög algengar	32	21
	COVID 19	Mjög algengar	17	7
	Sýking í efri öndunarvegi ^b	Mjög algengar	30	2,6
	Þvagfærasýking ^c	Mjög algengar	19	8
	Sýklasótt ^d	Algengar	8	3,4
	Stórfrumuveirusýking ^e	Algengar	4,2	2,6

MedDRA-líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðniflokkar (Öll stig)	Öll stig (%)	3. eða 4. stig (%)
	Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga	Sjaldgæfar	0,9	0
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð	Mjög algengar	43	42
	Blóðflagnafæð	Mjög algengar	20	15
	Blóðleysi	Mjög algengar	38	31
	Eitilfrumnafæð	Mjög algengar	12	11
	Daufkyrningafæð með hita	Algengar	7	7
Ónæmiskerfi	Boðefnafár	Mjög algengar	46	0,9
	Gammaglóbúlínlækkun	Mjög algengar	16	0,9
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst	Mjög algengar	15	0,9
	Þvagsýrudreyri	Mjög algengar	10	1,7
	Blóðfosfatlækkun	Mjög algengar	14	0,9
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Mjög algengar	13	0
Taugakerfi	Heilakvilli (án ICANS) ^f	Mjög algengar	16	3,4
	Stoðkerfisverkur	Mjög algengar	52	3,4
	Verkur ^g	Mjög algengar	22	1,7
	Skert hreyfifærni ^h	Mjög algengar	18	1,7
	Höfuðverkur ⁱ	Mjög algengar	23	0,9
	ICANS ^j	Algengar	8	2,6
Æðar	Háþrýstingur	Mjög algengar	10	4,3
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti	Mjög algengar	42	0
	Mæði	Mjög algengar	23	0,9
	Nefstífla	Mjög algengar	18	0
Meltingarfæri	Niðurgangur	Mjög algengar	39	1,7
	Hægðatregða	Mjög algengar	18	0
	Ógleði	Mjög algengar	23	0
	Uppköst	Mjög algengar	20	0
Húð og undirhúð	Útbrot ^k	Mjög algengar	19	2,6
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Bjúgur ^l	Mjög algengar	21	0,9
	Hiti	Mjög algengar	17	0
	Þreyta ^m	Mjög algengar	36	0
	Kuldahrollur	Mjög algengar	10	0
Rannsóknarniðurs tölur	Hækkuð gildi kreatínins í blóði	Mjög algengar	12	0
	Þyngdartap	Mjög algengar	10	0
	Hækkun transamínasa	Algengar	9,4	2,6
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Innrennslistengd viðbrögð ⁿ	Algengar	9	1,7

MedDRA-líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðniflokkar (Öll stig)	Öll stig (%)	3. eða 4. stig (%)
a	Lungnabólga nær yfir óhefðbundna lungnabólgu, COVID-19 lungnabólgu, blóðfíkilssýkingu, inflúensu, metapneumóvírus sýkingu, lungnabólgu af völdum <i>Pneumocystis jirovecii</i> , lungnabólgu, lungnabólgu af völdum stórfrumuveiru, lungnabólga af völdum sveppa, inflúensu lungnabólga og lungnabólga af völdum veiru.			
b	Sýking í efri öndunarvegi nær yfir bráða skútábólgu, berkjubólgu, nefkoksbólgu, kokkbólgu, sýkingar í öndunarvegi, nefslímubólgu, nasaveirusýkingu, skútaberkjubólgu, skútábólgu, sýkingu í efri öndunarvegi og veirusýkingu í efri öndunarvegi.			
c	Þvagfærasýking nær yfir blöðrubólgu, Escherichia þvagfærasýkingu, Klebsiella þvagfærasýkingu, þvagfærasýkingu, þvagfærasýkingu af völdum bakteria og þvagfærasýkingu af völdum iðrakeðjuhnetla og þvagfærasýkingu af völdum stafýlókokka.			
d	Sýklasótt nær yfir sýklasótt, sýklasóttarlost, Pseudomonas sýklasótt, keðjuhnettusýklasótt, Escherichia sýklasótt og blóðfíkilssýklasótt.			
e	Stórfrumuveirusýking nær yfir endurvirkjun stórfrumuveirusýkingar, stórfrumuveirusýkingu og stórfrumuveirusýkingu í blóði en ekki lungnabólgu af völdum stórfrumuveiru.			
f	Heilakvilli nær yfir æsing, minnisleysi, málstol, vitsmunaröskun, ringlun, óráð, skerta meðvitund, heilakvilla, minnisskerðingu, vitsmunaröskun, skapbreytingar, svefndruna, eitrunarheilakvilla en ekki yfir ICANS.			
g	Verkur felur í sér eyrnaverk, verk í síðu, verk í nára, verk í munnskoki, verk og tannpínu.			
h	Skert hreyfifærni nær yfir tormæli, raddtruflun, truflun á göngulagi, vöðvakrampa, vöðvaslappleika og skjálfta.			
i	Höfuðverkur nær yfir höfuðverk og mígreni.			
j	ICANS nær yfir aukaverkanir flokkaðar sem ICANS sem tilkynntar voru með hugtökunum ICANS, skerta meðvitund, heilakvilla og eitrunarheilakvilla.			
k	Útbrot nær yfir þrymlabólulíka húðbólgu, snertihúðbólgu, lyfjaútbrot, hörundsroða, útbrot, regnbogaróða, dröfnuörðuútbrot, kláðaútbrot og stöðuhúðbólgu.			
l	Bjúgur nær yfir andlitsbjúg, varabjúg, staðbundinn bjúg, bjúg og útvefjabjúg.			
m	Þreyta nær yfir þreytu, svefnhöfði og lasleika.			
n	Innrennslistengd viðbrögð sem tengjast gjöf immúnóglóbúlíns í bláæð eru ekki innifalin.			

Lýsing á völdum aukaverkunum

Boðefnafár

Boðefnafár kom fram hjá 46% sjúklinga sem fengu LYNOZYFIC í ráðlögðum skömmtum, 1. stigs boðefnafár kom fram hjá 35% sjúklinga, 2. stigs hjá 10% og 3. stigs hjá 0,9%. Þrjátíu og átta prósent sjúklinga voru með boðefnafár eftir fyrsta smástækkandi meðferðarskammtinn; 8% allra sjúklinga fengu fyrsta tilvik boðefnafárs eftir seinni skammtinn. Sautján prósent sjúklinga sem fengu annan smástækkandi meðferðarskammtinn fengu boðefnafár eftir meðferðarskammt 2, 10% sjúklinga sem fengu fyrsta heila meðferðarskammtinn fengu boðefnafár eftir fyrsta 200 mg heila meðferðarskammtinn af LYNOZYFIC og 3,6% sjúklinga sem fengu annan heila meðferðarskammtinn fengu boðefnafár eftir annan heila meðferðarskammtinn. Greint var frá 3. stigs tilvikinu af boðefnafári eftir fyrsta smástækkandi meðferðarskammtinn. Níu sjúklingar fengu 2. stigs boðefnafár eftir að hafa fengið annað hvort fyrsta smástækkandi meðferðarskammtinn eða annan smástækkandi meðferðarskammtinn og þrír sjúklingar fengu 2. stigs boðefnafár með skammti eftir annan smástækkandi meðferðarskammtinn. Endurkomið boðefnafár kom fram hjá 20% sjúklinga. Boðefnafár gekk til baka hjá öllum sjúklingum þar sem miðgildi tíma þar til boðefnafár hófst frá lokum innrennslis var 11 (bil: -1,1 til 184) klst. frá síðasta skammti og miðgildi tímalengdar var 16 (bil: 1 til 96) klukkustundir.

Klínísk teikn og einkenni boðefnafárs eru meðal annars hiti, kuldahrollur, súrefnisskortur, hraðtaktur og lágbrystingur.

Í klínísku rannsókninni fengu 19% sjúklinga tocilizúmab og 11% fengu barkstera sem meðferð við boðefnafári.

Innrennslistengd viðbrögð

Það getur verið ómögulegt að greina innrennslistengd viðbrögð frá einkennum boðefnafárs. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ráðlögum smástækkandi skammti og lyfjaforgjöf, var hlutfall innrennslistengdra viðbragða 9%, þar á meðal voru 4,3% 2. stigs innrennslistengd viðbrögð og 1,7% 3. stigs innrennslistengd viðbrögð. Ef grunur leikur á að um innrennslistengd viðbrögð sé að ræða skal veita sjúklingum meðferð í samræmi við ráðleggingar í töflu 5.

Heilkenni eiturvekana á taugar sem tengist verkfrumum ónæmiskerfisins (ICANS)

ICANS kom fram hjá 8% sjúklinga sem fengu LYNOZYFIC samkvæmt ráðlagðri skammtaáætlun, þar með talin 3. stigs tilvik hjá 2,6% sjúklinga. Flestir sjúklingar fundu fyrir ICANS eftir fyrsta smástækkandi meðferðarskammtinn (5%). 1,8% sjúklinga fengu fyrst ICANS eftir annan smástækkandi meðferðarskammtinn og 0,9% sjúklinga fengu fyrsta tilvik ICANS eftir síðari tíma heilan meðferðarskammt af LYNOZYFIC. Endurkomið ICANS kom fram hjá 0,9% sjúklinga. Einkenni ICANS gengu til baka hjá öllum sjúklingum nema einum sem dró samþykki sitt fyrir eftirfylgni til baka. Miðgildi tíma fram að upphafi ICANS var 1 (bil: 1 til 4) dagar eftir síðasta skammt og miðgildi tímalengdar var 2 (bil: 1 til 11) dagar. Upphaf ICANS getur komið fram samhliða boðefnafári, eftir að einkennum boðefnafárs hafa gengið til baka eða án þess að um boðefnafár sé að ræða. Öll tilvik ICANS komu fram hjá sjúklingum samhliða eða eftir að einkennum boðefnafárs eða innrennslistengdra viðbragða höfðu gengið til baka.

Sýkingar

Alvarlegar sýkingar fram hjá 43% sjúklinga sem fengu LYNOZYFIC samkvæmt ráðlögðum skammti en þar af komu 3. eða 4. stigs sýkingar upp hjá 36%. Sýkingar sem voru banvænar innan 30 daga frá síðasta skammti komu fram hjá 4% sjúklinga. Alvarlegar tækifærissýkingar komu fram hjá 6% sjúklinga. Tvö tilfelli ágengra fjölhreiðra innlyksuheilabólgu komu fram hjá sjúklingum sem fengu LYNOZYFIC bæði tilfelli enduðu með dauðsfalli.

Daufkyrningafæð

Daufkyrningafæð (þ.m.t. fækkun fjölda daufkyrninga) fram hjá 43% sjúklinga sem fengu LYNOZYFIC í ráðlögðum skömmtum í klínisku rannsókninni þar með talið 42% með 3.-4. stigs tilvik. Miðgildi tíma fram að upphafi daufkyrningafæðar var 73 dagar (bil: 0 til 421 dagar). Sjötíu og fjögur prósent sjúklinga sem voru með daufkyrningafæð fékk meðferð með G-CSF. Daufkyrningafæð með hita kom fram hjá 8% sjúklinga.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ef til ofskömmtnunar kemur á að fylgjast með sjúklingum með tilliti til teikna eða einkenna aukaverkana og hefja viðeigandi einkennameðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, Einstofna mótefni og efnasambönd lyfja og mótefna, ATC-flokkur: **Liggur ekki fyrir**

Verkunarháttur

Linvóseltamab er tvísérhæft mótefni sem byggir á IgG4 úr mönnum sem binst aðgreiningarþyrpingu 3 (cluster of differentiation, CD3), T frumumótefnavaka sem tengist T frumuviðtakaklasa og B

frumþroskamótefnavaka (B-cell maturation antigen, BCMA), sem er tjáð á yfirborði illkynja mergæxlisfruma af stofni B, ásamt B frumum og plasmafrumum á síðari stigum. Samtímis tenging beggja arma línvóseltamabs leiðir til myndunar taugamóta á milli T frumunnar og frumunnar sem tjáir BCMA, sem leiðir til virkunar T frumu og myndunar fjölstofna frumuskemmandi T frumuviðbragðs, sem leiðir til endurstýrðs rofs á markfrumunum m.a. á illkynja mergæxlisfrumum af stofni B. Þessi áhrif koma fram án tillits til sérhæfni T frumuviðtaka og án þess að þörf sé fyrir sýnisameindir (major histocompatibility complex, MHC) í flokki I á yfirborði frumna sem sýna mótefnavaka.

Lyfhrif

Tímabundin hækkun frumuboðefna í blóðrás (IL-2, IL-6 og IFN- γ) kom aðallega fram við smástækkandi skammta og við fyrsta heila 200 mg skammtinn. Mesta fjölgun frumuboðefna kom almennt fram 4 klukkustundum eftir hvert innrennsli og fór almennt aftur að upphafsgildi fyrir næsta skammt. Takmörkuð frumuboðefnalosun kom fram eftir síðari skammta (sjá kafla 4.4).

Ónæmissvör

Meðan á meðferðinni stóð í LINKER-MM1 (metið yfir 30 mánuði) var heildartíðni mótefna gegn línvóseltamab sem komu fram í meðferð 1,0% (2/192) hjá sjúklingum sem fengu línvóseltamab. Engar vísbendingar um áhrif mótefna gegn lyfinu á lyfjahvörf eða öryggi komu fram, hins vegar eru upplýsingar enn takmarkaðar.

Verkun og öryggi

Verkun línvóseltamabs var metin hjá sjúklingum með endurkomið eða þrálátt mergæxli í opinni, fjölsetra, fjölþýðis, 1/2 fasa rannsókn: LINKER-MM1 rannsóknin. Rannsóknin náði yfir sjúklinga sem höfðu fengið að minnsta kosti 3 meðferðir áður, þar á meðal próteasómhemla (PI), ónæmistemprandi lyf (IMiD) og mótefni gegn CD38.

Rannsóknin útilokaði sjúklinga með þekktar mergæxlisheilaskemmdir eða sjúkdómsáhrif á heilahimnu, sögu um taugahrönnunarsjúkdóma, miðtaugakerfishreyfingarröskun, sögu um flog innan 12 mánaða fyrir þátttöku í rannsókninni, hvers kyns sýkingu sem krafðist sjúkrahúsinnlagnar eða sýkingareyðandi lyfja í bláæð innan 2 vikna frá fyrstu gjöf rannsóknarlyfs, ómeðhöndlaðar sýkingar af HIV eða HBV, sögu um ósamgena stofnfrumuigræðslu á hvaða tímapunkti sem er, eða samgena stofnfrumuigræðslu innan 12 vikna frá upphafi rannsóknarmeðferðar, plasmafrumuhvítblæði, frumkominn kerfisbundin léttkeðju mýlildissjúkdóm, Waldenstrom risaglóbúlindreyri, POEMS-heilkenni og sjúklinga með frammistöðueinkunn Austurstrandarkrabbameinssamtakanna (Eastern Cooperative Oncology Group performance score, ECOG PS) ≥ 2 . Sjúklingar sem áður höfðu fengið meðferð með BCMA-miðuðum tvísértækum mótefnum, tvísértækum T-frumumeðferðum og BCMA CAR T-frumum voru útilokaðir. Sjúklingar kunna að hafa fengið BCMA efnasamband lyfja og mótefna.

Allir sjúklingar, bæði í fasa 1 og fasa 2 hlutum rannsóknarinnar, fengu stakan smástækkandi 5 mg meðferðarskammt af LYNOZYFIC með innrennsli í bláæð í 1. viku og 25 mg í 2. viku. Eftir smástækkandi skammt fengu sjúklingar 200 mg af LYNOZYFIC vikulega í 14 vikur í 1. fasa rannsóknarinnar og 12 vikur í 2. fasa rannsóknarinnar. Sjúklingar fengu síðan 200 mg aðra hverja viku eftir það. Eftir að minnsta kosti 24 vikur var þeim 2. fasa sjúklingum sem höfðu sýnt VGPR eða betri gefið 200 mg af LYNOZYFIC á 4 vikna fresti. Sjúklingar fengu meðferð þar til sjúkdómurinn versnaði eða óviðunandi eiturvekanir komu fram. Sjúklingar í rannsókninni gátu fengið tocilizúmab og barkstera til meðferðar við boðefnafári.

Í þýðinu fyrir verkun voru 12 sjúklingar úr 1. fasa og 105 sjúklingar úr 2. fasa rannsóknarinnar sem fengu ráðlagðan skammt af LYNOZYFIC.

Miðgildi aldurs var 70 (bil: 37 til 91) ár þar sem 26% sjúklinga voru 75 ára eða eldri; 55% voru karlmenn og 45% konur; 71% voru hvítir, 17% voru svartir eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna og 9% voru asískir.

Alþjóðlega stigakerfið (International Staging System, ISS) fyrir mergæxli við upphaf rannsóknarinnar var stig I hjá 42%, stig II hjá 35% og stig III hjá 18%. Hættuleg frumuerfðafræðileg frávik (del(17p), t(4;14) og t(14;16) til staðar) kom fram hjá 39% sjúklinga. Sextán prósent sjúklinga voru með utanbeinmergsplasmafrumuæxli og 21% með hjámergsplasmafrumuæxli (paramedullary plasmacytomas). Tuttugu prósent sjúklinga voru með plasmafrumuhlutfall í beinmerg $\geq 60\%$.

Miðgildi fyrri meðferðarlína var 5 (bil: 2 til 16); 97% sjúklinga höfðu að minnsta kosti fengið 3 fyrri tegundir meðferða. Sextíu og sex prósent sjúklinga höfðu áður fengið stofnfrumuígræðslu. Allir sjúklingar fengu fyrri meðferð með próteasómhemli, ónæmistemprandi lyfi og einstofna mótefni gegn CD38. Áttatíu og tvö prósent sjúklinga voru þriðjastigs þrálátir (þrálátir við próteasómhemla, ónæmistemprandilyfjum og einstofna mótefni gegn CD38). Níu prósent sjúklinga höfðu áður fengið meðferð með BCMA efnasambandi lyfja og mótefna. Áttatíu og fimm prósent sjúklinga svöruðu ekki síðustu tegund meðferðar.

Verkun var metin á grundvelli hlutlægs svörunarhlutfalls (objective response rate, ORR) samkvæmt ákvörðun blindaðrar óháðar endurskoðunarnefndar (independent review committee, IRC) og mælingum frá alþjóðlega mergæxlisvinnuhópunum (international myeloma working group, IMWG). Aukaendapunktur var meðal annars tímalengd svörunar (duration of response, DOR) og neikvætt hlutfall lágmarkssjúkdómsleifa (minimal residual disease, MRD). Gögnin eru sýnd í töflu 9. Miðgildi (bil) eftirfylgni frá upphafsskammti fyrir sjúklinga sem svöruðu meðferð var 16 (2,5; 38) mánuðir.

Í 2. fasa rannsóknarinnar hafði 97% þeirra sem svöruðu meðferð eftir að minnsta kosti 12 mánuði verið skipt yfir í skammta á 4 vikna fresti.

Miðgildi tíma fram að fullkominni svörun (complete response, CR) eða betri svörun var 8 mánuðir (bil: 2 til 14 mánuðir).

Tafla 9: Verkunarniðurstöður í LINKER-MM1

Endapunktur verkunar	LYNOZYFIC N=117
Hlutlæg svörunartíðni (ORR) % (n) (95% CI)	71% (83) (62, 79)
Fullkomin svörun (CR) eða betri, % (n) (95% CI)	50% (58) (40, 59)
Ströng fullkomin svörun (stringent complete response, sCR), % (n)	44% (52)
Fullkomin svörun (CR), % (n)	5% (6)
Mjög góð hlutasvörun (VGPR), % (n)	14% (16)
Hlutasvörun (partial response PR), % (n)	8% (9)
Lengd svörunar (DOR)^a	N=83
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	29 (19, NE)
Tími fram að fyrstu svörun (mánuðir)	N=83
Miðgildi, mánuðir (svið)	0,95 (0,5; 6)
Neikvæðnihlutfall lágmarkssjúkdómsleifa hjá sjúklingum sem ná CR eða sCR, % (n) [N=58]^b (95% CI)	41% (24) (29, 55)
^a DOR er skilgreint sem tíminn frá því að skjalfest hlutasvörun eða full svörun kom fram þar til sjúklingurinn verður fyrir tilviki (skráð sjúkdómsframvinda eða dauðsfall af hvaða orsök sem er, hvort sem á sér stað fyrst). ^b Neikvæðni fyrir lágmarkssjúkdómsleifum var skilgreint sem hlutfall sjúklinga með fulla svörun eða stranga fulla svörun sem eru neikvæðir fyrir lágmarkssjúkdómsleifum. Neikvæðni fyrir lágmarkssjúkdómsleifum var metin með því að nota næstu kynslóðar raðgreiningarpróf (ClonoSEQ) sem byggði á þröskuldinum 10^{-5} eða Euroflow próf með því að nota þröskuldinn 10^{-5} . CI=öryggisbil (confidence interval); NE=ekki hægt að meta (not estimable)	

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á LYNOZYFIC hjá öllum undirhópum barna við meðferð á mergæxli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf línóseltamabs var lýst hjá sjúklingum með endurkomið eða þrálátt mergæxli á skammtabilinu 1 mg til 800 mg eftir innrennsli í bláæð. C_{max} , C_{trough} , og AUC_{τ} línóseltamabs í lok vikulegrar skammtaáætlunar, skammtaáætlunar með gjöf aðra hverja viku og við jafnvægi með skammtaáætlun með gjöf á 4 vikna fresti eru sýnd við 200 mg skammtastigið í töflu 10.

Tafla 10: Margfeldismeðaltal (CV%) útsetningarpátta sem byggjast á líkani fyrir ráðlagðan skammt af línóseltamabi

Skammtatímabil	C_{max} (mg/l)	C_{trough} (mg/l)	AUC_{τ}^a (mg*dag/l)
Lok 200 mg vikuskammta (vika 14)	124 (50,4)	61,8 (123)	592 (74,6)
Lok 200 mg skammta aðra hverja viku (vika 24)	97,9 (52,7)	30,2 (213)	727 (95,3)
Lok 200 mg skammta 4 hverja viku (vika 48)	64,8 (45,1)	6,3 (362)	574 (84,6)
^a AUC_{τ} fyrir tilgreint skammtabil.			

Dreifing

Samkvæmt þýðislíkani fyrir lyfjahvörf er áætlað margfeldismeðaltal (CV%) dreifingarrúmmáls línóseltamabs við jafnvægi (V_{dss}) 7,05 l (33,6%).

Umbrot

Áætlað er að línóseltamab umbroti í lítill peptíð með niðurbrotsleiðum.

Brotthvarf

Línóseltamabi er miðlað af tveimur samhliða ferlum, línulegu, ómettanlegu niðurbrotsferli og ólínulegu, mettuðu markmiðluðu ferli.

Samkvæmt þýðislíkani fyrir lyfjahvörf er tíminn fram að lægri markgreiningarmörkum (LLOQ) (0,078 mg/l) eftir síðasta 200 mg skammtinn, vikulega, aðra hverja viku og á 4 vikna fresti er sýndur í töflu 11.

Tafla 11: Brotthvarf ráðlagðra skammta af línóseltamabi

Skammtatímabil	Tími fram að LLOQ (0,078 mg/l) ^a (vikur)
200 mg vikulega	20,1 [5,86; 40,3]
200 mg aðra hverja viku	18,9 [5,43; 40,3]
200 mg á 4 vikna fresti	15,6 [5,15; 36,4]

Skammtatímabil	Tími fram að LLOQ (0,078 mg/l) ^a (vikur)
^a Gildin eru miðgildi [5. og 95. hundraðshluti]	

Sérstakir sjúklingahópar

Niðurstöður úr þýðisgreiningum á lyfjahvörfum benda til þess að ekki sé klínískt mikilvægur munur á útsetningu (svo sem á C_{trough} eða AUC_{τ}) á línóseltamabi eftir aldri (37 til 91 árs; N=282), kyni eða kynþætti [hvítir (N=205), asískir (N=18) og svartir (N=44)].

Skert nýrnastarfsemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á línóseltamabi hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Niðurstöður úr þýðisgreiningum á lyfjahvörfum benda til þess að ekki sé klínískt mikilvægur munur á útsetningu fyrir línóseltamabi á milli sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (N=78; $CrCL \geq 90$ ml/mín.) og með væga (N=116; $CrCL \geq 60$ til <90 ml/mín.), miðlungsmikla (N=76; $CrCL \geq 30$ til <60 ml/mín.) og alvarlega (N=11; $CrCL \geq 15$ til <30 ml/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á línóseltamabi hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

Niðurstöður úr þýðisgreiningum á lyfjahvörfum benda til þess að ekki sé klínískt mikilvægur munur á útsetningu fyrir línóseltamabi á milli sjúklinga með eðlilega (N=255) og þeirra sem eru með væga skerðingu á lifrastarfsemi (N=27; heildarbilirúbín $>ULN$ til $1,5 \times ULN$ eða ASAT $>ULN$). Áhrif miðlungsmikillar (heildarbilirúbín $>1,5$ til $3 \times ULN$, öll ASAT gildi) og alvarlegrar (heildarbilirúbín >3 til $10 \times ULN$, öll ASAT gildi) skerðingar á lifrastarfsemi á lyfjahvörf línóseltamabs eru ekki þekkt.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum eða eiturverkunum á erfðaeefni hafa verið gerðar með línóseltamabi.

Engar sérstakar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta hugsanleg áhrif línóseltamabs á frjósemi.

Engar rannsóknir á eiturverkunum á æxlun eða þroska dýra hafa verið gerðar með línóseltamabi. IgG úr mönnum fer yfir fylgu; því getur línóseltamab borist frá móður til fósturs. Byggt á verkunarmáta þess getur línóseltamab valdið B-frumu og plasmafrumu eitilfrumnafæð hjá fjóstri sem getur verið skaðlegt fósturin ásamt tímabundnu boðefnafári sem getur verið skaðlegt meðgöngu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Histidín
Histidín hýdróklóríð einhýdrat
Súkrósi
Pólýsorbit 80
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

Órofið hettuglas

30 mánuðir

Innrennslislausn

Gefa skal þynnta lausn strax og búið er að undirbúa hana. Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika fyrir notkun eftir þynningu innrennslislausnar sem hér segir:

- Allt að 8 klukkustundir við stofuhita (20 °C til 25 °C) frá undirbúningi þar til innrennsli hefst.
- Allt að 48 klukkustundir í kæli við 2 °C til 8 °C frá undirbúningi þar til innrennsli hefst.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notandans og ættu venjulega ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2 °C til 8 °C, nema þynningin hafi farið fram að viðhafðri stýrðri og gildaðri smitgát.

Verjið innrennslislausnina gegn ljósi meðan á geymslu stendur.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli við 2 °C til 8 °C.

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

5 mg innrennslisþykkni, lausn.

2,5 ml af þykkni í 5 ml hettuglasi úr glæru gleri af gerð I með gráum klóróbútýltappa með húðun og 20 mm álloki með hvítum smelluhnappi.

Pakkning með einu hettuglasi.

200 mg innrennslisþykkni, lausn.

10 ml af þykkni í 20 ml hettuglasi úr glæru gleri af gerð I með gráum klóróbútýltappa með húðun og 20 mm álloki með bláum smelluhnappi.

Pakkning með einu hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Þynningarleiðbeiningar

LYNOZYFIC verður að undirbúa að viðhafðri smitgát. Hvert hettuglas er eingöngu einnota. Fargið því sem eftir er í hettuglasinu.

Ekki hrista hettuglasið.

Skoða sjónrænt með tilliti til agna og mislitunar fyrir gjöf. LYNOZYFIC er tær til örlítið ópallýsandi, litlaus til fölgulur vökvi sem er laus við sjáanlegar agnir. Farga á hettuglasinu ef lausnin er skýjuð, upplituð eða inniheldur agnir.

Dragið æskilegan skammt úr hettuglasinu af LYNOZYFIC samkvæmt töflu 12 og flytjið í innrennslispokann með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn. LYNOZYFIC er samrýmanlegt við pólývínýlklóríð (PVC) innrennslispoka sem ekki eru úr díetýlhexýlftalati (ekki DEHP), pólýólefín (PO) innrennslispoka eða etýlvínýlasetat (EVA) innrennslispoka. Blandið þynntri lausn með því að hvolfa henni gætilega. Ekki hrista lausnina.

Tafla 12: LYNOZYFIC rúmmál til að bæta við innrennslispoka

LYNOZYFIC skammtur (mg)	Magn LYNOZYFIC í hettuglasi (mg)	Styrkur hettuglass (mg/ml)	Fjöldi hettuglása sem þarf	Heildarrúmmál LYNOZYFIC til að undirbúa skammt (ml)	Rúmmál natríumklóríðs 9 mg/ml (0,9%) inndæling, USP innrennslispoka (PVC eða PO) (ml)
5	5	2	1	2,5	50 eða 100
25	5	2	5	12,5	50 eða 100
200	200	20	1	10	50 eða 100
Breyttir skammtar vegna aukaverkana ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a Skoðið leiðbeiningar um hvenær á að breyta skömmtum í töflum 3, 4 og 5.					

Sjá kafla 6.3 varðandi geymsluskilyrði þynntu lausnarinnar í innrennslispokum.

Eftir að LYNOZYFIC hefur verið þynnt samkvæmt leiðbeiningum skal gefa það á eftirfarandi hátt:

- Tengja skal undirbúna innrennslispokann sem inniheldur endanlegu LYNOZYFIC lausnina við slöngur fyrir gjöf í bláæð (i.v.) sem skulu vera úr pólývínýlklóríði (PVC), pólýetýleni (PE) fóðruðu PVC eða pólýúretani (PU). Mælt er með því að nota 0,2-míkrón eða 5-míkrón pólýetersúlfón (PES) síu.
- Undirbúið með LYNOZYFIC við enda bláæðaslöngunnar.
- Ekki má blanda LYNOZYFIC við önnur lyf eða gefa önnur lyf samtímis í gegnum sömu slöngu.
- Þegar LYNOZYFIC innrennslis er lokið skal skola innrennslisslönguna með nægilegu rúmmáli af sæfðu natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til að tryggja að allt innihald innrennslispokans sé gefið.
- Heildarinnrennslistími ætti að fela í sér skolun á innrennslisslöngunni.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23 apríl 2025

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Írland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og í samræmi við það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem LYNOZYFIC er markaðssett, hafi allir sjúklingar/umönnunaraðilar sem búist er við að noti LYNOZYFIC aðgang að / undir höndum sjúklingakort sem upplýsir sjúklinga um og útskýrir fyrir sjúklingum áhættuna á boðefnafári (CRS) og heilkenni eiturvekana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (ICANS). Sjúklingakortið inniheldur einnig mikilvægar upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsfólk sem meðhöndlar sjúklinginn um að sjúklingurinn sé að fá LYNOZYFIC sem geti valdið boðefnafári eða ICANS.

Sjúklingakortið á að innihalda eftirfarandi lykilupplýsingar:

- Lýsing á lykilteiknum og einkennum boðefnafárs og eiturvekana á taugar (ICANS)
- Upplýsingar um hvenær brýn þörf sé á að leita til heilbrigðisstarfsmanns eða á bráðamóttöku ef teikn og einkenni boðefnafárs eða eiturvekana á taugar (ICANS) koma fram
- Áminning um að fyrir fyrsta smáhækkandi skammtinn af LYNOZYFIC skulu allir sjúklingar að vera undir eftirliti umönnunaraðila nálægt viðeigandi meðferðarstöð í 24 klukkustundir eftir lok innrennslisins.
- Áminning fyrir annan smástækkandi skammtinn af LYNOZYFIC eða síðari skammta, að lækurinn mun upplýsa sjúklinginn um það ef talið er nauðsynlegt að sjúklingur sé undir eftirliti umönnunaraðila nálægt viðeigandi meðferðarstöð í 24 klukkustundir eftir lok innrennslisins.
- Samskiptaupplýsingar um lækinn sem ávísaði lyfinu

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004, skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til þess að lýsa frekar lengd svörunar og langtímaöryggi hjá einstaklingum með mergæxli sem hafa fengið að minnsta kosti 3 fyrri meðferðir, þar á meðal próteasómhemla, ónæmistemprandi lyf og mótefni gegn CD38, skal markaðsleyfishafi leggja fram lokarannsóknarskýrslu fyrir R5458-ONC-1826, fasa 1/2, opna, fyrstu rannsókn á mönnum fyrir línvóseltamab einlyfjameðferð hjá þátttakendum með RRMM.	janúar 2027
Til að staðfesta verkun og öryggi línvóseltamabs sem einlyfjameðferð til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með endurkomið og þrálátt mergæxli sem hafa fengið að minnsta kosti 3 fyrri meðferðir, þ.á.m. með próteasómhemli, ónæmistemprandi lyfi og einstofna mótefni gegn CD38, og hafa sýnt fram á versnun sjúkdóms við síðustu meðferðinni, á markaðsleyfishafi að leggja fram niðurstöður úr rannsókn R5458-ONC-2245, opin 3. stigs slembaðri rannsókn með virkum samanburði sem ætlað er að meta virkni og öryggi línvóseltamabs einlyfjameðferðar í samanburði við elótúzumab, pómalídomíð og dexametasón (elotuzumab, pomalidomide and dexamethasone, EPd) hjá þátttakendum með RRMM sem hafa fengið 1 til 4 fyrri tegundir meðferða, þ.á.m. með próteasómhemli og lenalídomíði.	júní 2027

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

LYNOZYFIC 5 mg innrennslisþykkni, lausn
linvóseltamab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 5 mg linvóseltamab í 2,5 ml í styrkleikanum 2 mg/ml.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: histidín, histidín hýdróklóríð einhýdrat, súkrósi, pólýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
5 mg/2,5 ml
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til innrennslis í bláæð eftir þynningu
Ekki hrista hettuglasið.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS, ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1917/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

LYNOZYFIC 5 mg innrennslisþykkni, lausn
linvóseltamab
i.v. eftir þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

5 mg/2,5 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

LYNOZYFIC 200 mg innrennslisþykkni, lausn
linvóseltamab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 200 mg linvóseltamab í 10 ml í styrkleikanum 20 mg/ml.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: histidín, histidín hýdróklóríð einhýdrat, súkrósi, pólýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
200 mg/10 ml
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til innrennslis í bláæð eftir þynningu
Ekki hrista hettuglasið.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS, ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1917/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

LYNOZYFIC 200 mg innrennslisþykkni, lausn
linvóseltamab
i.v. eftir þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

200 mg/10 ml

6. ANNÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

LYNOZYFIC 5 mg innrennslisþykkni, lausn LYNOZYFIC 200 mg innrennslisþykkni, lausn linvóseltamab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti, til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um LYNOZYFIC og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa LYNOZYFIC
3. Hvernig á að gefa LYNOZYFIC
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á LYNOZYFIC
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um LYNOZYFIC og við hverju það er notað

LYNOZYFIC er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið linvóseltamab.

Linvóseltamab er notað hjá fullorðnum til að meðhöndla fullorðna sjúklinga með tegund krabbameins í beinmerg sem kallast mergæxli. Linvóseltamab er notað eitt og sér hjá sjúklingum sem hafa fengið að minnsta kosti þrjár aðrar tegundir meðferðar, þ.m.t. ónæmistemprandi lyf, próteasómhemla og and-CD38 mótefni, og sem hafa krabbamein sem hefur versnað frá síðustu meðferð.

Virka efnið í LYNOZYFIC, linvóseltamab, er tvísérhæft einstofna mótefni. Það er tegund prótíns sem er hannað til að þekkja og festa sig við tvo markviðtaka í líkamanum: B-frumuþroskamótefnavaka (B-cell maturation antigen, BCMA) á yfirborði krabbameinsfrumna mergæxla og CD3 á yfirborði T-frumna (frumur í ónæmiskerfinu). Með því að tengja þessi markprótín, sameinar linvóseltamab krabbameinsfrumur og T-frumur saman. Þetta virkjar T-frumurnar sem drepa síðan krabbameinsfrumur mergæxlisins.

2. Áður en byrjað er að gefa LYNOZYFIC

Ekki má gefa LYNOZYFIC ef:

- um er að ræða ofnæmi fyrir linvóseltamabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þú ert ekki viss um hvort þú ert með ofnæmi skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðing áður en þú færð LYNOZYFIC.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en LYNOZYFIC er notað ef þú:

- hefur fengið flog síðastliðna 12 mánuði af því að LYNOZYFIC getur valdið aukaverkunum á taugakerfi.

Prófanir og athuganir

Áður en þú færð LYNOZYFIC:

- Læknirinn mun skoða í þér blóðið með tilliti til sýking. Ef þú ert með sýkingu færðu meðferð við henni áður meðferð með LYNOZYFIC hefst.
- Læknirinn þinn mun einnig athuga hvort þú ert þunguð eða með barn á brjósti (sjá „Meðganga og brjóstagjöf“ kafla í kafla 2).

Meðan á meðferð með LYNOZYFIC stendur,

fylgist læknirinn með þér með tilliti til aukaverkana. Læknirinn mun athuga fjölda blóðkorna reglulega, þar sem blóðfrumum og öðrum blóðþáttum getur fækkað.

Vertu á varðbergi gagnvart alvarlegum aukaverkunum

- Meðferð með LYNOZYFIC getur valdið boðefnafári. Boðefnafár er ónæmisviðbragð sem getur verið alvarlegt eða lífshættulegt. Leitið umsvifalaust læknishjálpar ef þú færð einkenni boðefnafárs, þ.m.t hita, kuldahroll, öndunarerfiðleika, hraðan hjartslátt eða sundl eða svima.
- Meðferð með LYNOZYFIC getur valdið ónæmisviðbrögðum sem kallast „heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum“ (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS). Leitaðu strax læknishjálpar ef þú verður var/vör við einkenni ICANS, þ.m.t.: erfiðleikar með að tala, skrifa, eða skilja hluti, tilfinning um ringlun, skerta árvekni eða meðvitund, misáttun eða flog.

Vegna möguleikans á að upp komi ICANS með LYNOZYFIC mátt þú ekki aka eða stjórna þungum vinnuvélum í 24 tíma eftir að þú hefur fengið meðferð með fyrsta og öðrum skammti af LYNOZYFIC eða ef þú finnst fyrir einkennum eins og þreytu, sundli eða ringlun á meðan þú færð meðferð með LYNOZYFIC

- Meðferð með LYNOZYFIC getur valdið alvarlegum lífshættulegum og bannvænum sýkingum, þ.m.t. sjaldgæfum en alvarlegum heilasýkingum sem kallast ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga. Leitið strax læknishjálpar ef þú þróar með þér einkenni sýkingar, þ.m.t.: hita, kuldahroll, skjálfta, þreytu, hósta, mæði, hraða öndun, hraðan púls, klunnaskap, slappleika, erfiðleika við gang, breytingar á sjón, minnisleysi, erfiðleika við tal eða hugsun.
- Meðferð með LYNOZYFIC getur valdið gammaglóbúlínskorti, sjúkdómur þar sem líkaminn framleiðir ekki nógu mikið af ónæmisglóbúlínum (einnig kölluð mótefni) sem eru mikilvæg í baráttunni við sýkingar.
- Meðferð með LYNOZYFIC getur valdið daufkyrningafæð (lág gildi daufkyrninga, sem er tegund hvítra blóðkorna), sem getur aukið áhættuna af sýkinga sem og daufkyrningafæð með hita (lág gildi daufkyrninga með hita).

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þú færð einhverjar af aukaverkunum sem taldar eru upp hér að ofan meðan á meðferð með LYNOZYFIC stendur – sjá „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4 fyrir frekari upplýsingar. Þú munt einnig fá sjúklingakort sem inniheldur upplýsingar um aukaverkanir tengdar boðefnafári og ICANS sem geta komið upp með LYNOZYFIC og hvernig á að þekkja þær. Ávallt skal vera með sjúklingakortið á sér og sýna heilbrigðisstarfsmönnum sem veita þér meðferð kortið.

Börn og unglingar

Ekki á að gefa börnum eða unglungum yngri en 18 ára LYNOZYFIC, vegna þess að LYNOZYFIC hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða LYNOZYFIC

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils og náttúrulyf.

Ræddu við lækinn eða hjúkrunarfræðing áður en þér er gefið LYNOZYFIC ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu eða ert að fara í bólusetningu.

Þú ættir ekki að fá lifandi bóluefni innan fjögurra vikna fyrir fyrsta skammtinn af LYNOZYFIC og að minnsta kosti fjórum vikum eftir að meðferð með LYNOZYFIC er hætt. Læknirinn mun athuga hvort þú mátt fá lifandi bóluefni eftir að meðferð er hætt.

Meðganga og brjóstagið

Ekki er þekkt hvort LYNOZYFIC hefur áhrif á fóstur eða hvort það berst í brjóstamjólk. Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi áður en þér er gefið LYNOZYFIC. Læknirinn gæti einnig gert þungunarpróf áður en þér er gefið LYNOZYFIC.

Getnaðarvörn

Ef þú getur orðið þunguð, verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 5 mánuði eftir að meðferð með LYNOZYFIC er lokið.

Þungun

Ekki er mælt með notkun LYNOZYFIC hjá konum á meðgöngu eða konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir. Þetta lyf getur skaðað barnið ef það er notað meðan á þungun stendur. Ef þú verður þunguð meðan þú ert í meðferð með þessu lyfi skal tafarlaust láta lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita.

Brjóstagið

Þú mátt ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðustu meðferð með LYNOZYFIC. Þetta er vegna þess að ekki er vitað hvort LYNOZYFIC berst í brjóstamjólk og gæti þannig haft áhrif á barnið.

Akstur og notkun tækja eða véla

LYNOZYFIC hefur mikil áhrif á getu til að aka og nota vélar. Ekki aka, nota verkfæri eða nota þungar vélar eða gera hluti sem gætu valdið sjálfum þér hættu:

- í 24 klukkustundir eftir að hafa fengið fyrsta og annan skammt af LYNOZYFIC eða
- ef þú færð ný einkenni eins og sundl eða ringlun meðan á meðferð stendur með LYNOZYFIC (sjá „mögulegar aukaverkanir“ í kafla 2), eða
- ef læknirinn segir þér að gera það ekki.

LYNOZYFIC inniheldur pólýsorbát

5 mg hettuglasið af línvóseltamabi inniheldur 2,5 mg af pólýsorbati 80 í hverju 2,5 ml hettuglasi sem jafngildir 1 mg/ml.

200 mg hettuglasið af línvóseltamabi inniheldur 10 mg af pólýsorbati 80 í hverju 10 ml hettuglasi sem jafngildir 1 mg/ml.

Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Láttu lækinn vita ef þú ert með þekkt ofnæmi.

3. Hvernig á að gefa LYNOZYFIC

Þér verður gefið LYNOZYFIC undir eftirliti læknis með reynslu af meðferð á mergæxli. Fylgdu meðferðaráætluninni sem læknirinn útskýrir fyrir þér. Ef þetta er ekki ljóst skal leita upplýsinga hjá læknum.

Hvenær LYNOZYFIC er gefið

Þetta lyf er fyrst gefið með litlum skömmtum, áður en þér eru gefnir heilir meðferðarskammtar:

- Í viku 1, degi 1, verður þér gefinn fyrsti smástækkandi meðferðarskammturinn sem er 5 mg
- Í viku 2, degi 1, verður þér gefinn annar smástækkandi meðferðarskammturinn sem er 25 mg
- Í viku 3, degi 1, verður þér gefinn fyrsti heili meðferðarskammturinn sem er 200 mg.

Síðan færð þú heila 200 mg meðferðarskammta

- einu sinni í viku næstu 10 skammta (viku 4 til viku 13)
- og síðan aðra hverja viku (viku 14 til viku 24)

Ef þú heldur áfram að fá ávinning af LYNOZYFIC eftir að minnsta kosti 17 meðferðarskammtar gæti læknirinn ákveðið hvort þú haldir áfram að fá heila meðferðarskammta:

- á 2. vikna fresti eða
- á 4. vikna fresti (ef þú svarar meðferð mjög vel)

Læknirinn gæti haldið meðferðinni áfram svo fremi sem þú haldir áfram að svara LYNOZYFIC og svo lengi sem aukaverkanir eru ekki of alvarlegar. Læknirinn gæti breytt skammtinum sem þú færð af LYNOZYFIC ef þú ert með ákveðnar aukaverkanir.

Hvernig LYNOZYFIC er gefið og eftirlit

LYNOZYFIC er gefið í bláæð, sem dreypi (innrennsli í bláæð). Læknirinn mun aðlaga innrennslistímamann eftir því hvernig þú svarar meðferðinni.

- Fyrsti smástækkandi meðferðarskammturinn, annar smástækkandi meðferðarskammturinn og fyrsti heili meðferðarskammturinn verða gefnir yfir 4 klukkustundir.
- Fylgjast verður með þér með tilliti til hugsanlegra aukaverkana meðan á gjöf stendur og í 24 klukkustundir eftir fyrsta innrennsli.
 - Þetta er til að fylgjast með merkjum og einkennum „boðefnafárs“, „innrennslistengdra viðbragða“ eða „ICANS“ (sjá kaflann „verð á varðbergi gagnvart alvarlegum aukaverkunum“ í kafla 2).
- Ef þú hefur fengið „boðefnafár“, „heilkenni eiturvekana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum“ eða einhverjar aðrar miðlungsalvarlegar eða alvarlegar aukaverkanir eftir fyrsta skammtinn, verður að hafa eftirlit með þér í 24 klukkustundir eftir annan skammtinn.
- Þú skalt átta á að vera nálægt þeim stað þar sem þú fékkst meðferð hjá umönnunaraðila yfir 24 klukkustunda eftirlitstímabilið.
- Ef þú færð engar aukaverkanir eftir smástækkandi meðferðarskammtana eða fyrsta heila meðferðarskammtinn, gæti læknirinn gefið næsta innrennsli á 1 klukkustund. Ef það þolist gæti læknirinn gefið önnur innrennsli á 30 mínútum.

Önnur lyf sem gefin eru fyrir meðferð með LYNOZYFIC

Þér verða gefin önnur lyf áður en þú færð hvern af fyrstu fjórum skömmtum af LYNOZYFIC. Þetta hjálpar til við að draga úr líkum á aukaverkunum, svo sem boðefnafári og innrennslistengdum viðbrögðum. Þetta geta m.a. verið lyf til að draga úr hættu á:

- ofnæmisviðbrögðum (andhistamín)
- bólgum (barksterar)
- hita (svo sem parasetamól)

Þú munt hugsanlega einnig fá þessi lyf fyrir síðari skammta af LYNOZYFIC í samræmi við allar aukaverkanir sem þú hefur.

Þér verður einnig líklega gefin önnur lyf til að minnka möguleikann á sýkingu í samræmi við aukaverkanir sem þú færð og sjúkrasögu þína.

Ef þér er gefið stærri skammtur af LYNOZYFIC en mælt er fyrir um

Þetta lyf verður gefið af lækni eða hjúkrunarfræðingi og ólíklegt er að þú fái of stóran skammt. Ef þér er gefið of mikið (ofskömmtun) mun læknirinn athuga hvort þú fái aukaverkanir.

Ef þú gleymir að mæta í tíma til að fá LYNOZYFIC

Það er mjög mikilvægt að mæta í alla tíma. Ef þú missir af tíma verður þú að bóka annan eins fljótt og auðið er.

Leitaðu til læknisins eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

Ef þú hættir er að nota LYNOZYFIC

Ekki hætta meðferð með LYNOZYFIC nema þú hafir fyrst rætt við lækinn. Þetta er vegna þess að stöðvun meðferðar getur leitt til þess að sjúkdómurinn versni.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Leitaðu læknishjálpar strax ef þú færð einhverja eftirfarandi alvarlega aukaverkun. Aukaverkanir geta verið hættulegar og jafnvel í örfáum tilfellum leitt til dauða þegar þær eru ekki meðhöndlaðar rétt á tímanlega.

Mjög algengar (geta komið fram í fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- boðefnafár eða innrennslistengd viðbrögð – sem geta verið hiti, sundl eða yfirliðstilfinning, kuldahrollur, öndunarerfiðleikar eða hraður hjartsláttur.
- sýking í lungum (lungnabólga), með einkennum eins og hósta, hita, öndunarerfiðleikum eða brjóstverki
- COVID-19 sýking með einkennum eins og hita, kuldahrolli, hósta, öndunarerfiðleikum, særingum í hálsi, þreytu og nýlegum missi á bragð- og lyktarskyni.
- sýkingu í þvagrás með einkennum eins og hita, kuldahrolli, sársauka eða sviða þegar þú kastar þvagi, aukin þörf á að kasta þvagi eða bakverk.
- lágt gildi mótefna sem kallast „ónæmisglóbúlín“ í blóði (gammaglóbúlínlækkun), sem getur aukið líkur á sýkingum
- lág gildi ákveðinnar tegundar hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð) sem getur aukið líkurnar á sýkingum – sést á blóðprufum

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Innrennslistengdar aukaverkanir sem geta verið hiti, sundl eða yfirliðstilfinning, kuldahrollur öndunarerfiðleikar eða hraður hjartsláttur
- merki um alvarleg ónæmisviðbrögð sem kallast „heilkeni eiturvekana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum“ (ICANS) – á meðal merkja má nefna:
 - erfiðleikar með að tala, skrifa eða skilja hluti
 - ringlunartilfinning eða minni árvekni eða meðvitund
 - misáttun
 - flog
- lág gildi af tegund hvítra blóðkorna með hita (daufkyrningafæð með hita)
- alvarleg sýking um allan líkamann (sýklasótt)
- stórfrumuveirusýking (getur valdið blóð- og vefjasýkingum)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga. Einkenni ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu er meðal annars klunnaskapur, slappleiki, erfiðleikar við gang, breytingar á sjón, minnisleysi eða erfiðleikar við tal eða hugsun.

Segið læknum strax frá því ef þú finnur fyrir einhverjum af þeim alvarlegu aukaverkunum sem taldar eru upp hér að ofan.

Aðrar aukaverkanir

Aðrar aukaverkanir eru taldar upp hér að neðan. Látið lækinn eða hjúkrunarfræðing vita ef þú færð einhverjar af þessum aukaverkunum:

Mjög algengar (geta komið fram í fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sýking í nefi, kinnholum eða hálsi (sýking í efri öndunarvegi)
- lág gildi blóðflagna (blóðflagnafæð) sem getur aukið líkur á marblettum eða blæðingu
- lág gildi rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- lítill fjöldi hvítra blóðkorna (eítílfrumnafæð)
- minnkuð matarlyst
- hækkuð gildi þvagsýru í blóði
- lág gildi fosfats (blóðfosfatlækkun)
- svefnvandamál (svefnleysi)
- breytingar á heilastarfsemi (heilakvilli)
- verkir eða vöðvaverkir
- verkir
- vöðvaslappleiki eða breytingar á vöðvahreyfingu
- höfuðverkur
- hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- hósti
- mæði
- nefstífla
- hægðatregða
- niðurgangur
- ógleði
- uppköst
- útbrot
- þrútnar hendur, ökkjar eða fætur (bjúgur)
- hiti
- mikil þreytutilfinning (þreyta)
- kuldahrollum
- hækkuð gildi kreatíníns í blóði
- þyngdartap

Algenga (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- hækkuð gildi lifrarensíma transamínasa í blóði

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á LYNOZYFIC

Læknirinn geymir LYNOZYFIC á sjúkrahúsinu eða læknaðofunni.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Órofið hettuglas

- Geymið í kæli við (2 °C til 8 °C).
- Má ekki frjósa.
- Geymið hettuglasið í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

Innrennslislausn

Gefa skal þynnta lausn strax og búið er að undirbúa hana. Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika fyrir notkun eftir þynningu innrennslislausnar sem hér segir:

- Allt að 8 klukkustundir við stofuhita (20 °C til 25 °C) frá undirbúningi þar til innrennsli hefst.
- Allt að 48 klukkustundir í kæli við 2 °C til 8 °C frá undirbúningi þar til innrennsli hefst.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax, eru geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans en ættu venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2 °C til 8 °C, nema þynning hafi átt sér stað með stýrðri og fullgildri smitgát.

Verjið innrennslislausnina gegn ljósi meðan á geymslu stendur.

Læknirinn mun farga öllum óþörfum lyfjum á viðeigandi hátt. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Virka innihaldsefnið er linvóseltamab.

- Hvert hettuglas inniheldur 5 mg linvóseltamab í 2,5 ml (2 mg/ml).
- Hvert hettuglas inniheldur 200 mg linvóseltamab í 10 ml (20 mg/ml).

Önnur innihaldsefni eru histidín, histidín hýdróklóríð einhýdrat, súkrósi, pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf (sjá „LYNOZYFIC inniheldur pólýsorbat 80“ í kafla 2).

Lýsing á útliti LYNOZYFIC og pakkningastærðir

LYNOZYFIC innrennslisþykkni, lausn, er tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus til fölgulur vökvi laus við agnir, í hettuglasi úr gleri.

LYNOZYFIC kemur í tveimur styrkleikum (5 mg og 200 mg). Hver pakkning af LYNOZYFIC inniheldur eitt hettuglas.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Írland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 0800 89383

България

Regeneron Ireland DAC
Тел.: 008002100419

Česká republika

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 050 148

Danmark

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 80 20 03 57

Deutschland

Regeneron GmbH
Tel.: 0800 330 4267

Eesti

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 004 4845

Ελλάδα

Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 00800 44146336

España

Regeneron Spain S.L.U.
Tel: 900031311

France

Regeneron France SAS
Tél: 080 554 3951

Hrvatska

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 787 074

Ireland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 01800800920

Ísland

Regeneron Ireland DAC
Sími: 800 4431

Italia

Regeneron Italy S.r.l.
Tel: 800180052

Lietuva

Regeneron Ireland DAC
Tel: 8 800 33598

Luxembourg/Luxemburg

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 8007-9000

Magyarország

Regeneron Ireland DAC
Tel.: 06-809-93029

Malta

Regeneron Ireland DAC
Tel: 80065169

Nederland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 020 0943

Norge

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 8003 15 33

Österreich

Regeneron Ireland DAC
Tel: 01206094094

Polska

Regeneron Ireland DAC
Tel.: 800 080 691

Portugal

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800783394

România

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 400670

Slovenija

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 83155

Slovenská republika

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 123 255

Suomi/Finland

Regeneron Ireland DAC
Puh/Tel: 0800 772223

Κύπρος
Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 800 925 47

Sverige
Regeneron Ireland DAC
Tel: 0201 604786

Latvija
Regeneron Ireland DAC
Tel: 8000 5874

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Íhuga skal leiðbeiningar fyrir viðeigandi meðferð og förgun krabbameinslyfja.

Þynningarleiðbeiningar

LYNOZYFIC verður að undirbúa að viðhafðri smitgát. Hvert hettuglas er eingöngu einnota. Fargið því sem eftir er í hettuglasinu.

Ekki hrista hettuglasið.

Skoða sjónrænt með tilliti til agna og mislitunar fyrir gjöf. LYNOZYFIC er tær til örlítið ópallýsandi, litlaus til fölgulur vökvi sem er laus við agnir. Farga á hettuglasinu ef lausnin er skýjuð, upplituð eða inniheldur agnir.

Dragið æskilegan skammt úr hettuglasinu af LYNOZYFIC samkvæmt töflu 1 og flytjið í innrennslispokann með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn. LYNOZYFIC er samrýmanlegt við pólývínýlklóríð (PVC) innrennslispoka sem ekki eru úr díetýlhexýlftalati (ekki DEHP), pólýólefín (PO) innrennslispoka eða etýlvínýlasetat (EVA) innrennslispoka. Blandið þynntri lausn með því að hvolfa henni gætilega. Ekki hrista lausnina.

Tafla 1: LYNOZYFIC rúmmál til að bæta við innrennslispoka

LYNOZYFIC skammtur (mg)	Magn LYNOZYFIC í hettuglasi (mg)	Styrkur hettuglass (mg/ml)	Fjöldi hettuglása sem þarf	Heildarrúmmál LYNOZYFIC til að undirbúa skammt (ml)	Rúmmál natríumklóríðs 9 mg/ml (0,9%) inndælingar, USP innrennslispoka (PVC eða PO) (ml)
5	5	2	1	2,5	50 eða 100
25	5	2	5	12,5	50 eða 100
200	200	20	1	10	50 eða 100
Breyttir skammtar vegna aukaverkana ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50

LYNOZYFIC skammtur (mg)	Magn LYNOZYFIC í hettuglasi (mg)	Styrkur hettuglass (mg/ml)	Fjöldi hettuglasa sem þarf	Heildarrúmmál LYNOZYFIC til að undirbúa skammt (ml)	Rúmmál natríumkl óriðs 9 mg/ml (0,9%) innþæling ar, USP innrennslis poka (PVC eða PO) (ml)
^a Skoðið leiðbeiningar um hvenær á að breyta skömmtum í töflu 3, töflu 4 og töflu 5 í Samantekt um eiginleika lyfs.					

Eftir að LYNOZYFIC hefur verið þynnt samkvæmt leiðbeiningum skal gefa það á eftirfarandi hátt:

- Tengja skal undirbúna innrennslispokann sem inniheldur endanlegu LYNOZYFIC lausnina við slöngur fyrir gjöf í bláæð (i.v.) sem skulu vera úr PVC, pólýetýleni (PE) fóðruðu PVC eða pólýúretani (PU). Mælt er með því að nota 0,2-míkrón eða 5-míkrón pólýetersúlfón (PES) síu.
- Fyllið upp með LYNOZYFIC þar til bláæðaslangan er alveg fyllt.
- Ekki má blanda LYNOZYFIC við önnur lyf eða gefa önnur lyf samtímis í gegnum sömu slöngu.
- Þegar LYNOZYFIC innrennslis er lokið skal skola innrennslisslönguna með nægilegu rúmmáli af sæfðu natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til að tryggja að allt innihald innrennslispokans sé gefið.
- Heildarinnrennslistími ætti að fela í sér skolun á innrennslisslöngunni.

Gefa skal þynnta lausn strax og búið er að undirbúa hana. Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika fyrir notkun eftir þynningu innrennslislausnar sem hér segir:

- Allt að 8 klukkustundir við stofuhita (20 °C til 25 °C) frá undirbúningi þar til innrennslis hefst.
- Allt að 48 klukkustundir í kæli við 2 °C til 8 °C frá undirbúningi þar til innrennslis hefst.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notandans og ættu venjulega ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2 °C til 8 °C, nema þynningin hafi farið fram að viðhafðri stýrðri og gildaðri smitgát.

Verjið innrennslislausnina gegn ljósi meðan á geymslu stendur.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.