

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

LYNOZYFIC 5 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
LYNOZYFIC 200 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

LYNOZYFIC 5 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons ar 2,5 ml šķīduma satur 5 mg linvoseltamaba (linvoseltamab) koncentrācijā 2 mg/ml.

LYNOZYFIC 200 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons ar 10 ml šķīduma satur 200 mg linvoseltamaba (linvoseltamab) koncentrācijā 20 mg/ml.

Linvoseltamabs ir dubultspecifiska anti-CD38 antivielas uz rekombinanta cilvēka imūnglobulīna (Ig)G4 bāzes, kas iegūta, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju, Ķīnas kāmju olnīcu (CHO) šūnu suspensijas kultūrā.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

5 mg linvoseltamaba flakons satur 2,5 mg polisorbāta 80 katrā 2,5 ml flakonā, kas atbilst 1 mg/ml.

200 mg linvoseltamaba flakons satur 10 mg polisorbāta 80 katrā 10 ml flakonā, kas atbilst 1 mg/ml.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķidrums, kas būtībā nesatur redzamas daļiņas, ar pH 6,0 un osmolaritāti aptuveni 358 mmol/l (2 mg/ml) un aptuveni 372 mmol/l (20 mg/ml).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

LYNOZYFIC monoterapijas veidā indicēts pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu, kuri saņēmuši vismaz trīs iepriekšējas terapijas, ieskaitot proteasomu inhibitoru, imūnmodulējošu līdzekli un anti-CD38 monoklonālu antivielu, un kuriem pēdējās saņemtās terapijas laikā novērota slimības progresēšana.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem, kuriem ir pieredze multiplās mielomas ārstēšanā.

LYNOZYFIC jāievada veselības aprūpes speciālistam ar tūlītēju piekļuvi neatliekamās palīdzības aprīkojumam un atbilstošu medicīnisko atbalstu, lai pārvaldītu smagas reakcijas, piemēram, citokīnu atbrīvošanās sindromu (*cytokine release syndrome- CRS*), ar infūziju saistītas reakcijas (*infusion-related reactions- IRR*) vai imūnsistēmas efektoro šūnu izraisītu neirotoksicitātes sindromu (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome- ICANS*), ja tādas rodas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas uzsākšanas jāveic pilna asins analīze. Jāizslēdz jebkura aktīva infekcija (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ir jāizslēdz arī grūtniecība sievietēm reproduktīvā vecumā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Devas

Premedikācija

Lai samazinātu CRS un/vai IRR risku, pirms ārstēšanas jālieto 1. tabulā minētās premedikācijas zāles (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Premedikācijas zāles jālieto, līdz divas pilnas devas tiek panesamas bez CRS un/vai IRR.

1. tabula. Premedikācijas zāles

Deva	Premedikācijas zāles	Ievadišana atbilstoši LYNZYFIC infūzijai
Devas palielināšana (ieskaitot pirmo 200 mg devu)	40 mg deksametazona IV	1 līdz 3 stundas pirms infūzijas
	Antihistamīna līdzeklis (piemēram, 25 mg difenhidramīna iekšķīgi vai IV)	30 līdz 60 minūtes pirms infūzijas
	Paracetamols (piemēram, no 500 līdz 1000 mg iekšķīgi)	30 līdz 60 minūtes pirms infūzijas
Otrā 200 mg deva	Deksametazons	1 līdz 3 stundas pirms infūzijas
	40 mg deksametazona IV pacientiem, kuriem radās CRS un/vai IRR no iepriekšējās infūzijas	
	10 mg deksametazona IV pacientiem, kuriem nebija CRS un/vai IRR no iepriekšējās infūzijas	
	Antihistamīna līdzeklis (piemēram, 25 mg difenhidramīna iekšķīgi vai IV)	30 līdz 60 minūtes pirms infūzijas
	Paracetamols (piemēram, no 500 līdz 1000 mg iekšķīgi)	30 līdz 60 minūtes pirms infūzijas
Turpmākās 200 mg devas	- Ja pacientam radās CRS un/vai IRR iepriekšējās infūzijas laikā, atkārtojiet premedikāciju, kā iepriekš aprakstīts, ar otru 200 mg devu. - Kad 200 mg deva ir panesama bez CRS un/vai IRR: - ja pacients saņēma 40 mg deksametazona IV ar iepriekšējo infūziju, samazināt līdz 10 mg deksametazona IV un turpināt citas pirms ārstēšanas izmantotās zāles, kā aprakstīts iepriekš; - ja pacients saņēma 10 mg deksametazona IV ar iepriekšējo infūziju, pārtrauciet lietot visas premedikācijas zāles.	

Profilaktiskā terapija

Visiem pacientiem ieteicama profilaktiska ārstēšana saskaņā ar vietējām iestādes vadlīnijām attiecībā uz *Pneumocystis jirovecii* pneimoniju (PJP) un herpes simplex un zoster vīrusiem. Pamatojoties uz vietējām iestādes vadlīnijām, jāapsver profilaktisko pretmikrobu un pretvīrusu līdzekļu lietošana, tajā skaitā profilakse pret citomegalovīrusa (CMV) infekciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteicamās devas

Ieteicamās ārstēšanas devas palielināšanai, pilna ārstēšanas deva un ārstēšanas biežums ir parādīti 2. tabulā. Katru devu drīkst ievadīt tikai tad, ja iepriekšējā deva ir panesama. Informāciju par nepanesamām devām skatīt 3., 4. un 5. tabulā.

Visi pacienti jānovēro ievadīšanas laikā un 24 stundas pēc pirmās palielinātās ārstēšanas devas infūzijas beigām, vai nerodas iespējamās CRS, IRR un ICANS pazīmes un simptomi. Pacienti jāinformē, ka 24 stundas pēc pirmās palielināšanas ārstēšanas devas jāpaliek kopā ar aprūpētāju kvalificētā ārstēšanas centra tuvumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem ir bijusi CRS, IRR, neiroloģiska blakusparādība vai jebkāds ≥ 2 . pakāpes nevēlams notikums ar pirmo secīgās palielināšanas ārstēšanas devu, jānovēro ievadīšanas laikā un 24 stundas pēc otrās palielināšanas devas, un viņi jāinformē palikt 24 stundas kopā ar aprūpētāju kvalificētā ārstēšanas centra tuvumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

2. tabula. Ieteicamās devas

Dozēšanas shēma	Diena ^a	LYNOZYFIC deva	
Devas palielināšanas shēma	1. nedēļas 1. diena	1. palielināšanas ārstēšanas deva	5 mg
	2. nedēļas 1. diena	2. palielināšanas ārstēšanas deva	25 mg
	3. nedēļas 1. diena	Pirmā pilnā ārstēšanas deva	200 mg
Iknedēļas devu shēma	No 4. nedēļas līdz 13. nedēļai 10 ārstēšanas devām	Pilnas ārstēšanas devas	200 mg
Reizi divās nedēļās (ik pēc 2 nedēļām) dozēšanas shēma	14. nedēļa un pēc tam ik pēc 2 nedēļām	Pilnas ārstēšanas devas	200 mg
Pacienti, kuri ir saņēmuši vismaz 17 devas pa 200 mg un kuriem ir apstiprināta ļoti laba daļēja atbildes reakcija (<i>very good partial response- VGPR</i>) vai labāka saskaņā ar starptautiskās mielomas darba grupas (<i>international myeloma working group- IMWG</i>) kritērijiem 24. nedēļā vai pēc tās			
Reizi 4 nedēļās dozēšanas shēma	24. nedēļā vai vēlāk un pēc tam ik pēc 4 nedēļām	Ārstēšanas devas	200 mg
^a Iknedēļas devām jābūt ar vismaz 5 dienu intervālu. ^b Pacientiem, kuri nesaņiedza VGPR vai labāku 24. nedēļā, jāturpina saņemt LYNOZYFIC ik pēc 2 nedēļām.			

Ārstēšanas ilgums

Ārstēšana jāturpina līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Nevēlamo blakusparādību pārvaldība

3. tabulā aprakstīta CRS pārvaldība. 4. tabulā aprakstīta ICANS pārvaldība. 5. tabulā aprakstīta citu nevēlamu notikumu pārvaldība.

Citokīnu atbrīvošanās sindroms

Noteikt CRS, pamatojoties uz klīnisko izpausmi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Novērtēt un ārstēt citus drudža, hipoksijas un hipotensijas cēloņus. Ja ir aizdomas par CRS, apturēt LYNOZYFIC, līdz CRS izzūd. CRS ir jāpārvalda saskaņā ar ieteikumiem 3. tabulā un saskaņā ar pašreizējām prakses vadlīnijām. Jālieto atbalstoša CRS terapija, kas var ietvert intensīvu ārstēšanu smaga vai dzīvībai bīstama CRS gadījumā.

3. tabula. Ieteikumi citokīnu atbrīvošanās sindroma ārstēšanai

Pakāpe^a	Novērotie simptomi	Ieteikumi
1. pakāpe	Drudzis $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^b$	• Pārtraukt ārstēšanu, līdz CRS izzūd. • Nodrošināt atbalstošu aprūpi, kas var ietvert intensīvu aprūpi. • Apsvērt anticitokīnu terapiju^c un/vai kortikosteroīdus^d. • Atsākot ārstēšanu, skatīt 6. tabulu.
2. pakāpe	Drudzis $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^b$ ar: hipotensiju, kas reaģē uz šķidrumiem un kam nav nepieciešami vazopresori un/vai hipoksiju, kurai nepieciešams zemas plūsmas skābeklis ^c ar nazālu kanili vai netiešu plūsmu	• Pārtraukt ārstēšanu, līdz CRS izzūd. • Nodrošināt atbalstošu aprūpi, kas var ietvert intensīvu aprūpi. • Ja simptomi neuzlabojas 4 stundu laikā, ievadīt anticitokīnu zāles^c. • Pacienti ar orgānu toksicitāti ievadīt kortikosteroīdus^d. • Atsākot ārstēšanu, skatīt 6. tabulu.
3. pakāpe	Drudzis $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^b$ ar: hipotensiju, kurai nepieciešams vazopresors (ar vazopresīnu vai bez tā) un/vai hipoksiju, kurai nepieciešams augstas plūsmas skābeklis ^c ar deguna kanili, sejas masku, masku bez recirkulācijas vai Venturi masku.	• Pārtraukt ārstēšanu, līdz CRS izzūd. • Nodrošināt atbalstošu aprūpi, kas var ietvert intensīvu aprūpi, tajā skaitā anticitokīnu terapiju^c un kortikosteroīdus^d. • Atsākot ārstēšanu, skatīt 6. tabulu. • Pilnībā pārtraukt ārstēšanu, ja 3. pakāpes CRS atkārtojas ar turpmākajām infūzijām.
4. pakāpe	Drudzis $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^b$ ar: hipotensiju, kurai nepieciešami vairāki vazopresori (izņemot vazopresīnu); un/vai hipoksiju, kurai nepieciešams skābeklis ar pozitīvu spiedienu (piemēram, nepārtraukts pozitīvs elpceļu spiediens (CPAP), divlīmeņu pozitīvs elpceļu spiediens (BiPAP), intubācija un mākslīga plaušu ventilācija).	• Pilnībā pārtraukt ārstēšanu. • CRS jāpārvalda saskaņā ar 3. pakāpes ieteikumiem.
Cits	ASAT/ALAT $> 5 \times \text{ANR}$, kas saistīts ar CRS 3. vai zemāku pakāpi	• Pārtraukt ārstēšanu, līdz CRS izzūd un ASAT/ALAT ir $< 3 \times \text{ANR}$, ja sākumstāvokļa līmenis bija normāls, vai $1,5\text{--}3 \times$ sākumstāvokļa līmenis, ja sākumstāvokļa līmenis bija patoloģisks. • Nodrošināt atbalstošu aprūpi, kas var ietvert intensīvu aprūpi un uzraudzību. • Atsākot ārstēšanu, skatīt 6. tabulu.
^a	Pamatojoties uz Lī kritērijiem CRS novērtēšanai (Lee et al., 2019).	
^b	Saistīts ar CRS. Drudzis ne vienmēr var būt vienlaicīgi ar hipotensiju vai hipoksiju, jo tas var tikt maskēts ar intervencēm, piemēram, steroīdiem, pretinācības līdzekļiem vai anticitokīnu terapiju.	
^c	8 mg/kg tocilizumaba, kas ievadīts ar infūziju 1 stundas laikā, nedrīkst pārsniegt 800 mg.	

Pakāpe ^a	Novērotie simptomi	Ieteikumi
^d	Piemēram, 20 mg deksametazona dienā dalītās devās vai līdzvērtīgs līdzeklis.	
^e	Zemas plūsmas skābeklis, kas definēts kā skābeklis, kas piegādāts <6 l/min.: augstas plūsmas skābeklis, kas definēts kā skābeklis, kas piegādāts ≥6 l/min.	

Imūnsistēmas efektoro šūnu izraisīts neirotoksicitātes sindroms (ICANS)

ICANS pārvaldības ieteikumi ir apkopoti 4. tabulā. Pēc pirmām aizdomām par ICANS pazīmēm apturēt LYNOZYFIC lietošanu un apsvērt konsultācijas ar neirologu un citiem speciālistiem turpmākai izvērtēšanai un vadībai. Izslēgt citus neiroloģisko simptomu cēloņus. Nodrošināt atbalstošu terapiju, kas var ietvert intensīvu aprūpi smagiem vai dzīvībai bīstamiem ICANS.

4. tabula. Ieteikumi ICANS pārvaldībai

Pakāpe ^a	Novērotie simptomi ^b	Ieteikumi
Visas pakāpes	Skatīt informāciju par pakāpēm.	- Nodrošināt atbalstošu terapiju, kas var ietvert intensīvu aprūpi. Pārvaldīt saskaņā ar pašreizējām prakses vadlīnijām. - Krampju profilaksei apsvērt nesedatīvu pretkrampju līdzekļu lietošanu.
1. pakāpe	ICE ^c vērtējums 7–9, vai ierobežots apziņas līmenis ^d : spontāna apziņas atjaunošanās.	- Apturēt ārstēšanu, līdz neiroloģiskie simptomi izzūd vai atgriežas sākumstāvoklī. - Atsākot ārstēšanu, skatīt 6. tabulu.
2. pakāpe	ICE ^c vērtējums 3–6, vai ierobežots apziņas līmenis ^d : apziņas atjaunošanās, reaģējot uz balsi.	- Apturēt ārstēšanu, līdz neiroloģiskie simptomi izzūd vai atgriežas sākumstāvoklī. - Ievadīt deksametazonu^e 10 mg IV ik pēc 6 stundām. Turpināt lietot deksametazonu, līdz notiek atgriešanās uz 1. vai zemāku pakāpi, pēc tam devu pakāpeniski samazināt. - Atsākot ārstēšanu, skatīt 6. tabulu.
3. pakāpe	ICE ^c vērtējums 0–2, vai ierobežots apziņas līmenis ^d : apziņas atjaunošanās tikai pēc taktīlas stimulēšanas; vai lēkmes; vai arī - jebkādas klīniskas, fokālas vai ģeneralizētas lēkmes, kas ātri pāriet, vai - elektroencefalogrammā (EEG) nekonvulsīvas lēkmes, kas izzūd pēc intervences; vai paaugstināts intrakraniālais spiediens: neiroloģiskā attēldiagnostikā redzama fokāla/lokāla tūska.	- Apturēt ārstēšanu, līdz neiroloģiskie simptomi izzūd vai atgriežas sākumstāvoklī. - Apsvērt neiroloģisku novērtēšanu. - Ievadīt deksametazonu^e 10 mg IV ik pēc 6 stundām. Turpināt lietot deksametazonu, līdz notiek atgriešanās uz 1. vai zemāku pakāpi, pēc tam devu pakāpeniski samazināt. - Atsākot ārstēšanu, skatīt 6. tabulu. - Pilnībā pārtraukt ārstēšanu pēc atkārtotiem 3. pakāpes ICANS.
4. pakāpe	ICE ^c vērtējums 0, vai ierobežots apziņas līmenis ^d : vai arī:	- Pilnībā pārtraukt ārstēšanu. - Apsvērt neiroloģisku novērtēšanu. - Ievadīt deksametazonu^e 10 mg IV ik pēc 6 stundām. Turpināt lietot deksametazonu, līdz notiek atgriešanās uz 1. vai zemāku

Pakāpe ^a	Novērotie simptomi ^b	Ieteikumi
	- pacients nereaģē uz kairinājumiem, vai arī ir nepieciešama intensīva vai atkārtota taktīla stimulēšana, lai atjaunotos apziņa; vai - pacientam ir stupors vai koma; vai lēkmes; vai arī - dzīvībai bīstami ilgstoši krampji (>5 minūtes); vai - atkārtotas klīniskas vai epileptiskas lēkmes, neatgriežoties sākumstāvoklī starp tām; vai motoras atrades: - dziļi fokāls motorais vājums, piemēram, hemiparēze vai paraparēze; vai paaugstināts intrakraniāls spiediens/cerebrālā tūska, ar tādām pazīmēm/simptomiem kā: - neiroloģiskā attēldiagnostikā redzama difūza smadzeņu tūska; vai - decerebrācijai vai dekortikācijai raksturīga poza; vai - VI kraniālā nerva paralīze; vai - papillas tūska; vai - Kušinga triāde.	pakāpi, pēc tam devu pakāpeniski samazināt.
^a	Pamatojoties uz Amerikas Transplantācijas un šūnu terapijas biedrības (<i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy- ASTCT</i>) 2019. gada ICANS gradāciju.	
^b	Pārvaldību nosaka vissmagākais notikums, kas nav saistīts ar citiem iemesliem.	
^c	Ja pacients reaģē uz kairinājumiem un iespējams veikt imūno efektoru šūnu izraisītās encefalopātijas (<i>Cell-Associated Encephalopathy- ICE</i>) vērtēšanu, novērtēt: orientāciju (orientētācija attiecībā uz gadu, mēnesi, pilsētu, slimnīcu = 4 punkti); nosaukumus (nosaukt 3 priekšmetus, piemēram, norādīt uz pulksteni, pildspalvu, pogu = 3 punkti); komandu izpildi (piemēram, “parādiet man 2 pirkstus” vai “aizveriet acis un izbāziet mēli” = 1 punkts); rakstīšanu (spēja uzrakstīt vienkāršu teikumu = 1 punkts) un uzmanību (skaitīt atpakaļ no 100 pa desmit = 1 punkts). Ja pacients nereaģē uz kairinājumiem, un nav iespējams novērtēt ICE (4. pakāpes ICANS) = 0 punkti.	
^d	Nav saistāms ar citiem iemesliem.	
^e	Visas atsauces uz deksametazona lietošanu attiecas uz deksametazonu vai līdzvērtīgām zālēm.	

Citas nevēlamas reakcijas

Pārējo nevēlamo reakciju pārvaldības ieteikumi ir apkopoti 5. tabulā.

5. tabula. Ieteikumi citu nevēlamu reakciju pārvaldībai

Nevēlamā reakcija	Pakāpe	Ieteikumi
Ar infūziju saistītas reakcijas (IRR)	2. pakāpe	- Pārtraukt infūziju un ārstēt simptomus. - Var atsākt ārstēšanu ar atlikušo infūziju (kopējais infūzijas laiks nedrīkst pārsniegt 6 stundas), ja simptomi samazinās līdz 1. pakāpei vai sākumstāvoklim. - Atsākot ārstēšanu, skatīt 6. tabulu.
	3. pakāpe	- Pārtraukt infūziju un ārstēt simptomus. - Var atsākt, ja simptomi samazinās līdz 1. pakāpei vai sākumstāvoklim. - Atsākot ārstēšanu, skatīt 6. tabulu. - Pilnībā pārtraukt ārstēšanu, ja 3. pakāpes IRR atkārtojas ar turpmākajām infūzijām.
	4. pakāpe	Pilnībā pārtraukt ārstēšanu un ārstēt simptomus.
Neiroloģiska blakusparādība (izņemot ICANS)	2. pakāpe	- Apturēt ārstēšanu, līdz simptomi samazinās līdz 1. pakāpei vai sākumstāvoklim. - Atsākot ārstēšanu, skatīt 6. tabulu.
	3. pakāpe	- Apturēt ārstēšanu līdz simptomi samazinās līdz 1. pakāpei, vai sākumstāvoklim. - Atsākot ārstēšanu, skatīt 6. tabulu.
	4. pakāpe	- Apsvērt ārstēšanas pārtraukšanu pilnībā. - Ja ārstēšana netiek pilnībā pārtraukta, apturēt turpmāko ārstēšanas devu lietošanu līdz notiek atgriešanās 1. pakāpē vai sākumstāvoklī un skatīt 6. tabulu, lai atsāktu ārstēšanu.
Infekcijas	3. pakāpe	- Pārtraukt ārstēšanu pacientiem ar aktīvu infekciju, līdz infekcija uzlabojas līdz 1. vai zemākai pakāpei. - Atsākot ārstēšanu, skatīt 6. tabulu.
	4. pakāpe	Apsvērt ārstēšanas pārtraukšanu pilnībā. Ja ārstēšana netiek pilnībā pārtraukta, apturēt turpmāko ārstēšanas devu lietošanu līdz notiek atgriešanās 1. pakāpē vai sākumstāvoklī un ievērot 6. tabulā sniegtos ieteikumus par devas atsākšanu.
Citas nehematoloģiskas	3. pakāpe	Apturēt ārstēšanu līdz simptomi samazinās līdz 1. pakāpei, vai sākumstāvoklim.

Nevēlamā reakcija	Pakāpe	Ieteikumi
nevēlamas reakcijas		Atsākot ārstēšanu, skatīt 6. tabulu.
	4. pakāpe	- Apsvērt ārstēšanas pārtraukšanu pilnībā. - Ja ārstēšana netiek pilnībā pārtraukta, apturēt turpmāko ārstēšanas devu lietošanu līdz notiek atgriešanās 1. pakāpē vai sākumstāvoklī un ievērot 6. tabulā sniegtos ieteikumus par devas atsākšanu.
Hematoloģiski nevēlama reakcija	Trombocītu skaits mazāks par 50 000/mkl ar asiņošanu VAI mazāk nekā 25 000/mkl	- Pārtraukt ārstēšanu, līdz notiek atgriešanās 25 000/mkl vai augstākā līmenī, un nav asiņošanas pazīmju. - Atsākot ārstēšanu, skatīt 6. tabulu.
	Neitrofilo leukocītu absolūtais skaits ir mazāks par $1,0 \times 10^9/l$ ar 2. vai augstāka līmeņa infekciju VAI mazāk nekā $0,5 \times 10^9/l$	- Apturēt ārstēšanu līdz notiek atgriešanās $0,5 \times 10^9/l$ vai augstākā līmenī un infekcija uzlabojas līdz 1. pakāpei vai mazākais pakāpei. - Atsākot ārstēšanu, skatīt 6. tabulu.
	Febrīla neitropēnija	- Apturēt ārstēšanu, līdz neitrofilo leukocītu skaits ir lielāks par $1,0 \times 10^9/l$ un drudzis izzūd. - Atsākot ārstēšanu, skatīt 6. tabulu.

Devas pielāgošana, pamatojoties uz nevēlamām blakusparādībām

Lai pārvaldītu ar LYNOZYFIC saistīto toksicitāti, var būt nepieciešama devas atlikšana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nevēlamo blakusparādību pārvaldību skatīt 3., 4. un 5. tabulā. Ieteikumi par terapijas atsākšanu ar LYNOZYFIC pēc nevēlamas reakcijas ir uzskaitīti 6. tabulā.

Atsākot terapiju, devas jāievada vismaz 5 dienas pēc iepriekš ievadītās devas. Paaugstinātās ārstēšanas devas var atkārtot, pamatojoties uz klīnisko novērtējumu. Devas nedrīkst pārsniegt 2. tabulā ieteiktās. Ievadīt premedikācijas zāles saskaņā ar 1. tabulu. Pēc ārstēšanas atsākšanas, ja ievadītā deva ir panesama, turpināt ar nākamo ieteicamo devu saskaņā ar devu režīmu 2. tabulā.

6. tabula. Ieteikumi terapijas atsākšanai ar LYNOZYFIC pēc nevēlamas reakcijas

Pēdējā ievadītā deva	Nevēlamā reakcija un pakāpe	Deva terapijas atsākšanai ar nākamo plānoto devu ^a	Papildu ieteikumi terapijas atsākšanai ^b
5 mg	1. pakāpe: CRS un ICANS	Ja pagājušas ≤ 14 dienas kopš pēdējās devas, ievadīt 25 mg.	Ievadīt ar tādu pašu infūzijas ātrumu, kā iepriekšējo devu.
		Ja pagājušas > 14 dienas pēc pēdējās devas, atsākt palielināmo devu ievadīšanu no 5 mg.	
	2. pakāpe: CRS, IRR vai ICANS	Ja pagājušas ≤ 14 dienas kopš pēdējās devas, ievadīt 25 mg.	- Ja iepriekš novēro CRS vai IRR, atsākot ārstēšanu, apsvērt infūzijas ātruma samazināšanu līdz 50 % (kopā ne vairāk kā 6 stundas). - Ja iepriekš novēro CRS vai ICANS, uzraudzīt 24 stundas.
		Ja pagājušas > 14 dienas pēc pēdējās devas, atsākt palielināmo devu ievadīšanu no 5 mg.	
	3. pakāpe: CRS, IRR vai ICANS	Ievadīt 2,5 mg.	Ja iepriekš novēro CRS vai IRR, atsākot ārstēšanu,

Pēdējā ievadītā deva	Nevēlamā reakcija un pakāpe	Deva terapijas atsākšanai ar nākamo plānoto devu ^a	Papildu ieteikumi terapijas atsākšanai ^b
			samazināt infūzijas ātrumu līdz 50 % (kopā ne vairāk kā 6 stundas). Palielināt turpmāko infūziju ātrumu, ja tās tiek panesamas. Ja iepriekš novēro CRS vai ICANS, hospitalizēt uz 24 stundām.
	Atkārtota 3. pakāpe: CRS, IRR vai ICANS	pilnībā pārtraukt ārstēšanu.	Nav piemērojams
	4. pakāpe: CRS, IRR vai ICANS		
	ASAT/ALAT > 5 x ANR, kas saistīts ar CRS 2. vai zemāku pakāpi.	Ja transamināžu līmeņi 7 dienu laikā pēc paaugstināšanās sākuma samazinās virzienā uz sākumstāvokli, ievadīt 25 mg. Ja transamināžu līmeņi 7 dienu laikā pēc paaugstināšanās sākuma nesamazinās virzienā uz sākumstāvokli, ievadīt 2,5 mg.	Atsākot ārstēšanu, 2. pakāpes CRS apsvērt iespēju samazināt infūzijas ātrumu līdz 50 % (kopā ne vairāk kā 6 stundas).
	Visas pārējās nevēlamās blakusparādības 5. tabulā.	Ja pagājušas ≤ 14 dienas kopš pēdējās devas, ievadīt 25 mg.	Ievadīt ar tādu pašu infūzijas ātrumu, kā iepriekšējo devu.
		Ja pagājušas > 14 dienas pēc pēdējās devas, atsākt palielināmo devu ievadīšanu no 5 mg.	
25 mg	1. pakāpe: CRS un ICANS	Ja pagājušas ≤ 14 dienas kopš pēdējās devas, ievadīt 200 mg.	Ievadīt ar tādu pašu infūzijas ātrumu, kā iepriekšējo devu.
		Ja pagājušas > 14 un ≤ 28 dienas pēc pēdējās devas, atsākt palielināmo devu ievadīšanu no 25 mg.	
		Ja > 28 dienas pēc pēdējās devas, atsākt palielināmo devu ievadīšanu no 5 mg.	
	2. pakāpe: CRS, IRR vai ICANS	Ja pagājušas ≤ 14 dienas kopš pēdējās devas, ievadīt 200 mg.	- Ja iepriekš novēro CRS vai IRR, atsākot ārstēšanu, apsvērt infūzijas ātruma samazināšanu līdz 50 % (kopā ne vairāk kā 6 stundas). - Ja iepriekš novēro CRS vai ICANS, uzraudzīt 24 stundas.
		Ja pagājušas > 14 un ≤ 28 dienas pēc pēdējās devas, atsākt palielināmo devu ievadīšanu no 25 mg.	
		Ja > 28 dienas pēc pēdējās devas, atsākt palielināmo devu ievadīšanu no 5 mg.	
	3. pakāpe: CRS, IRR vai ICANS	Ievadīt 5 mg.	- Ja iepriekš novēro CRS vai IRR, atsākot ārstēšanu, samazināt infūzijas ātrumu līdz 50 % (kopā ne vairāk kā 6 stundas). - Ja iepriekš novēro CRS vai ICANS, hospitalizēt uz 24 stundām.
	Atkārtota 3. pakāpe: CRS, IRR vai ICANS	pilnībā pārtraukt ārstēšanu.	Nav piemērojams

Pēdējā ievadītā deva	Nevēlamā reakcija un pakāpe	Deva terapijas atsākšanai ar nākamo plānoto devu ^a	Papildu ieteikumi terapijas atsākšanai ^b
200 mg	4. pakāpe: CRS, IRR vai ICANS		
	ASAT/ALAT > 5 x ANR, kas saistīts ar CRS 2. vai zemāku pakāpi.	Ja transamināžu līmeņi 7 dienu laikā pēc paaugstināšanās sākuma samazinās virzienā uz sākumstāvokli, ievadīt 200 mg.	Atsākot ārstēšanu, 2. pakāpes CRS apsvērt iespēju samazināt infūzijas ātrumu līdz 50 % (kopā ne vairāk kā 6 stundas).
		Ja transamināžu līmeņi 7 dienu laikā pēc paaugstināšanās sākuma nesamazinās virzienā uz sākumstāvokli, atsākt palielināmo devu ievadīšanu no 5 mg.	
	Visas pārējās nevēlamās blakusparādības 5. tabulā.	Ja pagājušas ≤ 14 dienas kopš pēdējās devas, ievadīt 200 mg.	Ievadīt ar tādu pašu infūzijas ātrumu, kā iepriekšējo devu.
		Ja pagājušas > 14 un ≤ 28 dienas pēc pēdējās devas, atsākt palielināmo devu ievadīšanu no 25 mg.	
		Ja > 28 dienas pēc pēdējās devas, atsākt palielināmo devu ievadīšanu no 5 mg.	
200 mg	1. pakāpe: CRS un ICANS	Ja pagājušas ≤ 49 dienas kopš pēdējās devas, ievadīt 200 mg.	Ievadīt ar tādu pašu infūzijas ātrumu, kā iepriekšējo devu.
		Ja pagājušas > 49 dienas pēc pēdējās devas, atsākt palielināmo devu ievadīšanu no 5 mg.	
	2. pakāpe: CRS, IRR vai ICANS	Ja pagājušas ≤ 49 dienas kopš pēdējās devas, ievadīt 200 mg.	- Ja iepriekš novēro CRS vai IRR, atsākot ārstēšanu, apsvērt infūzijas ātruma samazināšanu līdz 50 % (kopā ne vairāk kā 6 stundas). - Ja iepriekš novēro CRS vai ICANS, uzraudzīt 24 stundas.
		Ja pagājušas > 49 dienas pēc pēdējās devas, atsākt palielināmo devu ievadīšanu no 5 mg.	
	3. pakāpe: CRS, IRR vai ICANS	Ja pagājušas ≤ 49 dienas kopš pēdējās devas, ievadīt 25 mg.	- Ja iepriekš novēro CRS vai IRR, atsākot ārstēšanu, samazināt infūzijas ātrumu līdz 50 % (kopā ne vairāk kā 6 stundas). - Ja iepriekš novēro CRS vai ICANS, hospitalizēt uz 24 stundām.
		Ja pagājušas > 49 dienas pēc pēdējās devas, atsākt palielināmo devu ievadīšanu no 5 mg.	
	Atkārtota 3. pakāpe: CRS, IRR vai ICANS	pilnībā pārtraukt ārstēšanu.	Nav piemērojams
	4. pakāpe: CRS, IRR vai ICANS		
	ASAT/ALAT > 5 x ANR, kas saistīts ar CRS 2. vai zemāku pakāpi.	Ja transamināžu līmeņi 7 dienu laikā pēc paaugstināšanās sākuma samazinās virzienā uz sākumstāvokli, ievadīt 200 mg.	Atsākot ārstēšanu, 2. pakāpes CRS apsvērt iespēju samazināt infūzijas ātrumu līdz 50 % (kopā ne vairāk kā 6 stundas).
		Ja transamināžu līmeņi 7 dienu laikā nesamazinās virzienā uz sākumstāvokli, un kopš pēdējās devas ir pagājušas ≤ 49 dienas, ievadīt 25 mg.	

Pēdējā ievadītā deva	Nevēlamā reakcija un pakāpe	Deva terapijas atsākšanai ar nākamo plānoto devu ^a	Papildu ieteikumi terapijas atsākšanai ^b
		Ja transamināžu līmeņi 7 dienu laikā nesamazinās virzienā uz sākumstāvokli, un kopš pēdējās devas ir pagājušas > 49 dienas, atsākt palielināmo devu ievadīšanu no 5 mg.	
	Visas pārējās nevēlamās blakusparādības 5. tabulā.	Ja pagājušas ≤ 49 dienas kopš pēdējās devas, ievadīt 200 mg.	• Ievadīt ar tādu pašu infūzijas ātrumu, kā iepriekšējo devu.
		Ja pagājušas > 49 dienas pēc pēdējās devas, atsākt palielināmo devu ievadīšanu no 5 mg.	

^a Atsākot terapiju, devas jāievada vismaz 5 dienas pēc iepriekš ievadītās devas.

^b Ja infūzijas ātrums tika samazināts un ārstēšanas deva ir panesama, turpmākajām infūzijām infūzijas ātrumu var pakāpeniski palielināt, pamatojoties uz klīnisko vērtējumu (minimālais ilgums 30 minūtes).

Izlaistas devas

Ja deva tiek izlaista tāda iemesla dēļ, kas nav iekļauts 3., 4. un 5. tabulā, deva jāievada pēc iespējas ātrāk, pamatojoties uz 7. tabulu.

7. tabula. Ieteikumi terapijas atsākšanai ar LYNOZYFIC pēc izlaistas devas

Pēdējā ievadītā deva	Laiks kopš pēdējās devas ievadīšanas ^a	Rīkošanās ar nākamo devu.
5 mg	≤ 14 dienas	Ievadīt 25 mg.
	> 14 dienas	Atsākt palielināmo devu ievadīšanu no 5 mg.
25 mg	≤ 14 dienas	Ievadīt 200 mg.
	> 14 dienas un ≤ 28 dienas	Atsākt palielināmo devu ievadīšanu no 25 mg.
	> 28 dienas	Atsākt palielināmo devu ievadīšanu no 5 mg.
200 mg	≤ 49 dienas	Ievadīt 200 mg.
	> 49 dienas	Atsākt palielināmo devu ievadīšanu no 5 mg.
PIEZĪME: Ievadīt premedikācijas zāles saskaņā ar 1. tabulu. ^a Apsvērt ieguvumu un risku, atsākot LYNOZYFIC lietošanu pacientiem, kuriem nepieciešama devas atlikšana vairāk par 30 dienām.		

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem (CrCL ≥ 60 līdz < 90 ml/min), vidēji smagiem (CrCL ≥ 30 līdz < 60 ml/min) vai smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL ≥ 15 līdz < 30 ml/min) deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns > ANR līdz 1,5 × ANR vai ASAT > ANR) deva nav jāpielāgo. LYNOZYFIC nav pētīts pacientiem ar vidēji smagiem (kopējais bilirubīns > 1,5 līdz 3 × ANR, jebkāds ASAT) vai smagiem (kopējais bilirubīns > 3 līdz 10 × ANR, jebkāds ASAT) aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem devas ieteikumus nevar sniegt (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

LYNOZYFIC nav piemērots lietošanai multiplās mielomas ārstēšanai pediatriskā populācijā.

Lietošanas veids

LYNOZYFIC ir paredzēts tikai intravenozai lietošanai.

LYNOZYFIC jāievada intravenozas infūzijas veidā caur speciālu infūzijas sistēmu. Ieteicams izmantot 0,2 mikronu līdz 5 mikronu poliētersulfona (PES) filtru (skatīt 6.6. apakšpunktu).

- 1. palielināmo ārstēšanas devu, 2. palielināmo ārstēšanas devu un pirmo pilno LYNOZYFIC ārstēšanas devu ievada 4 stundu infūzijas veidā. Ja pirmā pilnā LYNOZYFIC ārstēšanas deva ir panesama, infūzijas laiku var samazināt līdz 1 stundai nākamajai pilnajai ārstēšanas devai un pēc tam līdz 30 minūtēm visām nākamajām pilnajām ārstēšanas devām.
- Ieteikumus par infūzijas atsākšanu pēc nevēlamas reakcijas skatīt 6. tabulā.
- LYNOZYFIC nedrīkst ievadīt intravenozas vai bolus injekcijas veidā.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS)

Ir ziņots par CRS gadījumiem pacientiem, kuri saņem linvoseltamabu (skatīt 4.8. apakšpunktu). CRS ir stāvoklis, kas var būt nopietns vai dzīvībai bīstams.

CRS klīniskās pazīmes un simptomi ietvēra, bet neaprobežojās ar pireksiju, drebuļiem, hipoksiju, tahikardiju un hipotensiju.

Lai samazinātu CRS risku, ievadīt premedikācijas zāles (skatīt 1. tabulu) un uzsākt terapiju atbilstoši LYNOZYFIC devas palielināšanai (skatīt 2. tabulu).

Visi pacienti jānovēro, vai infūzijas laikā un pēc tās nav CRS pazīmju un simptomu. Visiem pacientiem jāiesaka nekavējoties vērsties pēc medicīniskās palīdzības, ja rodas CRS pazīmes vai simptomi.

Pirmajai LYNOZYFIC palielināšanas ārstēšanas devai pacientiem jānorāda palikt kopā ar aprūpētāju kvalificētā ārstēšanas centra tuvumā 24 stundas pēc infūzijas beigām.

Otrajai palielināšanas ārstēšanas devai un turpmākajām devām pacientiem jānorāda palikt kopā ar aprūpētāju kvalificētā ārstēšanas centra tuvumā 24 stundas pēc infūzijas beigām:

- otrajai LYNOZYFIC palielināšanas ārstēšanas devai, ja pacientam radās CRS ar pirmo palielināšanas ārstēšanas devu;
- nākamajai devai, ja pacientam radās 2. pakāpes CRS ar iepriekšējo devu.

Pacientiem, kuriem jebkurā laikā rodas pirmais 3. pakāpes CRS notikums, pēc nākamās devas saņemšanas ir jāhospitalizē 24 stundas.

Pēc pirmās CRS pazīmes pacienti nekavējoties jānovērtē hospitalizācijai, jāpārvalda saskaņā ar pašreizējām prakses vadlīnijām un jāveic atbalstošā aprūpe; jāaptur LYNOZYFIC lietošana, līdz CRS izzūd, un jāmaina nākamā deva vai pilnībā jāpārtrauc LYNOZYFIC lietošana, pamatojoties uz smaguma pakāpi (skatīt 3. tabulu).

Ar infūziju saistīta reakcija (IRR)

IRR var būt klīniski neatšķirama no CRS izpausmēm. IRR gadījumā pārtraukt vai palēnināt infūzijas ātrumu, vai pilnībā pārtraukt LYNOZYFIC lietošanu, pamatojoties uz reakcijas smagumu (skatīt 5. tabulu).

Imūnsistēmas efektoro šūnu izraisīts neirotoksicitātes sindroms (ICANS)

Ir ziņots par ICANS gadījumiem pacientiem, kuri saņem linvoseltamabu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Klīniskās ICANS pazīmes un simptomi var ietvert, bet neaprobežojas ar afāziju, smadzeņu tūsku, apjukumu, ierobežotu apziņas līmeni, dezorientāciju, encefalopātiju un krampju rašanos.

Visi pacienti ārstēšanas laikā jāuzrauga, vai pacientiem nav ICANS pazīmju un simptomu.

Pirmajai LYNOZYFIC palielināšanas ārstēšanas devai pacientiem jānorāda palikt kopā ar aprūpētāju kvalificētā ārstēšanas centra tuvumā 24 stundas pēc infūzijas beigām.

Otrajai palielināšanas ārstēšanas devai un turpmākajām devām pacientiem jānorāda palikt kopā ar aprūpētāju kvalificētā ārstēšanas centra tuvumā 24 stundas pēc infūzijas beigām:

- otrajai LYNOZYFIC palielināšanas ārstēšanas devai, ja pacientam radās ICANS ar pirmo palielināšanas ārstēšanas devu;
- nākamajai devai, ja pacientam radās 2. pakāpes ICANS ar iepriekšējo devu.

Pacientiem, kuriem jebkurā laikā rodas pirmais 3. pakāpes ICANS notikums, pēc nākamās devas saņemšanas ir jāhospitalizē 24 stundas.

Pēc pirmās ICANS pazīmes pacients nekavējoties jānovērtē; jānodrošina atbalstoša terapija un jāapsver turpmāka ārstēšana saskaņā ar pašreizējām prakses vadlīnijām. LYNOZYFIC lietošana jāpārtrauc, līdz ICANS izzūd un nākamā deva jāmaina vai pilnībā jāpārtrauc LYNOZYFIC lietošana, pamatojoties uz smaguma pakāpi (skatīt 4. tabulu). Pacientiem jāiesaka nekavējoties vērsties pēc medicīniskās palīdzības, ja jebkurā laikā rodas ICANS pazīmes vai simptomi.

Sakarā ar iespējamu ICANS pacientiem, kuri saņem LYNOZYFIC, pastāv apjukuma un nomāktas apziņas risks. Ieteikt pacientiem atturēties no transportlīdzekļa vadīšanas vai lielu vai potenciāli bīstamu mehānismu apkalpošanas 24 stundas pēc katras ārstēšanas devas palielināšanas pabeigšanas un jebkādu jaunu neiroloģisku simptomu parādīšanās gadījumā, līdz simptomi izzūd (skatīt 4.7. apakšpunktu).

Infekcijas

Pacientiem, kuri saņem linvoseltamabu, ziņots par nopietniem, dzīvībai bīstamiem vai letāliem infekcijas gadījumiem. LYNOZYFIC terapijas laikā ir radusies arī progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nedrīkst uzsākt ārstēšanu pacientiem ar aktīvām infekcijām. Pirms ārstēšanas ar LYNOZYFIC un tās laikā jāuzrauga, vai pacientiem nav infekcijas pazīmju un simptomu, un atbilstoši jāārstē. Visiem pacientiem ieteicama profilaktiska ārstēšana saskaņā ar vietējām iestādes vadlīnijām attiecībā uz *Pneumocystis jirovecii* pneimoniju (PJP) un herpes simplex un zoster vīrusiem. Profilaktiski pretmikrobu līdzekļi un pretvīrusu līdzekļi, tajā skaitā profilakse pret CMV, jālieto saskaņā ar vietējām iestādes vadlīnijām. Visiem pacientiem saskaņā ar vietējām iestādes vadlīnijām jāveic vakcinācija pret sezonālo gripu, COVID-19, *Haemophilus influenza* un *Pneumococcus*.

LYNOZYFIC lietošana jāaptur vai jāapsver LYNZYFIC pārtraukšanu pilnībā, pamatojoties uz infekcijas smagumu (skatīt 5. tabulu).

Hipogammaglobulinēmija

Ziņots, ka linvoseltamabu saņēmušiem pacientiem ir bijusi hipogammaglobulinēmija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas un tās laikā jāuzrauga imūnglobulīna (Ig) līmenis. Ārstēšanu ar zemādas vai IV Ig var apsvērt, ja IgG līmenis ir zemāks par 400 mg/dl, un pacienti jāārstē saskaņā ar vietējām iestādē spēkā esošajām vadlīnijām, tajā skaitā infekciju piesardzības pasākumiem un antibakteriālo profilaksi.

Neitropēnija

Ziņots, ka linvoseltamabu saņēmušiem pacientiem novēroti neitropēnijas un febrilās neitropēnijas gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāuzrauga pilna asins aina sākumstāvoklī un periodiski ārstēšanas laikā un jānodrošina atbalstoša aprūpe saskaņā ar vietējām vadlīnijām. Jānovēro, vai pacientiem ar neitropēniju nav infekcijas pazīmju. Jāaptur LYNZYFIC lietošana, pamatojoties uz smaguma pakāpi (skatīt 5. tabulu).

Vakcīnas

LYNOZYFIC lietošanas laikā var būt samazināta imūnā atbildes reakcija uz vakcīnām.

Imunizācijas drošums ar dzīvām vīrusu vakcīnām LYNZYFIC ārstēšanas laikā vai pēc tās nav pētīts. Vakcinācija ar dzīvu vīrusu vakcīnām jāveic tikai vismaz 4 nedēļas pirms ārstēšanas sākšanas vai, kad pēc ārstēšanas notikusi imunitātes atjaunošanās.

Pacienta kartīte

Ārstam ar pacientu jāpārrunā LYNZYFIC terapijas riski. Pacientiem jāiedod Pacienta kartīte, jāinstruē to vienmēr nēsāt līdzī un uzrādīt visiem saviem veselības aprūpes speciālistiem. Pacienta kartītē ir aprakstītas bieži sastopamās CRS un ICANS pazīmes un simptomi, kā arī sniegti norādījumi, kad pacientam nekavējoties jāvērsas pēc medicīniskās palīdzības, sniegti uzraudzības norādījumi un ietverta terapiju nozīmējošā ārsta kontaktinformācija.

Palīgvielas

Šīs zāles satur polisorbātu 80, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu mijiedarbības pētījumi ar LYNZYFIC nav veikti.

Pārejoša citokīnu līmeņa paaugstināšanās var nomākt CYP450 enzīmu aktivitātes. Lielākais zāļu mijiedarbības risks ir devas palielināšanas režīma un pirmās pilnās 200 mg devas laikā pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem CYP450 substrātus. Jāuzrauga zāļu, kas ir CYP substrāti, toksicitāte vai koncentrācija, jo minimālas koncentrācijas izmaiņas var izraisīt nopietnas nevēlamas reakcijas (piemēram, ciklosporīns, fenitoīns, sirolīms un varfarīns).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietēm reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar LYNZYFIC jāpārbauda grūtniecības statuss pacientēm reproduktīvā vecumā.

Pacientēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas ar LYNOZYFIC laikā un vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās devas vajadzētu lietot efektīvu kontracepcijas metodi.

Grūtniecība

Dati par LYNOZYFIC lietošanu grūtniecēm nav pieejami. Linvoseltamaba pētījumi par reproduktīvo vai attīstības toksicitāti dzīvniekiem nav veikti. Linvoseltamabs izraisa T šūnu aktivizāciju un citokīnu atbrīvošanu; imūnā aktivizācija var apdraudēt grūtniecības uzturēšanu. Ir zināms, ka cilvēka imūnglobulīns G (IgG) šķērso placentu, tāpēc linvoseltamabs var tikt pārnesta no grūtnieces uz attīstošos augli. LYNOZYFIC nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kas nelieto kontracepcijas līdzekļus. Pamatojoties uz tā darbības mehānismu, LYNOZYFIC var izraisīt kaitējumu auglim, ieskaitot B šūnu un plazmas šūnu limfocitopēniju, ja to lieto grūtniecei.

Barošana ar krūti

Nav informācijas par linvoseltamaba klātbūtni mātes pienā, ietekmi uz zīdaini, kas barots ar krūti, vai ietekmi uz piena sekrēciju. Ir zināms, ka cilvēka IgG var izdalīties mātes pienā. Barošana ar krūti jāpārtrauc ārstēšanas ar LYNOZYFIC laikā un vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās devas, jo pastāv nopietnu nevēlamu reakciju risks bērnam, kas barots ar krūti.

Fertilitāte

Dati par linvoseltamaba ietekmi uz fertilitāti nav pieejami (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

LYNOZYFIC būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Sakarā ar iespējamu ICANS, pacientiem, kuri saņem LYNOZYFIC, pastāv apjukuma un nomāktas apziņas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacienti jāsniedz norādes atturēties no transportlīdzekļa vadīšanas vai lielu vai potenciāli bīstamu mehānismu apkalpošanas 24 stundas pēc katras ārstēšanas devas palielināšanas pabeigšanas un jebkādu neiroloģisku simptomu parādīšanās gadījumā, līdz simptomi izzūd.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās reakcijas bija muskuļu un skeleta sāpes (52 %), citokīnu atbrīvošanās sindroms (46 %), neitropēnija (43 %), klepus (42 %), caureja (39 %), anēmija (38 %), nogurums (36 %), pneimonija (32 %) un augšējo elpceļu infekcija (30 %).

Nopietnas nevēlamās blakusparādības radās 75 % pacientu, kuri saņēma LYNOZYFIC. Visbiežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija citokīnu atbrīvošanās sindroms (27 %), pneimonija (13 %), COVID-19 (7 %) un akūts nieru bojājums (5 %).

Pilnīga LYNOZYFIC lietošanas pārtraukšana blakusparādību dēļ notika 19 % pacientu. Visbiežākās nevēlamās reakcijas, kas izraisīja pārtraukšanu, bija COVID-19 pneimonija (1,7 %), *Pneumocystis jirovecii* pneimonija (1,7 %) un pseidomonu sepse (1,7 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Aprakstītā drošuma populācija ietver 117 pacientus ar recidivējošu vai refraktāru multiplo mielomu, kuri saņēma LYNOZYFIC ar ieteicamo palielināšanas ārstēšanas devu un pilno ārstēšanas devu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja vien nav norādīts citādi, 8. tabulā minēto nevēlamo reakciju biežums pamatojas uz visu cēloņu nevēlamo notikumu biežumu, kas identificēts 117 pacientiem, kuri tika pakļauti linvoseltamaba iedarbībai klīniskajā pētījumā ar mediānu 53 nedēļas (diapazons no 1 līdz 167).

Klīniskā pētījuma laikā novērotās nevēlamās reakcijas ir uzskaitītas tālāk pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma. Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās reakcijas ir norādītas to nopietnības samazināšanas secībā.

8. tabula. Nevēlamās reakcijas, kas rodas pacientiem ar multiplo mielomu, kuri ārstēti ar LYNOZYFIC

MedDRA orgānu sistēmu klase	Nevēlamā reakcija	Biežuma kategorijas (visas pakāpes)	Jebkura pakāpe (%)	3. vai 4. pakāpe (%)
Infekcijas un infestācijas	Pneimonija ^a	Ļoti bieži	32	21
	COVID-19	Ļoti bieži	17	7
	Augšējo elpceļu infekcija ^b	Ļoti bieži	30	2,6
	Urīnceļu infekcija ^c	Ļoti bieži	19	8
	Sepse ^d	Bieži	8	3,4
	Citomegalovīrusa infekcija ^e	Bieži	4,2	2,6
	Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija	Retāk	0,9	0
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija	Ļoti bieži	43	42
	Trombocitopēnija	Ļoti bieži	20	15
	Anēmija	Ļoti bieži	38	31
	Limfopēnija	Ļoti bieži	12	11
	Febrīla neitropēnija	Bieži	7	7
Imūnās sistēmas traucējumi	Citokīnu atbrīvošanās sindroms	Ļoti bieži	46	0,9
	Hipogammaglobulinēmija	Ļoti bieži	16	0,9
Vielmaiņas un uztura traucējumi	Samazināta ēstgriba	Ļoti bieži	15	0,9
	Hiperurikēmija	Ļoti bieži	10	1,7
	Hipofosfatēmija	Ļoti bieži	14	0,9
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Ļoti bieži	13	0
Nervu sistēmas traucējumi	Encefalopātija (izņemot ICANS) ^f	Ļoti bieži	16	3,4
	Skeleta un muskuļu sāpes	Ļoti bieži	52	3,4
	Sāpes ^g	Ļoti bieži	22	1,7
	Motorā disfunkcija ^h	Ļoti bieži	18	1,7
	Galvassāpes ⁱ	Ļoti bieži	23	0,9

MedDRA orgānu sistēmu klase	Nevēlamā reakcija	Biežuma kategorijas (visas pakāpes)	Jebkura pakāpe (%)	3. vai 4. pakāpe (%)
	ICANS ^j	Bieži	8	2,6
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija	Ļoti bieži	10	4,3
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Klepus	Ļoti bieži	42	0
	Aizdusa	Ļoti bieži	23	0,9
	Aizlikts deguns	Ļoti bieži	18	0
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži	39	1,7
	Aizcietējums	Ļoti bieži	18	0
	Slikta dūša	Ļoti bieži	23	0
	Vemšana	Ļoti bieži	20	0
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi ^k	Ļoti bieži	19	2,6
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Tūska ^l	Ļoti bieži	21	0,9
	Pireksija	Ļoti bieži	17	0
	Nogurums ^m	Ļoti bieži	36	0
	Drebuļi	Ļoti bieži	10	0
Izmeklējumi	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Ļoti bieži	12	0
	Samazināta ķermeņa masa	Ļoti bieži	10	0
	Paaugstināts transamināžu līmenis	Bieži	9,4	2,6
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Ar infūziju saistītas reakcijas ⁿ	Bieži	9	1,7
^a Pneimonija ietver atipisku pneimoniju, COVID-19 pneimoniju, hemofilu infekciju, gripu, metapneimovīrusa infekciju, PJP, pneimoniju, citomegalovīrusa pneimoniju, sēnīšu pneimoniju, gripas pneimoniju un vīrusu pneimoniju. ^b Augšējo elpceļu infekcija ietver akūtu sinusītu, bronhītu, nazofaringītu, faringītu, elpceļu infekciju, rinītu, rinovīrusu infekciju, sinobronhītu, sinusītu, augšējo elpceļu infekciju un augšējo elpceļu vīrusu infekciju. ^c Urīnceļu infekcija ietver cistītu, escherichia urīnceļu infekciju, klebsiella urīnceļu infekciju, urīnceļu infekciju, bakteriālo urīnceļu infekciju, enterokoku urīnceļu infekciju un stafilokoku urīnceļu infekciju. ^d Sepsis ietver sepsi, septisko šoku, pseidomonu sepsi, streptokoku sepsi, escherichia sepsi un hemofilu sepsi. ^e CMV infekcija ietver citomegalovīrusa infekcijas reaktivāciju, citomegalovīrusa infekciju un citomegalovīrusa virēmiju un izslēdz citomegalovīrusa pneimoniju. ^f Encefalopātija ietver uzbudinājumu, amnēziju, afāziju, kognitīvos traucējumus, apjukumu, delīriju, ierobežotu apziņas līmeni, encefalopātiju, atmiņas traucējumus, garīgā stāvokļa izmaiņas, garastāvokļa izmaiņas, miegainību, toksisku encefalopātiju un neietver ICANS. ^g Sāpes ietver sāpes ausīs, sāpes sānos, cirkšņa sāpes, orofaringeālas sāpes, sāpes un zobu sāpes.				

MedDRA orgānu sistēmu klase	Nevēlamā reakcija	Biežuma kategorijas (visas pakāpes)	Jebkura pakāpe (%)	3. vai 4. pakāpe (%)
^h	Motorā disfunkcija ietver dizartriju, disfoniju, gaitas traucējumus, muskuļu spazmu, muskuļu vājumu un trīci.			
ⁱ	Galvassāpes ietver galvassāpes un migrēnu.			
^j	ICANS pamatā ir izvērtētie ICANS, par kuriem ziņots ar ICANS terminiem, ierobežots apziņas līmenis, encefalopātija un toksiska encefalopātija.			
^k	Izsitumi ietver aknei līdzīgu dermatītu, kontakta dermatītu, zāļu izraisītus izsitumus, eritēmu, izsitumus, eritematozus izsitumus, makulopapulārus izsitumus, niezošus izsitumus un stāzes dermatītu.			
^l	Tūska ietver sejas tūsku, lūpu tūsku, lokalizētu tūsku, tūsku un perifēru tūsku.			
^m	Nogurums ietver nogurumu, letarģiju un nespēku.			
ⁿ	Ar infūziju saistītas reakcijas, kas saistītas ar IVIG ievadīšanu, nav iekļautas.			

Atsevišķu nevēlamo reakciju apraksts

Citokīnu atbrīvošanās sindroms

CRS radās 46 % pacientu, kuri saņēma LYNOZYFIC ieteiktajā devā, 1. pakāpes CRS radās 35 % pacientu, 2. pakāpes — 10 % un 3. pakāpes — 0,9 %. Trīsdesmit astoņiem procentiem no visiem pacientiem bija CRS pēc 1. palielināmās ārstēšanas devas; 8 % no visiem pacientiem bija sākotnējais CRS notikums pēc nākamās devas. Septiņpadsmit procentiem pacientu, kuri saņēma 2. palielināmo ārstēšanas devu, attīstījās CRS pēc 2. palielināmās ārstēšanas devas, 10 % pacientu, kuri saņēma pirmo pilno ārstēšanas devu, attīstījās CRS pēc pirmās pilnās ārstēšanas LYNOZYFIC devas un 3,6 % pacientu, kuri saņēma otro pilno ārstēšanas devu, attīstījās CRS pēc otrās pilnās ārstēšanas devas. Par 3. pakāpes CRS gadījumu tika ziņots pēc pirmās palielināmās ārstēšanas devas. Deviņiem pacientiem pēc 1. vai 2. palielināmās ārstēšanas devas bija 2. pakāpes CRS, un trīs pacientiem pēc 2. palielināmās ārstēšanas devas bija 2. pakāpes CRS. Atkārtots CRS radās 20 % pacientu. CRS atrisinājās visiem pacientiem, un laika mediāna līdz CRS sākumam no infūzijas beigām bija 11 stundas (diapazons: no -1,1 līdz 184) pēc pēdējās ievadītās devas ar ilguma mediānu 16 stundas (diapazons: no 1 līdz 96).

CRS klīniskās pazīmes un simptomi ietvēra, bet neaprobežojas ar pireksiju, drebuļiem, hipoksiju, tahikardiju un hipotensiju.

Klīniskajā pētījumā 19 % pacientu saņēma tocilizumabu un 11 % saņēma kortikosteroīdus CRS pārvaldībai.

Ar infūziju saistītas reakcijas

IRR var būt klīniski neatšķirama no CRS izpausmēm. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar ieteicamo devas palielināšanas režīmu un premedikācijas zālēm, IRR rādītājs bija 9 %, ieskaitot 4,3 % 2. pakāpes IRR un 1,7 % 3. pakāpes IRR. Ja ir aizdomas par IRR, pacienti jāpārvalda saskaņā ar ieteikumiem 5. tabulā.

Imūnsistēmas efektoru šūnu izraisīts neirotoksicitātes sindroms (ICANS)

ICANS radās 8 % pacientu, kuri saņēma LYNOZYFIC ar ieteicamo dozēšanas režīmu, ieskaitot 3. pakāpes notikumus 2,6 % pacientu. Lielākajai daļai pacientu ICANS radās pēc 1. palielināmās ārstēšanas devas (5 %). 1,8 % pacientu pirmo reizi novēroja ICANS pēc 2. palielināmās ārstēšanas devas un 0,9 % pacientu pirmo reizi novēroja ICANS pēc nākamās pilnās LYNOZYFIC ārstēšanas devas. Atkārtots ICANS radās 0,9 % pacientu. ICANS izzuda visiem pacientiem, izņemot tos, kuri atsaucā piekrišanu turpmākai novērošanai. Laika mediāna līdz ICANS sākumam bija 1 diena (diapazons: no 1 līdz 4) pēc pēdējās devas ar ilguma mediānu 2 dienas (diapazons: no 1 līdz 11). ICANS sākums var būt vienlaicīgi ar CRS, pēc CRS atrisināšanās vai bez CRS. Visi ICANS pacientiem radās vienlaicīgi ar CRS vai IRR vai pēc to atrisināšanās.

Infekcijas

Nopietnas infekcijas radās 43 % pacientu, kuri saņēma LYNOZYFIC ieteiktajā devā, ar 3. vai 4. pakāpes infekcijām, kas radās 36 % gadījumu. Infekcijas, kas bija letālas 30 dienu laikā pēc pēdējās devas, radās 4 % pacientu. Smagas oportūnistiskas infekcijas radās 6 % pacientu. Pacienti, kuri saņēma LYNOZYFIC, radās divi progresējošas multifokālās leikoencefalopātijas (PML) gadījumi, abos gadījumos bija letāls iznākums.

Neitropēnija

Neitropēnija (ieskaitot samazinātu neitrofilo leukocītu skaitu) radās 43 % pacientu, kuri klīniskā pētījuma ieteiktajā devā saņēma LYNOZYFIC, tajā skaitā 42 % 3.–4. pakāpes notikumu. Laika mediāna līdz neitropēnijas sākumam bija 73 dienas (diapazons no 0 līdz 421 dienai). Septiņdesmit četri procenti pacientu, kuriem bija neitropēnija, saņēma ārstēšanu ar G-CSF. Febrīla neitropēnija radās 8 % pacientu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas blakusparādību pazīmes vai simptomi, un jāuzsāk atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālo antivielu un antivielu zāļu konjugāti, ATĶ kods: **vēl nav piešķirts**

Darbības mehānisms

Linvoseltamabs ir uz cilvēka IgG4 balstīta dubultspecifiska antiViela, kas saistās ar 3. diferenciacijas klasteri (CD3), ar T šūnu receptoru kompleksu saistītu T šūnu antigēnu un B šūnu nobriešanas antigēnu (*B-cell maturation antigen*- BCMA), kurš novērojams uz ļaundabīgu multiplās mielomas B līnijas šūnu virsmas, kā arī vēlīnā posma B šūnām un plazmas šūnām. Vienlaicīga abu linvoseltamaba ķēžu iesaiste izraisa sinapses veidošanos starp T šūnu un BCMA ekspresijas šūnu, kas izraisa T šūnu aktivāciju un poliklonālās citotoksiskās T šūnu atbildes reakcijas veidošanos, kā rezultātā tiek novirzīta mērķa šūnu, tajā skaitā ļaundabīgo multiplās mielomas B līnijas šūnu, līze. Šis efekts rodas neatkarīgi no T šūnu receptoru specifikas vai atkarības no galvenajāmhistokompatibilitātes kompleksa (*major histocompatibility complex*- MHC) I klases molekulām uz antigēnu nodrošinošo šūnu virsmas.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pārejoša cirkulējošo citokīnu (IL-2, IL-6 un IFN-γ) līmeņa paaugstināšanās galvenokārt tika novērota devas palielināšanas režīma un pirmās pilnās 200 mg devas laikā. Visaugstākais citokīnu līmenis parasti tika novērots 4 stundas pēc katras infūzijas un parasti atgriezās sākuma stāvoklī pirms nākamās devas. Pēc nākamajām devām tika novērota ierobežota citokīnu izdalīšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūngenitāte

Ārstēšanas laikā LINKER-MM1 pētījumā (novērtēts līdz 30 mēnešiem) kopējais ar terapiju saistīto linvoseltamaba antivielu sastopamības biežums bija 1,0 % (2/192) pacientiem, kuri ārstēti ar linvoseltamabu. Nav novēroti pierādījumi par antivielu pret zālēm ietekmi uz farmakokinētiku vai drošumu; tomēr dati joprojām ir ierobežoti.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Linvoseltamaba efektivitāte tika novērtēta pacientiem ar recidīvējošu vai refraktāru multiplo mielomu atklātā, daudzcentru, vairāku kohortu, 1./2. fāzes pētījumā LINKERS-MM1. Pētījumā bija iekļauti pacienti, kuri iepriekš bija saņēmuši vismaz 3 terapijas, ieskaitot proteasomu inhibitoru (PI), imūnmodulējošu līdzekli (IMiD) un anti-CD38 antivielu.

Pētījumā netika iesaistīti pacienti ar zināmiem multiplās mielomas smadzeņu bojājumiem vai meningeālu iesaisti, neirodeģeneratīvu stāvokli anamnēzē; CNS kustību traucējumiem, krampju lēkmēm anamnēzē 12 mēnešu laikā pirms iekļaušanas pētījumā; ar jebkādu infekciju, kam nepieciešama hospitalizācija vai IV pretinfekcijas līdzekļi 2 nedēļu laikā pēc pirmās pētāmo zāļu ievadīšanas; nekontrolētu HIV vai HBV infekciju; alogēnu cilmes šūnu transplantāciju anamnēzē jebkurā laikā; vai autologu cilmes šūnu transplantāciju 12 nedēļu laikā pirms pētījuma ārstēšanas sākuma, plazmas šūnu leikozī, primāru sistēmisku vieglās ķēdes amiloidozi, Valdenstrēma (Waldenström) makroglobulinēmiju, POEMS sindromu, un pacienti ar Austrumu sadarbības onkoloģijas grupas veiktspējas rādītāju (ECOG PS) ≥ 2 . Netika iesaistīti pacienti, kas tika ārstēti ar iepriekšējām uz BCMA virzītām dubultspecifiskām antivielām, dubultspecifiskām T šūnas saistošām terapijām un BCMA CAR T šūnām. Pacienti varēja saņemt BCMA antivielu-zāļu konjugātu.

Visi pacienti gan pētījuma 1. fāzes, gan 2. fāzes daļās IV infūzijas veidā saņēma vienu palielināmo 5 mg ārstēšanas devu 1. nedēļā un 25 mg LYNOZYFIC devu 2. nedēļā. Pēc devas palielināšanas pacienti saņēma 200 mg LYNOZYFIC reizi nedēļā 14 nedēļas pētījuma 1. fāzes daļā un 12 nedēļas pētījuma 2. fāzes daļā. Pēc tam pacienti saņēma 200 mg katru otro nedēļu. Pēc vismaz 24 nedēļām 2. fāzes pacienti, kuri sasniedza VGPR vai lielāku, saņēma 200 mg LYNOZYFIC ik pēc 4 nedēļām. Pacienti tika ārstēti līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Pacienti pētījumā varēja saņemt tocilizumabu un kortikosteroīdus CRS ārstēšanai.

Efektivitātes populācija ietvēra 12 pacientus no 1. fāzes un 105 pacientus no pētījuma 2. fāzes daļām, kuri saņēma ieteicamo LYNOZYFIC devu.

Vecuma mediāna bija 70 gadi (diapazons: no 37 līdz 91) ar 26 % pacientu 75 gadus veciem vai vecākiem; 55 % bija vīrieši un 45 % bija sievietes; 71 % bija baltādaini, 17 % bija melnādaini vai afroamerikāņi un 9 % bija aziāti.

Slimības stadiju noteikšanas starptautiskās sistēmas (*International Staging System- ISS*) rādītāji pētījuma sākumā bija: I stadija 42 %, II stadija 35 % un III stadija 18 %. 39 % pacientu bija augsta riska citoģenētika (del(17p), t(4;14) un t(14;16) klātbūtne). Sešpadsmit procentiem pacientu bija ekstramedulāras plazmocitomas un 21 % bija paramedulāras plazmocitomas. Divdesmit procentiem pacientu kaulu smadzeņu plazmas šūnu procentuālais saturs bija ≥ 60 %.

Iepriekš saņemto terapiju mediāna bija 5 (diapazons no 2 līdz 16); 97 % pacientu saņēma vismaz 3 iepriekšējo līniju terapijas. Sešdesmit seši procenti pacientu iepriekš saņēma cilmes šūnu transplantāciju. Visi pacienti iepriekš saņēma terapiju ar proteasomu inhibitoru, imūnmodulējošu līdzekli un anti-CD38 monoklonālo antivielu. Astoņdesmit divi procenti pacientu bija trīskārt refraktāri (refraktāri pret proteasomu inhibitoru, imūnmodulējošu līdzekli un anti-CD38 monoklonālo antivielu). Deviņi procenti pacientu iepriekš tika ārstēti ar BCMA antivielu-zāļu konjugātu. Astoņdesmit pieci procenti pacientu bija refraktāri pret pēdējās līnijas terapiju.

Efektivitāte tika novērtēta, pamatojoties uz objektīvu atbildes reakcijas rādītāju (*objective response rate- ORR*), ko noteikusi maskēta neatkarīga uzraudzības komiteja (*independent review committee-IRC*) un kas tika mērīta, izmantojot starptautiskās mielomas darba grupas (*international myeloma*

working group- IMWG) kritērijus. Sekundārie mērķa kritēriji ietvēra atbildes reakcijas ilgumu (*duration of response- DOR*) un minimālo atlikušās slimības (*minimal residual disease- MRD*) negatīvā stāvokļa rādītāju. Dati ir parādīti 9. tabulā. Novērošanas laika mediāna (diapazons) pēc sākotnējās devas pacientiem ar atbildes reakciju bija 16 (2,5, 38) mēneši.

Pētījuma 2. fāzes daļā 97 % dalībnieku ar atbildes reakciju uz ārstēšanu, pēc vismaz 12 mēnešiem bija pārgājuši uz devu ik pēc 4 nedēļām.

Laika mediāna līdz pilnīgai atbildes reakcijai (*complete response- CR*), vai labākai, bija 8 mēneši (diapazons: no 2 līdz 14 mēneši).

9. tabula. LINKER-MM1 pētījuma efektivitātes rezultāti

Efektivitātes mērķa kritēriji	LYNOZYFIC N=117
Objektīvais atbildes reakcijas rādītājs (<i>objective response rate- ORR</i>) % (n) (95 % TI)	71 % (83) (62, 79)
Pilnīga atbildes reakcija (<i>complete response- CR</i>) vai labāka, % (n) (95 % TI)	50 % (58) (40, 59)
Pārliedzinoša pilnīga atbildes reakcija (<i>stringent complete response- sCR</i>), % (n)	44 % (52)
Pilnīga atbildes reakcija (CR), % (n)	5 % (6)
Ļoti laba daļēja reakcija (<i>very good partial response- VGPR</i>), % (n)	14 % (16)
Daļēja atbildes reakcija (<i>partial response- PR</i>), % (n)	8 % (9)
Atbildes reakcijas ilgums (DOR)^a	N = 83
Mediāna, mēneši (95 % TI)	29 (19, NE)
Laiks līdz pirmajai atbildes reakcijai (mēneši)	N = 83
Mediāna, mēneši (diapazons)	0,95 (0,5, 6)
MRD negativitātes rādītājs pacientiem, kuri sasniedz CR vai sCR, % (n) [N=58]^b (95 % TI)	41 % (24) (29, 55)
^a DOR tiek definēts kā laiks no dokumentētas PR vai CR sākotnējās rašanās līdz brīdim, kad pacientam rodas notikums (dokumentēta slimības progresēšana vai nāve jebkāda iemesla dēļ, atkarībā no tā kurš no šiem gadījumiem iestājas pirmais). ^b MRD negativitāte tika definēta kā to pacientu īpatsvars CR vai sCR, kuriem MRD tests ir negatīvs. MRD negativitāte tika novērtēta, izmantojot jaunās paaudzes gēnu sekvenču analīzi (ClonoSEQ), pamatojoties uz robežvērtību 10^{-5} vai Euroflow analīzi, izmantojot robežvērtību 10^{-5} . TI = ticamības intervāls; MRD = minimāli atlikusi slimība; NE = nav novērtējams	

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par LYNOZYFIC visās pediatriskās populācijas apakšgrupās multiplās mielomas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Apstiprinājums ar nosacījumiem

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Linvoseltamaba farmakokinētika tika raksturota pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru multiplo mielomu devu diapazonā no 1 mg līdz 800 mg pēc intravenozas infūzijas. Linvoseltamaba C_{max} , C_{trough} un $AUC\tau$ pēc iknedēļas, katras otrās nedēļas dozēšanas režīma un stabilā stāvoklī pēc dozēšanas režīma reizi 4 nedēļās 200 mg devas līmenim ir parādīti 10. tabulā.

10. tabula. Linvoseltamaba ieteicamās devas uz modeli balstīto iedarbības parametru ģeometriskais vidējais (CV %)

Dozēšanas periods	C_{max} (mg/l)	C_{trough} (mg/l)	$AUC\tau^a$ (mg*dienā/l)
200 mg reizi nedēļā devas beigas (14. nedēļa)	124 (50,4)	61,8 (123)	592 (74,6)
200 mg reizi divās nedēļās devas beigas (24. nedēļa)	97,9 (52,7)	30,2 (213)	727 (95,3)
200 mg reizi 4 nedēļās devas beigas (48. nedēļa)	64,8 (45,1)	6,3 (362)	574 (84,6)
^a $AUC\tau$ norādītajam dozēšanas intervālam.			

Izkliede

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas modeli, aprēķinātais ģeometriskais vidējais (CV %) linvoseltamaba izkļiedes tilpumam līdzsvara koncentrācijā (V_{dss}) ir 7,05 l (33,6 %).

Biotransformācija

Paredzams, ka linvoseltamabs kataboliskos ceļos tiks metabolizēts mazajos peptīdos.

Eliminācija

Linvoseltamaba elimināciju mediē divi paralēli procesi, lineārais, nepiesātināmais kataboliskais process un nelineārs, piesātināms mērķa mediēts ceļš.

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas modeli, laiks līdz apakšējai kvantifikācijas robežai (*lower limit of quantification*- LLOQ) (0,078 mg/l) sasniegšanai pēc pēdējās 200 mg devas reizi divās nedēļās un reizi četrās nedēļās ir parādīts 11. tabulā.

11. tabula. Ieteicamās linvoseltamaba devas eliminācija

Dozēšanas periods	Laiks līdz LLOQ (0,078 mg/l) ^a sasniegšanai (nedēļas)
200 mg reizi nedēļā	20,1 [5,86, 40,3]
200 mg reizi divās nedēļās	18,9 [5,43, 40,3]
200 mg reizi 4 nedēļās	15,6 [5,15, 36,4]
^a Vērtības ir mediānas [5. un 95. procentile]	

Īpašas populācijas

Populācijas farmakokinētikas analīžu rezultāti neuzrāda klīniski nozīmīgas linvoseltamaba iedarbības atšķirības (piemēram, C_{trough} , $AUC\tau$) atkarībā no vecuma (37 līdz 91 gads; N=282), dzimuma un rases [baltādainais (N = 205), aziāts (N = 18) vai melnādainais (N = 44)].

Nieru darbības traucējumi

Formāli linvoseltamaba pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti.

Populācijas farmakokinētikas analīžu rezultāti neuzrāda klīniski nozīmīgas linvoseltamaba iedarbības atšķirības pacientiem ar normālu nieru darbību (N = 78; $CrCL \geq 90$ ml/min) un viegliem (N = 116;

CrCL ≥ 60 līdz < 90 ml/min), vidēji smagiem (N = 76; CrCL ≥ 30 līdz < 60 ml/min) un smagiem (N = 11; CrCL ≥ 15 līdz < 30 ml/min) nieru darbības traucējumiem.

Aknu darbības traucējumi

Formāli linvoseltamaba pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti.

Populācijas farmakokinētikas analīžu rezultāti neuzrāda klīniski nozīmīgas linvoseltamaba iedarbības atšķirības pacientiem ar normālu (N=255) un viegli traucētu aknu darbību (N=27; kopējais bilirubīns $> \text{ANR}$ līdz $1,5 \times \text{ANR}$ vai AST $> \text{ANR}$). Vidēji smagu (kopējais bilirubīns $> 1,5$ līdz $3 \times \text{ANR}$, jebkāds ASAT) un smagu (kopējais bilirubīns > 3 līdz $10 \times \text{ANR}$, jebkāds ASAT) aknu darbības traucējumu ietekme uz linvoseltamaba FK nav zināma.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kancerogenitātes vai genotoksicitātes pētījumi ar linvoseltamabu nav veikti.

Īpaši pētījumi, lai novērtētu linvoseltamaba iespējamo ietekmi uz fertilitāti, nav veikti.

Ar linvoseltamabu nav veikti attīstības toksicitātes pētījumi ar dzīvniekiem. Ir zināms, ka cilvēka IgG šķērso placentu, tāpēc linvoseltamabs var tikt pārnests no mātes uz augli attīstības stadijā. Pamatojoties uz tā darbības mehānismu, linvoseltamabs var izraisīt augļa B šūnu un plazmas šūnu limfocitopēniju, kas var būt kaitīga auglim, un pārejošu CRS, kas var būt kaitīga grūtniecības uzturēšanai.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Histidīns
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Saharoze
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

18 mēneši

Infūzijas šķīdums

Pēc sagatavošanas atšķaidīto šķīdumu ievadīt nekavējoties. Atšķaidītam infūzijas šķīdumam ir pierādīta ķīmiskā un fizikālā stabilitāte:

- līdz 8 stundām istabas temperatūrā (no 20 līdz 25 °C) no sagatavošanas līdz infūzijas sākumam.
- līdz 48 stundām ledusskapī no 2 līdz 8 °C temperatūrā no sagatavošanas līdz infūzijas sākumam.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jālieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nav ilgāks par 24 stundām 2–8 °C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

Uzglabāšanas laikā sargāt infūzijas šķīdumu no gaismas iedarbības.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī 2 °C – 8 °C temperatūrā.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

5 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2,5 ml koncentrāta 5 ml 1. tipa caurspīdīgā stikla flakonā ar pelēku hlorbutila aizbāzni ar pārklājumu un 20 mm noslēdzošu alumīnija vāciņu ar baltu noplēšamu pogu.

Iepakojums ar vienu flakonu.

200 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

10 ml koncentrāta 20 ml 1. tipa caurspīdīgā stikla flakonā ar pelēku hlorbutila aizbāzni ar pārklājumu un 20 mm noslēdzošu alumīnija vāciņu un zilu noplēšanu pogu.

Iepakojums ar vienu flakonu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par atšķaidīšanu

Lai sagatavotu LYNOZYFIC, izmantot aseptisku metodi. Katrs flakons ir paredzēts tikai vienai devai. Izmet visu neizlietoto flakona daļu.

Nekratīt flakonu.

Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudīt, vai nav redzamas daļiņas un krāsas izmaiņas. LYNOZYFIC ir dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķidrums, kas būtībā nesatur redzamas daļiņas. Izmet flakonu, ja šķīdums ir duļķains, mainījis krāsu vai satur daļiņas.

Izvilkt vēlamu devu no LYNOZYFIC flakona, pamatojoties uz 12. tabulu, un pārnest to intravenozas infūzijas maisā ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām. LYNOZYFIC ir saderīgs ar di-etilheksilftalātu nesaturoša (DEHF nesaturošs) polivinilhlorīda (PVH), poliolefīna (PO) vai etilvinilacetāta (EVA) infūzijas maisiņiem. Sajaukt atšķaidīto šķīdumu, saudzīgi apvēršot. Nekratīt šķīdumu.

12. tabula. LYNZOZYFIC tilpumi pievienošanai infūzijas maisam

LYNOZYFIC deva (mg)	LYNOZYFIC daudzums flakonā (mg)	Flakona koncentrācija (mg/ml)	Nepieciešamais flakonu skaits	Kopējais LYNZOZYFIC tilpums devas sagatavošanai (ml)	Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdums injekcijām, ASV farmakopejas infūzijas maisa (PVH vai PO) tilpums (ml)
5	5	2	1	2,5	50 vai 100
25	5	2	5	12,5	50 vai 100
200	200	20	1	10	50 vai 100
Modificēta deva nevēlama notikuma dēļ ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a Norādījumus par to, kad lietot modificēto devu, skatiet 3., 4. un 5. tabulā.					

Infūzijas šķīduma uzglabāšanas apstākļus skatīt 6.3. apakšpunktā.

Pēc tam, kad LYNZOZYFIC ir atšķaidīts, kā norādīts, ievadiet šādi:

- Sagatavoto i.v. infūzijas maisu, kas satur galīgo LYNZOZYFIC šķīdumu, pievienot i.v. caurulītei, kas izgatavota no PVH, ar polietilēnu (PE) pārklāta PVH vai poliuretāna (PU). Ieteicams izmantot 0,2 mikronu līdz 5 mikronu poliētersulfona (PES) filtru.
- Uzpildīt ar LYNZOZYFIC līdz i.v. caurulītes galam.
- Nejaukt LYNZOZYFIC kopā ar citām zālēm vai vienlaicīgi neievadīt citas zāles caur to pašu intravenozo sistēmu.
- Pēc LYNZOZYFIC infūzijas pabeigšanas izskalot infūzijas sistēmu ar pietiekamu sterila nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām tilpumu, lai nodrošinātu, ka tiek ievadīts viss infūzijas maisa saturs.
- Kopējais infūzijas laiks ietver infūzijas sistēmas skalošanu.

Izmešana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Regeneron Pharmaceuticals Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Amerikas Savienotās Valstis

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Īrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums reizi 6 mēnešos.

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

RAĪ nodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā LYNOZYFIC tiek tirgots, visiem pacientiem/aprūpētājiem, kuri lieto LYNOZYFIC, ir piekļuve pacienta kartītei, kas informēs un izskaidros pacientiem citokīnus atbrīvošanās sindroma (CRS) un imūnsistēmas efektora šūnu izraisīta neirotoksicitātes sindroma (ICANS) riskus. Pacienta kartītē ir arī brīdinājuma ziņojums veselības aprūpes speciālistiem, kas ārstē pacientu, ka pacients saņem LYNOZYFIC, kas var izraisīt CRS vai ICANS.

Pacienta kartītē jābūt šādiem galvenajiem ziņojumiem:

- CRS un ICANS galveno pazīmju un simptomu apraksts;
- apraksts par to, kad steidzami jāvēršas pie veselības aprūpes sniedzēja vai jāmeklē neatliekamā palīdzība, ja parādās CRS vai ICANS pazīmes un simptomi;
- atgādinājums, ka pēc pirmās palielinātās LYNOZYFIC devas visi pacienti jāinstruē palikt ar aprūpētāju kvalificētā ārstēšanas centra tuvumā 24 stundas pēc infūzijas pabeigšanas;
- atgādinājums, ka pēc otrās palielinātās LYNOZYFIC devas vai jebkuām turpmākajām devām ārstējošajam ārstam jāinstruē pacientu, ka tiek uzskatīts par nepieciešamu palikt ar aprūpētāju kvalificētā ārstēšanas centra tuvumā 24 stundas pēc infūzijas pabeigšanas;
- ārsta, kurš izrakstīja zāles, kontaktinformācija.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a(4) pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai vēl vairāk raksturotu atbildes reakcijas ilgumu un ilgtermiņa drošumu pētāmām personām ar smultipto mielomu, kuras saņēmušas vismaz 3 iepriekšējas terapijas, ieskaitot proteasomu inhibitoru, imūnmodulējošu līdzekli un anti-CD38 antivielu, RAĪ iesniedz pētījuma R5458-ONC-1826 galīgo ziņojumu, kas ir 1./2. fāzes atklāts, pirmais pētījums par linvoseltamaba monoterapiju cilvēkiem ar RRMM.	2027. gada janvāris
Lai apstiprinātu linvoseltamaba efektivitāti un drošumu, kas indicēts kā monoterapija, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar recidīvējošu un refraktāru multipto mielomu, kas saņēmuši vismaz 3 iepriekšējas terapijas; ieskaitot proteasomu inhibitoru, imūnmodulējošu līdzekli un anti-CD38 monoklonālo antivielu, un kuriem ir novērota slimības progresēšana pēdējo izmantoto zāļu lietošanas laikā; RAĪ iesniedz pētījuma R5458-ONC-2245 rezultātus, kas ir atklāts 3. fāzes randomizēts, aktīvi kontrolēts pētījums, kas izstrādāts, lai novērtētu linvoseltamaba monoterapijas efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar elotuzumabu, pomalidomīdu un deksametazonu (EPd) dalībniekiem ar RRMM, kuri iepriekš saņēmuši no 1 līdz 4 terapijām, ieskaitot proteasomu inhibitoru un lenalidomīdu.	2027. gada jūnijs

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

LYNOZYFIC 5 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
linvoseltamab

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs flakons satur 5 mg livoseltamaba 2,5 ml šķīduma ar koncentrāciju 2 mg/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, saharoze, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
5 mg/2,5 ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienai devai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai infūzijai pēc atšķaidīšanas
Nekratīt flakonu.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1917/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

LYNOZYFIC 5 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
linvoseltamab
i.v. pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

5 mg/2,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

LYNOZYFIC 200 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
linvoseltamab

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs flakons satur 200 mg livoseltamaba 10 ml šķīduma ar koncentrāciju 20 mg/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, saharoze, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
200 mg/10 ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienai devai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai infūzijai pēc atšķaidīšanas
Nekratīt flakonu.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1917/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

LYNOZYFIC 200 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
linvoseltamab
i.v. pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

200 mg/10 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

LYNOZYFIC 5 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai LYNOZYFIC 200 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai linvoseltamab

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Informāciju par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms jums tiek dotas šīs zāles uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsei.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir LYNZYFIC un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina par LYNZYFIC pirms saņemšanas
3. Kā notiek LYNZYFIC ievadīšana
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt LYNZYFIC
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir LYNZYFIC un kādam nolūkam tās/to lieto

LYNOZYFIC ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu linvoseltamabu.

Linvoseltamabu ievada pieaugušajiem, lai ārstētu kaulu smadzeņu vēža veidu, ko sauc par multiplo mielomu. Linvoseltamabu lieto vienu pašu pacientiem, kuri iepriekš ir saņēmuši vismaz trīs vēža ārstēšanas veidus, ieskaitot imūnmodulējošu līdzekli, proteasomu inhibitoru un anti-CD38 antivielu, un kuriem vēzis ir pasliktinājies kopš pēdējās ārstēšanas.

LYNOZYFIC aktīvā viela linvoseltamabs ir bispecifiska monoklonāla anti-CD38 antivielas veids, kas paredzēts, lai atpazītu un piesaistītos diviem mērķiem organismā: B šūnu nobriešanas antigēnam (*B cell maturation antigen*- BCMA) uz multiplās mielomas vēža šūnu virsmas un CD38 uz T šūnu (imūnās sistēmas šūnām) virsmas. Piesaistoties šīm mērķa olbaltumvielām, linvoseltamabs apvieno vēža šūnas un T šūnas. Tas aktivizē T šūnas, kas pēc tam nogalina multiplās mielomas vēža šūnas.

2. Kas Jums jāzina pirms LYNZYFIC saņemšanas

Jums nedrīkst ievadīt LYNZYFIC, ja:

- Jums ir alerģija pret linvoseltamabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja neesat pārliecināts, ka Jums ir alerģija, pirms LYNZYFIC saņemšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms LYNOZYFIC saņemšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja:

- Jums bija krampju lēkmes pēdējo 12 mēnešu laikā, jo LYNOZYFIC var izraisīt neiroloģiskas blakusparādības.

Testi un pārbaudes

Pirms LYNOZYFIC ievadīšanas:

- ārsts pārbaudīs, vai Jūsu asinīs nav infekcijas pazīmju; ja Jums ir kāda infekcija, tā tiks ārstēta pirms LYNOZYFIC lietošanas uzsākšanas.
- Jūsu ārsts arī pārbaudīs, vai Jums nav iestājusies grūtniecība vai Jūs barojat bērnu ar krūti (skatīt 2. punktā “Grūtniecība un barošana ar krūti”).

Ārstēšanas laikā ar LYNOZYFIC,

Jūsu ārsts uzraudzīs, vai Jums nav blakusparādību. Ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu asins ainu, jo asins šūnu un citu asins komponentu skaits var samazināties.

Pievērsiet uzmanību nopietnām blakusparādībām

- Ārstēšana ar LYNOZYFIC var izraisīt citokīnu atbrīvošanās sindromu (*cytokine release syndrome*- CRS). CRS ir imūnreakcija, kas var būt nopietna un dzīvību apdraudoša. Nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības, ja Jums rodas CRS simptomi, tajā skaitā drudzis, drebuļi, apgrūtināta elpošana, paātrināta sirdsdarbība vai reibonis vai viegls reibonis.
- Ārstēšana ar LYNOZYFIC var izraisīt smagu imūno reakciju, ko sauc par imūnsistēmas efektoro šūnu izraisītu neirotoksicitātes sindromu (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*- ICANS). Sazinieties ar ārstu nekavējoties, ja Jums rodas ICANS simptomi, tajā skaitā runas, rakstīšanas vai izpratnes par lietām traucējumi, apjukums, pazemināta uzmanība vai apziņa, dezorientēšanās sajūta vai krampji.

Tā kā, lietojot LYNOZYFIC, var attīstīties ICANS, Jūs nevarat vadīt transportlīdzekli vai apkalpot smagus mehānismus 24 stundas pēc ārstēšanas ar pirmo un otro LYNOZYFIC devu vai ja Jums ir kādi simptomi, piemēram, noguruma sajūta, reibonis vai apjukums ārstēšanas ar LYNOZYFIC laikā.

- Ārstēšana ar LYNOZYFIC var izraisīt nopietnas, dzīvībai bīstamas vai letālas infekcijas, ieskaitot retu, bet nopietnu smadzeņu infekciju, ko sauc par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML). Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, ja Jums rodas infekcijas simptomi, tajā skaitā drudzis, drebuļi, drebēšana, nogurums, klepus, elpas trūkums, ātra elpošana, ātrs pulss, neveiklība, vājums, apgrūtināta staigāšana, redzes izmaiņas, atmiņas zudums vai grūtības runāt vai domāt.
- Ārstēšana ar LYNOZYFIC var izraisīt hipogammaglobulinēmiju, stāvokli, kurā organisms neražo pietiekami daudz imūnglobulīnu (pazīstams arī kā antivielas), kas ir svarīgi cīņā pret infekcijām.
- Ārstēšana ar LYNOZYFIC var izraisīt neitropēniju (zemu neitrofilu līmeni, kas ir balto asinsķermenīšu veids), kas var palielināt infekcijas risku, un febrīlu neitropēniju (zemu neitrofilu līmeni kopā ar drudzi).

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja ārstēšanas ar LYNOZYFIC laikā Jums ir kāda no iepriekš minētajām blakusparādībām – plašāku informāciju skatiet 4. punktā “Nopietnas blakusparādības”. Jums tiks izsniegta arī pacienta kartīte, kurā būs informācija par CRS un ICANS blakusparādībām, kas var rasties, lietojot LYNOZYFIC, un par to, kā tās atpazīt. Jums vienmēr jānēsā pacienta kartīte līdz un jāuzrāda jebkuram veselības aprūpes speciālistam, kurš Jūs ārstē.

Bērni un pusaudži

LYNOZYFIC nedrīkst saņemt bērni vai pusaudži līdz 18 gadu vecumam. Tas ir tāpēc, ka LYNZYFIC nav pētītas šajā vecuma grupā.

Citas zāles un LYNZYFIC

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, kuras var iegādāties bez receptes, un augu izcelsmes zālēm.

Pirms LYNZYFIC saņemšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jums ir veikta nesena vakcinācija vai Jums tiks veikta vakcinācija.

Jūs varat saņemt dzīvās vakcīnas vairāk nekā četras nedēļas pirms pirmās LYNZYFIC devas un vairākus mēnešus pēc ārstēšanas ar LYNZYFIC pārtraukšanas. Jūsu ārsts pārbaudīs, vai pēc ārstēšanas pārtraukšanas varat saņemt dzīvo vakcīnu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nav zināms, vai LYNZYFIC ietekmē nedzimušo bērnu vai tas nonāk mātes pienā. Pastāstiet ārstam vai medmāsai pirms LYNZYFIC saņemšanas, ja Jūs esat grūtniece vai, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību. Jūsu ārsts var arī veikt grūtniecības testu pirms LYNZYFIC ievadīšanas.

Kontracepcija

Ja Jums varētu iestāties grūtniecība, Jums jālieto efektīvus kontracepcijas līdzekļus ārstēšanas laikā un vismaz 5 mēnešus pēc ārstēšanas ar LYNZYFIC pārtraukšanas.

Grūtniecība

LYNOZYFIC nav ieteicams grūtniecības laikā un sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība un kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus. Šīs zāles var kaitēt nedzimušam bērnam, ja tās lieto grūtniecības laikā.

Ja Jums iestājas grūtniecība, ārstējoties ar šīm zālēm, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam vai medmāsai.

Barošana ar krūti

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti ārstēšanas laikā un vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās ārstēšanas ar LYNZYFIC. Tas ir tāpēc, ka nav zināms, vai LYNZYFIC nonāk mātes pienā un var ietekmēt bērnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

LYNOZYFIC būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Nevadiet transportlīdzekli, nelietojiet instrumentus, neapkalpojiet smagus mehānismus un nedariet lietas, kas var radīt draudus Jums pašam(-ai):

- 24 stundas pēc pirmās un otrās LYNZYFIC devas saņemšanas; vai
- ja parādās jauni simptomi piemēram, reibonis vai apjukums (skatīt 2. punktā “Iespējamās blakusparādības”), vai
- ja ārsts to norādījis.

LYNOZYFIC satur polisorbātu 80

5 mg linvoseltamaba flakons satur 2,5 mg polisorbāta 80 katrā 2,5 ml flakonā, kas ir līdzvērtīgi 1 mg/ml.

200 mg linvoseltamaba flakons satur 10 mg polisorbāta 80 katrā 10 ml flakonā, kas ir līdzvērtīgi 1 mg/ml.

Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā LYNOZYFIC tiek ievadīts

LYNOZYFIC Jums ievadīs ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze multiplās mielomas ārstēšanā. Ievērojiet ārstēšanas grafiku, ko Jums izskaidrojis ārsts. Neskaidrību gadījumā sazinieties ar ārstu.

Kad LYNOZYFIC tiek ievadīts

Šīs zāles vispirms ievada mazākās devās, ko sauc par palielināšanas ārstēšanas devām, pirms tiek ievadītas pilnās ārstēšanas devas.

- 1. nedēļas 1. dienā Jums tiks ievadīta pirmā palielināšanas ārstēšanas deva 5 mg.
- 2. nedēļas 1. dienā Jums tiks ievadīta otrā palielināšanas ārstēšanas deva 25 mg.
- 3. nedēļas 1. dienā Jums tiks ievadīta pirmā pilnā ārstēšanas deva 200 mg.

Pēc tam Jūs saņemsiet 200 mg “pilnas ārstēšanas devas”:

- 10 devas reizi nedēļā (no 4. nedēļas līdz 13. nedēļai);
- un pēc tam katru otro nedēļu (no 14. nedēļas līdz 24. nedēļai).

Ja Jūs turpināsiet gūt ieguvumu no LYNOZYFIC pēc vismaz 17 “ārstēšanas devām”, ārsts var nolemt, ka Jūs turpināsiet saņemt pilnas ārstēšanas devas:

- ik pēc 2 nedēļām; vai
- ik pēc 4 nedēļām (ja Jūsu atbildes reakcija uz ārstēšanu ir ļoti laba).

Ārsts var turpināt ārstēšanu tik ilgi, kamēr Jūs turpināsiet reaģēt uz LYNOZYFIC vai tik ilgi, kamēr blakusparādības nav pārāk smagas. Ja Jums ir noteiktas blakusparādības, Jūsu ārsts var mainīt devu vai to, kad saņemat LYNOZYFIC.

Kā LYNOZYFIC tiek ievadīts un uzraudzība

LYNOZYFIC ievada vēnā pilienu veidā (intravenoza infūzija). Ārsts pielāgos infūzijai nepieciešamo laiku atkarībā no Jūsu reakcijas uz ārstēšanu.

- 1. palielināšanas ārstēšanas deva, 2. palielināšanas ārstēšanas deva un pirmā pilnā ārstēšanas deva tiks ievadīta 4 stundu laikā.
- Pirmās infūzijas ievadīšanas laikā un 24 stundas pēc tās Jūs jānovēro, vai nerodas iespējamās blakusparādības.
 - Tas ir nepieciešams, lai novērotu, vai nav jebkādu CRS, ar infūziju saistītu reakciju (*infusion-related reactions*- IRR) vai ICANS pazīmju vai simptomu (skatīt sadaļu “Pievērsiet uzmanību nopietnām blakusparādībām” 2. punktā).
- Ja pēc pirmās devas Jums ir bijis CRS, ICANS vai jebkādas citas vidēji smagas vai smagas blakusparādības, Jūs jānovēro 24 stundas pēc otrās devas.
- Jums jāplāno, lai 24 stundu uzraudzības periodā Jūs ar aprūpētāju uzturētos tuvu vietai, kur Jums tika veikta ārstēšana.
- Ja pēc palielināšanas ārstēšanas devām un pirmās pilnās ārstēšanas devas Jums nav nekādu blakusparādību, Jūsu ārsts var veikt nākamo infūziju 1 stundas laikā. Ja panesat, ārsts var veikt citas infūzijas 30 minūšu laikā.

Citas zāles, kas tiek saņemtas pirms ārstēšanas ar LYNOZYFIC

Pirms katras no pirmajām četrām LYNOZYFIC devām Jūs saņemsiet citas zāles. Tās palīdz samazināt blakusparādību, piemēram, citokīnu atbrīvošanas sindroma vai ar infūziju saistītu reakciju, iespējamību. Tās var ietvert zāles, lai samazinātu risku:

- alerģiska reakcija (antihistamīni);
- iekaisums (kortikosteroīdi);
- drudzis (piemēram, paracetamols).

Šīs zāles Jūs varat saņemt arī pirms vēlākām LYNOZYFIC devām, pamatojoties uz jebkādam blakusparādībām.

Jums visticamāk tiks nozīmētas arī papildu zāles, lai samazinātu infekcijas rašanās iespēju un/vai pamatojoties uz jebkādam blakusparādībām, kas Jums rodas, vai Jūsu medicīnisko vēsturi.

Ja Jums tiek dots vairāk LYNOZYFIC nekā noteikts

Šīs zāles ievadīs ārsts vai medmāsa, un ir maz ticams, ka Jūs saņemsiet pārāk lielu devu. Ja Jums tiek ievadīts pārāk liela deva (pārdozēšana), ārsts pārbaudīs, vai Jums nav blakusparādību.

Ja esat aizmirsis savu vizīti, lai saņemtu LYNOZYFIC

Ir ļoti svarīgi ierasties uz visām Jūsu vizītēm. Ja Jūs nokavējat vizīti, pēc iespējas ātrāk veiciet citu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu saņemšanu, jautājiēt ārstam vai medmāsai.

Ja pārtraucat saņemt LYNOZYFIC

Nepārtrauciet ārstēšanu ar LYNOZYFIC, ja vien neesat to pārrunājis ar savu ārstu. Tas ir tāpēc, ka ārstēšanas pārtraukšana var pasliktināt Jūsu stāvokli.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības, ja Jums rodas kāda no tālāk minētajām nopietnajām blakusparādībām, kas var būt smagas un retos gadījumos var būt letālas, ja netiek savlaicīgi ārstētas.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- citokīnu atbrīvošanas sindroms (CRS), kas var ietvert drudzi, reiboni vai vieglu reiboni, drebuļus, apgrūtinātu elpošanu vai paātrinātu sirdsdarbību;
- plaušu infekcija (pneimoniya) ar tādiem simptomiem kā klepus, drudzis, apgrūtināta elpošana vai sāpes krūškurvī
- COVID-19 infekcija ar tādiem simptomiem kā drudzis, drebuļi, klepus, apgrūtināta elpošana, iekaisis kakls, nogurums vai jauns garšas vai smaržas zudums;
- urīnceļu infekcija ar tādiem simptomiem kā drudzis, drebuļi, sāpes vai dedzinoša sajūta urinējot, pastiprināta vēlme urinēt vai muguras sāpes;
- zems antivielu, ko sauc par “imūnglobulīniem”, līmenis asinīs (hipogammaglobulinēmija), kas var palielināt infekciju iespējamību;
- zems balto asins šūnu līmenis (neitropēnija), kas var palielināt infekciju iespējamību – parādās asins analīzēs.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- ar infūziju saistītas reakcijas (IRR), kas var ietvert drudzi, reiboni vai vieglu reiboni, drebuļus, apgrūtinātu elpošanu vai paātrinātu sirdsdarbību;
- nopietnas imūnās reakcijas pazīmes, ko sauc par “imūnsistēmas efektoro šūnu izraisītu neirotoksicitātes sindromu” (ICANS), – dažas no pazīmēm ir:
 - grūtības runāt, rakstīt vai saprast lietas;
 - apjukuma sajūta vai mazāka uzmanība vai apziņa;
 - dezorientācijas sajūta;
 - krampji;
- mazs balto asins šūnu skaits ar drudzi (febrilā neitropēnija);
- smaga infekcija visā ķermenī (sepsē);
- CMV infekcija (var izraisīt nopietnas asins un audu infekcijas).

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML). PML simptomi var ietvert neveiklību, vājumu, grūtības staigāt, redzes izmaiņas, atmiņas zudumu vai runas vai domāšanas grūtības.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no iepriekš minētajām nopietnajām blakusparādībām.

Citas blakusparādības

Citas blakusparādības ir uzskaitītas turpmāk. Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- inficēts deguns, deguna blakusdobumi vai kakls (augšējo elpceļu infekcija);
- zems trombocītu līmenis (trombocitopēnija), kas var palielināt zilumu vai asiņošanas iespējamību;
- zems eritrocītu līmenis (anēmija);
- zems leukocītu skaits (limfopēnija);
- samazināta ēstgriba;
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs;
- zems fosfāta līmenis (hipofosfatēmija);
- miega traucējumi (bezmiegs);
- izmaiņas smadzeņu darbībā (encefalopātija);
- sāpes vai muskuļu sāpes;
- sāpes;
- muskuļu vājums vai izmaiņas muskuļu kustībā;
- galvassāpes;
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- klepus;
- elpas trūkums (aizdusa);
- deguna aizlikums;
- caureja;
- aizcietējums;
- slikta dūša (nelabums);
- vemšana;
- izsitumi;
- roku, potīšu vai pēdu (tūska);
- drudzis;
- smaga noguruma sajūta (nogurums);
- drebuļi;
- paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs;
- ķermeņa masas samazināšanās;

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- paaugstināts aknu enzīmu transamināžu līmenis asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt LYNOZYFIC

Jūsu ārsts uzglabās LYNOZYFIC slimnīcā vai klīnikā.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Šīs zāles nedrīkst ievadīt pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatvērts flakons

- Uzglabāt ledusskapī (no 2 °C līdz 8 °C).
- Nesasaldēt.
- Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Infūzijas šķīdums

Pēc sagatavošanas atšķaidīto šķīdumu ievadīt nekavējoties. Atšķaidītam infūzijas šķīdumam ir pierādīta ķīmiskā un fizikālā stabilitāte:

- līdz 8 stundām istabas temperatūrā (no 20 līdz 25 °C) no sagatavošanas līdz infūzijas sākumam.
- līdz 48 stundām ledusskapī no 2 līdz 8 °C temperatūrā no sagatavošanas līdz infūzijas sākumam.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāievada nekavējoties. Ja zāles netiek ievadītas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms ievadīšanas ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nav ilgāks par 24 stundām 2–8 °C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

Uzglabāšanas laikā sargāt infūzijas šķīdumu no gaismas iedarbības.

Ārsts atbilstoši atbrīvosies no jebkādam nevajadzīgām zālēm. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Aktīvā viela ir linvoseltamabs.

- Katrs flakons satur 5 mg linvoseltamaba 2,5 ml (2 mg/ml) šķīduma.
- Katrs flakons satur 200 mg linvoseltamaba 10 ml (20 mg/ml) šķīduma.

Citas sastāvdaļas ir histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, saharoze, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu “LYNOZYFIC satur polisorbātu 80”).

LYNOZYFIC ārējais izskats un iepakojums

LYNOZYFIC koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķidrums, kas būtībā nesatur daļiņas un tiek piegādāts stikla flakonā.

LYNOZYFIC ir pieejami divi stiprumi (5 mg un 200 mg). Katrs LYNOZYFIC iepakojums satur vienu flakonu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27
Īrija
Tālr.: +353 (0) 61 533 400

Ražotājs

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Īrija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>

Tālāk sniegtā informācija ir paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.
Jāapsver procedūras, kā pareizi rīkoties ar pretvēža zālēm un tās izmest.

Norādījumi par atšķaidīšanu

Lai sagatavotu LYNOZYFIC, izmantojiet aseptisku metodi. Katrs flakons ir paredzēts tikai vienai devai. Izmetiet visu neizlietoto flakona daļu.

Nekratiet flakonu.

Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai nav redzamas daļiņas un krāsas izmaiņas. LYNOZYFIC ir dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķidrums, kas būtībā nesatur redzamas daļiņas. Izmetiet flakonu, ja šķidrums ir duļķains, mainījis krāsu vai satur daļiņas.

Izņemiet vēlamo devu no LYNOZYFIC flakona, pamatojoties uz 1. tabulu, un pārnesiet to intravenozās infūzijas maisā ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķidrumu injekcijām. LYNOZYFIC ir saderīgs ar di-etilheksilftalātu nesaturoša (DEHF nesaturošs) polivinilhlorīda (PVH), poliolefīna (PO) vai etilvinilacetāta (EVA) infūzijas maisiņiem. Sajauciet atšķaidīto šķidrumu, saudzīgi apvēršot. Nekratiet šķidrumu.

1. tabula. LYNOZYFIC tilpumi pievienošanai infūzijas maisam

LYNOZYFIC deva (mg)	LYNOZYFIC daudzums flakonā (mg)	Flakona koncentrācija (mg/ml)	Nepieciešamais flakonu skaits	Kopējais LYNOZYFIC tilpums devas sagatavošanai (ml)	Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķidrums injekcijām, ASV farmakopejas infūzijas maisa (PVH vai PO) tilpums (ml)
5	5	2	1	2,5	50 vai 100
25	5	2	5	12,5	50 vai 100
200	200	20	1	10	50 vai 100
Modificēta deva nevēlama notikuma dēļ ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a Norādījumus par to, kad ievadīt modificēto devu, skatiet zāļu apraksta 3. tabulā, 4. tabulā un 5. tabulā.					

Pēc LYNOZYFIC atšķaidīšanas, kā norādīts, ievadiet šādi:

- Sagatavoto IV infūzijas maisu, kas satur galīgo LYNOZYFIC šķīdumu, pievienojiet i.v. caurulītei, kas izgatavota no PVH, ar polietilēnu (PE) pārklāta PVH, vai poliuretāna (PU). Ieteicams izmantot 0,2 mikronu līdz 5 mikronu poliētersulfona (PES) filtru.
- Uzpildiet ar LYNOZYFIC līdz i.v. caurulītes galam.
- Nejauciet LYNOZYFIC kopā ar citām zālēm vai vienlaicīgi neievadiet citas zāles caur to pašu intravenozo sistēmu.
- Pēc LYNOZYFIC infūzijas pabeigšanas izskalojiet infūzijas sistēmu ar pietiekamu sterila nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām tilpumu, lai nodrošinātu, ka tiek ievadīts viss infūzijas maisa saturs.
- Kopējais infūzijas laiks ietver infūzijas sistēmas skalošanu.

Pēc sagatavošanas atšķaidīto šķīdumu ievadiet nekavējoties. Atšķaidītam infūzijas šķīdumam ir pierādīta ķīmiskā un fizikālā stabilitāte:

- līdz 8 stundām istabas temperatūrā (no 20 līdz 25 °C) no sagatavošanas līdz infūzijas sākumam.
- līdz 48 stundām ledusskapī no 2 līdz 8 °C temperatūrā no sagatavošanas līdz infūzijas sākumam.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāievada nekavējoties. Ja zāles netiek ievadītas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms ievadīšanas ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nav ilgāks par 24 stundām 2–8 °C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

Uzglabāšanas laikā sargāt infūzijas šķīdumu no gaismas iedarbības.

Izmešana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

IV PIELIKUMS

SECINĀJUMI PAR ZĀĻU REĢISTRĀCIJU AR NOSACĪJUMIEM

Eiropas Zāļu aģentūras secinājumi par:

- **reģistrāciju ar nosacījumiem**

Izskatot pieteikumu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga, lai ieteiktu reģistrāciju ar nosacījumiem, kā sīkāk paskaidrots Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā.