

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

LYNOZYFIC 5 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

LYNOZYFIC 200 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

LYNOZYFIC 5 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull kunjett fih 5 mg ta' linvoseltamab f' 2.5 mL f' konċentrazzjoni ta' 2 mg/mL.

LYNOZYFIC 200 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull kunjett fih 200 mg ta' linvoseltamab f' 10 mL f' konċentrazzjoni ta' 20 mg/mL.

Linvoseltamab huwa antikorp bispeċifiku bbażat fuq l-immunoglobulina umana rikombinanti (Ig)-G4 prodott minn teknoloġija rikombinanti tad-DNA fil-koltura ta' sospensjoni taċ-ċelluli tal-ovarju tal-hamster Ċiniż (CHO).

Eċċipjent b'effett magħruf

Il-kunjett ta' 5 mg ta' linvoseltamab fih 2.5 mg ta' polysorbate 80 f' kull kunjett ta' 2.5 mL li huwa ekwivalenti għal 1 mg/mL.

Il-kunjett ta' 200 mg ta' linvoseltamab fih 10 mg ta' polysorbate 80 f' kull kunjett ta' 10 mL li huwa ekwivalenti għal 1 mg/mL.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Likwidu ċar għal kemxejn opalexxenti, mingħajr kulur għal isfar ċar li huwa essenzjalment mingħajr partikuli li jidhru, b'pH ta' 6.0, u ożmolarità ta' madwar 358 mmol/L (2 mg/mL) u madwar 372 mmol/L (20 mg/mL).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

LYNOZYFIC huwa indikat bħala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li rkadiet u dik li ma rrispondietx għat-trattament li rċevew tal-inqas 3 terapiji minn qabel, li jinkludu inibitur ta' proteasome, aġent immunomodulatorju, u antikorp monoklonali anti-CD38, u li wrew progressjoni tal-marda fl-aħħar terapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbada u jiġi ssorveljat minn tobba b'esperjenza fit-trattament ta' majeloma multipla.

LYNOZYFIC għandu jingħata minn professjonist tal-kura tas-saħħa b'aċċess immedjat għal tagħmir ta' emerġenza u appoġġ mediku xieraq għall-immanigġjar ta' reazzjonijiet severi bħas-sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina (CRS), reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRR), jew is-sindrome tan-newrotossicità assoċjat maċ-ċelluli b'effett immuni (ICANS) jekk isehhu (ara sezzjoni 4.4).

Qabel ma jinbada t-trattament, għandu jsir l-għadd shiħ tad-demmi. Kwalunkwe infezzjoni attiva għandha tiġi eskluża (ara sezzjoni 4.4). It-tqala f'nisa li jistgħu joħorġu tqal għandha tiġi eskluża wkoll (ara sezzjoni 4.6).

Požoloġija

Terapija ta' qabel it-trattament

Għandhom jingħataw prodotti mediċinali ta' qabel it-trattament f'Tabella 1 biex jitnaqqas ir-riskju ta' CRS u/jew ta' IRR (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Il-prodotti mediċinali ta' qabel it-trattament għandhom jingħataw sakemm jiġu ttollerati żewġ dozi shah mingħajr CRS u/jew IRR.

Tabella 1: Prodotti mediċinali ta' qabel it-trattament

Doża	Prodotti mediċinali ta' qabel it-trattament	Għoti relattiv għall-infużjoni ta' LYNOZYFIC
Żieda fid-dożaġġ (inkluża l-ewwel doża ta' 200 mg)	40 mg dexamethasone IV	Siegħa sa 3 sigħat qabel l-infużjoni
	Antiistamina (eż., diphenhydramine 25 mg orali jew IV)	30 sa 60 minuta qabel l-infużjoni
	Paracetamol (eż., 500 sa 1 000 mg orali)	30 sa 60 minuta qabel l-infużjoni
It-tieni doża ta' 200 mg	Dexamethasone	Siegħa sa 3 sigħat qabel l-infużjoni
	40 mg dexamethasone IV f'pazjenti li esperjenzaw CRS u/jew IRR b'infużjoni minn qabel	
	10 mg dexamethasone IV f'pazjenti li ma esperjenzawx CRS u/jew IRR b'infużjoni minn qabel	
	Antiistamina (eż., diphenhydramine 25 mg orali jew IV)	30 sa 60 minuta qabel l-infużjoni
	Paracetamol (eż., 500 sa 1 000 mg orali)	30 sa 60 minuta qabel l-infużjoni
Dozi sussegwenti ta' 200 mg	- Jekk il-pazjent esperjenza CRS u/jew IRR bl-infużjoni minn qabel, irrepiti l-prodotti mediċinali ta' qabel it-trattament kif deskritt hawn fuq għat-tieni doża ta' 200 mg. - Ladarba tiġi ttollerata d-doża ta' 200 mg mingħajr CRS u/jew IRR: - Jekk il-pazjent irċieva 40 mg dexamethasone IV bl-infużjoni minn qabel, naqqas għal 10 mg dexamethasone IV u kompli prodotti mediċinali oħra ta' qabel it-trattament kif deskritt hawn fuq. - Jekk il-pazjent irċieva 10 mg dexamethasone IV bl-infużjoni minn qabel, waqqaf il-prodotti mediċinali kollha ta' qabel it-trattament.	

Terapija profilattika

Huwa rrakkomandat trattament profilattiku skont il-linji gwida istituzzjonali lokali għal pulmonite b' *Pneumocystis jirovecii* (PJP) u l-virus tal-herpes simplex u zoster għall-pazjenti kollha. L-antimikrobiċi profilattiċi u l-antivirali, li jinkludu profilassi kontra infezzjoni biċ-ċitomegalovirus (CMV), għandhom jiġu kkunsidrati abbażi tal-linji gwida istituzzjonali lokali (ara sezzjoni 4.4).

Požoloġija rrakkomandata

Iż-żidiet fid-doża rrakkomandati tat-trattament, id-doża sħiħa tat-trattament, u l-frekwenza tat-trattament huma ppreżentati f'Tabella 2. Kull doża għandha tingħata biss jekk id-doża minn qabel tigi ttollerata. Għal doži li ma jiġux ittollerati, irreferi għal Tabella 3, Tabella 4, u Tabella 5.

Il-pazjenti kollha għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' CRS, IRR, u ICANS potenzjali waqt l-ghoti u għal 24 siegħa wara t-tmiem tal-infużjoni tal-ewwel żieda fid-doża tat-trattament. Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jibqgħu ma' persuna li tiegħu hsiebhom qrib sew taċ-ċentru ta' trattament kwalifikat għal 24 siegħa wara l-ewwel żieda fid-doża tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Il-pazjenti li esperjenzaw CRS, IRR, reazzjoni avversa newroloġika, jew kwalunkwe avveniment avvers ta' grad ≥ 2 , mal-ghoti tal-ewwel żieda fid-doża tat-trattament, għandhom jiġu mmonitorjati waqt l-ghoti għal 24 siegħa wara l-ghoti tat-tieni żieda fid-doża tat-trattament u għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jibqgħu ma' persuna li tiegħu hsiebhom qrib taċ-ċentru ta' trattament kwalifikat għal 24 siegħa (ara sezzjoni 4.4).

Tabella 2: Pożoloġija rrakkomandata

Skeda tad-dożaġġ	Jum ^a	Doża ta' LYNOZYFIC	
Skeda ta' dożaġġ imtarraġ	Ġimgħa 1 Jum 1	Żieda fid-doża tat-trattament 1	5 mg
	Ġimgħa 2 Jum 1	Żieda fid-doża tat-trattament 2	25 mg
	Ġimgħa 3 Jum 1	L-ewwel doża sħiħa tat-trattament	200 mg
Skeda ta' dożaġġ ta' kull ġimgħa	Ġimgħa 4 sa Ġimgħa 13 għal 10 doži tat-trattament	Doži shaħ tat-trattament	200 mg
Skeda ta' dożaġġ ta' kull ġimagħtejn	Ġimgħa 14 u kull ġimagħtejn minn hemm 'il quddiem	Doži shaħ tat-trattament	200 mg
Pazjenti li rċiew tal-inqas 17-il doża ta' 200 mg u għandhom rispons ikkonfermat ta' rispons parzjali tajjeb hafna (VGPR) jew aħjar skont il-kriterji tal-grupp ta' hidma internazzjonali tal-majeloma (IMWG) fil-Ġimgħa 24^b tal-inqas			
Skeda ta' dożaġġ ta' kull 4 ġimgħat	F'ġimgħa 24 jew wara u kull 4 ġimgħat minn hemm 'il quddiem	Doži tat-trattament	200 mg
^a Doži ta' kull ġimgħa għandhom jingħataw tal-inqas 5 ijiem minn xulxin. ^b Pazjenti li ma kisbux VGPR jew aħjar f'Ġimgħa 24 għandhom ikomplu jirċievu LYNOZYFIC kull ġimagħtejn.			

Tul tat-trattament

It-trattament għandu jtkompla sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.

Immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 3 tiddekrivi l-immaniġġjar tas-CRS. Tabella 4 tiddekrivi l-immaniġġjar tal-ICANS.

Tabella 5 tiddekrivi l-immaniġġjar ta' avvenimenti avversi oħrajn.

Sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina

Identifika s-CRS abbażi tal-preżentazzjoni klinika (ara sezzjoni 4.4). Evalwa u ttratta kawżi oħra ta' deni, ipoksja u ipotensjoni. Jekk ikun hemm suspett ta' CRS, waqqaf LYNOZYFIC sakemm jgħaddi s-CRS. Is-CRS għandu jiġi mmanigġjat skont ir-rakkomandazzjonijiet f'Tabella 3 u skont il-linji gwida ta' prattika attwali. Għandha tingħata terapija ta' appoġġ għas-CRS, li tista' tinkludi kura intensiva għal CRS sever jew ta' periklu għall-ħajja.

Tabella 3: Rakkomandazzjonijiet għall-immaniġġjar tas-sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina

Grad^a	Preżentazzjoni tas-sintomi	Rakkomandazzjonijiet
Grad 1	Deni $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$	• Waqqaf it-trattament sakemm jgħaddi s-CRS. • Ipprovdi kura ta' appoġġ, li tista' tinkludi kura intensiva. • Ikkunsidra terapija kontra ċ-ċitokini^c u/jew kortikosteroidi^d. • Meta terġa' tibda t-trattament, irreferi għal Tabella 6.
Grad 2	Deni ta' $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ bi: Pressjoni baxxa li tirrispondi għal fluwidi u li ma teħtieġx vażopressuri u/jew ipoksja li tirrikjedi ossiġenu bi fluss baxx ^e b'kannula nażali jew blow-by	• Waqqaf it-trattament sakemm jgħaddi s-CRS. • Ipprovdi kura ta' appoġġ, li tista' tinkludi kura intensiva. • Jekk is-sintomi ma jmorru għall-aħjar fi żmien 4 sigħat, agħti terapija kontra ċ-ċitokini^c. • F'pazjenti b'tossicitajiet tal-organi, agħti l-kortikosteroidi^d. • Meta terġa' tibda t-trattament, irreferi għal Tabella 6.
Grad 3	Deni ta' $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ bi: Pressjoni baxxa li ma teħtieġx vażoressuri (bi jew mingħajr vasopressin) u/jew ipoksja li tirrikjedi ossiġenu bi fluss għoli ^e b'kannula nażali, maskra tal-wiċċ, maskra non-rebreather jew maskra Venturi.	• Waqqaf it-trattament sakemm jgħaddi s-CRS. • Ipprovdi kura ta' appoġġ, li tista' tinkludi kura intensiva, inkluża terapija kontra ċ-ċitokini^c u l-kortikosteroidi^d. • Meta terġa' tibda t-trattament, irreferi għal Tabella 6. • Waqqaf it-trattament għalkollox jekk jerga' jsehh CRS ta' Grad 3 b'infużjonijiet sussegwenti.
Grad 4	Deni ta' $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ bi: Pressjoni baxxa li tirrikjedi bosta vażopressuri (minbarra vasopressin) u/jew ipoksja li tirrikjedi ossiġenu bi pressjoni pożittiva (eż., pressjoni kontinwa pożittiva tal-passaġġ tan-nifs (CPAP), pressjoni pożittiva bilivella tal-passaġġ tan-nifs (BiPAP), intubazzjoni u ventilazzjoni mekkanika).	• Waqqaf it-trattament għalkollox. • Is-CRS għandu jiġi mmanigġjat skont ir-rakkomandazzjonijiet tal-Grad 3.
Oħrajn	AST/ALT $> 5 \times \text{ULN}$ assoċjat ma' CRS ta' Grad 3 jew inqas	• Waqqaf it-trattament sakemm jgħaddi s-CRS u l-AST/l-ALT ikunu $< 3 \times \text{ULN}$ jekk il-linja bażi kienet normali jew 1.5 sa 3 tal-linja bażi jekk il-linja bażi kienet anormali.

Grad ^a	Preżentazzjoni tas-sintomi	Rakkomandazzjonijiet
		- Ipprovdi kura ta' appoġġ, li tista' tinkludi kura intensiva, u mmonitorja. - Meta terġa' tibda t-trattament, irreferi għal Tabella 6.
^a	Abbażi tal-kriterji Lee għall-klassifikazzjoni tas-CRS (Lee et al., 2019).	
^b	Attribwit għas-CRS. Id-deni mhux dejjem jista' jkun preżenti fl-istess hin ma' ipotensjoni jew ipoksja minhabba li jinheba minn interventi bħal steroidi, antipiretiċi, jew terapija kontra ċ-ċitokini.	
^c	Jista' jiġi kkunsidrat 8 mg/kg tocilizumab infuż għal siegħa, li ma għandux jaqbeż 800 mg.	
^d	Eż., 20 mg dexamethasone kuljum f' dozi maqsuma jew ekwivalenti.	
^e	Ossigenu bi fluss baxx definit bħala ossigenu li jingħata b'rata ta' < 6 L/minuta: ossigenu bi fluss għoli definit bħala ossigenu li jingħata b'rata ta' ≥ 6 L/minuta.	

Sindrome ta' newrotossiċità assoċjata ma' ċelluli b'effett immuni (ICANS)

Ir-rakkomandazzjonijiet ta' mmanigġjar għall-ICANS huma miġbura fil-qosor f'Tabella 4. Mal-ewwel sinjal ta' ICANS suspettat, waqqaf LYNOSYFIC u kkunsidra konsultazzjoni ma' newrologu u speċjalisti oħra għal aktar evalwazzjoni u mmanigġjar. Eskludi kawżi oħra ta' sintomi newroloġiċi. Ipprovdi terapija ta' appoġġ, li tista' tinkludi kura intensiva għal ICANS sever jew ta' periklu għall-ħajja.

Tabella 4: Rakkomandazzjonijiet għall-immanigġjar tal-ICANS

Grad ^a	Preżentazzjoni tas-sintomi ^b	Rakkomandazzjonijiet
Il-Gradi kollha	Ara l-informazzjoni għal kull grad.	- Ipprovdi terapija ta' appoġġ, li tista' tinkludi kura intensiva. Immanigġja skont il-linji gwida tal-prattika attwali. - Ikkunsidra prodotti mediċinali mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet għall-profilassi tal-aċċessjonijiet.
Grad 1	ICE ^c punteġġ 7-9, jew livell imnaqqas ta' sensi ^d : iquim b'mod spontanju.	- Waqqaf it-trattament sakemm is-sintomi newroloġiċi jgħaddu jew jirritornaw għal-linja bażi. - Meta terġa' tibda t-trattament, irreferi għal Tabella 6.
Grad 2	ICE ^c punteġġ 3-6, jew livell imnaqqas ta' sensi ^d : iquim meta jisma' vuċi.	- Waqqaf it-trattament sakemm is-sintomi newroloġiċi jgħaddu jew jirritornaw għal-linja bażi. - Agħti dexamethasone^e 10 mg IV kull 6 sigħat. Kompli l-użu ta' dexamethasone sal-fejtan għal Grad 1 jew inqas, imbagħad naqqas bil-mod. - Meta terġa' tibda t-trattament, irreferi għal Tabella 6.
Grad 3	ICE ^c punteġġ 0-2, jew livell imnaqqas ta' sensi ^d : iquim biss għal stimolu tattili; jew aċċessjonijiet, jew: kwalunkwe aċċessjoni klinika, fokali jew ġeneralizzata, li tfiq malajr, jew	- Waqqaf it-trattament sakemm is-sintomi newroloġiċi jgħaddu jew jirritornaw għal-linja bażi. - Ikkunsidra l-evalwazzjoni newroloġika. - Agħti dexamethasone^e 10 mg IV kull 6 sigħat. Kompli l-użu ta' dexamethasone sal-fejtan għal Grad 1 jew inqas, imbagħad naqqas bil-mod. - Meta terġa' tibda t-trattament, irreferi għal Tabella 6.

Grad ^a	Preżentazzjoni tas-sintomi ^b	Rakkomandazzjonijiet
	• aċċessjonijiet mhux konvulżivi fuq l-elettroenċefalogramma (EEG) li jgħaddu bl-intervent, jew pressjoni intrakranjali għolja: edema fokali/lokali fuq in-newroimmaġni.	• Waqqaf it-trattament għalkollox għal ICANS rikorrenti ta' Grad 3.
Grad 4	ICE^c puntegg 0, jew livell imnaqqas ta' sensi^d: jew: • il-pazjent ma jkunx jista' jqum jew jirrikjedi stimoli tattili vigorużi jew ripetittivi biex iqum, jew • sturdament jew koma, jew aċċessjonijiet, jew: • aċċessjoni fit-tul ta' periklu għall-ħajja (> 5 minuti), jew • aċċessjonijiet kliniċi jew elettriċi ripetittivi mingħajr ritorn għal-linja bażi bejniethom, jew sejbiet motorji: • dgħufija motorja fokali profonda bħal emipareżi jew parapareżi; jew żieda fil-pressjoni intrakranjali/fl-edema ċerebrali, b'sinjali/sintomi bħal: • edema ċerebrali mifruxa fuq in-newroimmaġni, jew • qagħda deċerebrata jew dekontikata, jew • palsija tan-nerv VI kranjali, jew • papilledema, jew • trijad ta' Cushing.	• Waqqaf it-trattament għalkollox. • Ikkunsidra l-evalwazzjoni newroloġika. • Agħti dexamethasone^e 10 mg IV kull 6 sigħat. Kompli l-użu ta' dexamethasone sal-fejqa għal Grad 1 jew inqas, imbagħad naqqas bil-mod.
^a Abbażi tal-klassifikazzjoni tal-2019 għal ICANS tas-Socjetà Amerikana għal Trapjanti u Terapija Ċellulari (ASTCT). ^b L-immaniġġjar huwa ddeterminat skont l-avveniment l-aktar sever, mhux attribwibbli għal xi kawża oħra. ^c Jekk il-pazjent ikun jista' jqum u jista' jagħmel Valutazzjoni tal-Enċefalopatija Assoċjata ma' Ċelluli b'Effett Immuni (ICE), ivvaluta: Orjentazzjoni (orjentat għal sena, xahar, belt, sptar=4 punti); Ismijiet (isemmi 3 oġġetti, eż., jipponta lejn arloġġ, pinna, buttuna=3 punti); Isegwi l-ordnijiet (eż., “urini 2 swaba”) jew “agħlaq għajnejk u oħroġ ilsienek”=punt 1); Kitba (hila li jikteb sentenza standard=punt 1); u Attenzjoni (għodd b'lura minn 100 sa għaxra=punt 1). Jekk il-pazjent ma jkunx jista' jqum u ma jkunx jista' jagħmel Valutazzjoni tal-ICE (ICANS ta' Grad 4)=0 punti. ^d Mhux attribwibbli għal xi kawża oħra. ^e Ir-referenzi kollha għall-għoti ta' dexamethasone huma dexamethasone jew ekwivalenti.		

Reazzjonijiet avversi ohra

Ir-rakkomandazzjonijiet dwar l-immaniġġjar għal avvenimenti reazzjonijiet ohra huma migbura fil-qosor f'Tabella 5.

Tabella 5: Rakkomandazzjonijiet għall-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi ohra

Reazzjoni avversa	Grad	Rakkomandazzjonijiet
Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRR)	Grad 2	• Waqqaf l-infużjoni u ttratta s-sintomi. • Jista' jerga' jinbeda t-trattament bl-infużjoni li jifdal (il-ħin totali tal-infużjoni ma għandux jaqbeż total ta' 6 sigħat) meta s-sintomi jkunu ta' Grad 1 jew linja bażi. • Meta terġa' tibda t-trattament, irreferi għal Tabella 6.
	Grad 3	• Waqqaf l-infużjoni u ttratta s-sintomi. • Jista' jerga' jinbeda meta s-sintomi jkunu ta' Grad 1 jew linja bażi. • Meta terġa' tibda t-trattament, irreferi għal Tabella 6. • Waqqaf it-trattament għalkollox jekk jerga' jseħh IRR ta' Grad 3 b'infużjonijiet sussegwenti.
	Grad 4	• Waqqaf it-trattament għalkollox u ttratta s-sintomi.
Avveniment newroloġiku avvers (minbarra l-ICANS)	Grad 2	• Waqqaf it-trattament sakemm is-sintomi jgħaddu għal Grad 1 jew għal-linja bażi. • Meta terġa' tibda t-trattament, irreferi għal Tabella 6.
	Grad 3	• Waqqaf it-trattament sa Grad 1 jew il-linja bażi. • Meta terġa' tibda t-trattament, irreferi għal Tabella 6.
	Grad 4	• Ikkunsidra l-waqfien permanenti tat-trattament. • Jekk it-trattament ma jitwaqqafx għalkollox, waqqaf id-dożi tat-trattament sussegwenti sa Grad 1 jew il-linja bażi u rreferi għal Tabella 6 biex terġa' tibda t-trattament.
Infezzjonijiet	Grad 3	• Waqqaf it-trattament f'pazjenti b'infezzjoni attiva sakemm l-infezzjoni titjieb għal Grad 1 jew inqas. • Meta terġa' tibda t-trattament, irreferi għal Tabella 6.
	Grad 4	• Ikkunsidra l-waqfien permanenti tat-trattament. Jekk it-trattament ma jitwaqqafx għalkollox, waqqaf

Reazzjoni avversa	Grad	Rakkomandazzjonijiet
		id-doži tat-trattament sussegwenti sa Grad 1 jew il-linja baži u segwi r-rakkomandazzjonijiet f'Tabella 6 biex terġa' tibda d-dożagġ.
Reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi oħra	Grad 3	• Waqqaf it-trattament sa Grad 1 jew il-linja baži. • Meta terġa' tibda t-trattament, irreferi għal Tabella 6.
	Grad 4	• Ikkunsidra l-waqfien permanenti tat-trattament. • Jekk it-trattament ma jitwaqqafx għalkollox, waqqaf id-doži tat-trattament sussegwenti sa Grad 1 jew il-linja baži u segwi r-rakkomandazzjonijiet f'Tabella 6 biex terġa' tibda d-dożagġ.
Reazzjonijiet avversi ematoloġiċi	Għadd ta' plejtlits ta' inqas minn 50 000/mcL bi fsada JEW inqas minn 25 000/mcL	• Waqqaf it-trattament sa 25 000/mcL jew oghla u l-ebda evidenza ta' fsada. • Meta terġa' tibda t-trattament, irreferi għal Tabella 6.
	Għadd assolut ta' newtrofili inqas minn $1.0 \times 10^9/L$ b'infezzjoni ta' Grad 2 jew oghla JEW inqas minn $0.5 \times 10^9/L$	• Waqqaf it-trattament sa $0.5 \times 10^9/L$ jew oghla u sakemm l-infezzjoni titjieb għal Grad 1 jew inqas. • Meta terġa' tibda t-trattament, irreferi għal Tabella 6.
	Newtropenja bid-deni	• Waqqaf it-trattament sakemm l-għadd tan-newtrofili jkun akbar minn $1.0 \times 10^9/L$ u d-deni jfiq. • Meta terġa' tibda t-trattament, irreferi għal Tabella 6.

Modifiki fid-doża bbażati fuq reazzjonijiet avversi

Jista' jkun meħtieġ dewmien fid-doża sabiex jiġu mmanigġjati t-tossiċitajiet relatati ma' LYNOZYFIC (ara sezzjoni 4.4). Ara t-Tabelli 3, 4, u 5 għall-immanigġjar ta' reazzjonijiet avversi. Ir-rakkomandazzjonijiet għall-bidu mill-ġdid tat-terapija b'LYNOZYFIC wara reazzjoni avversa huma elenkati f'Tabella 6.

Meta terġa' tinbeda t-terapija, id-doži għandhom jingħataw tal-inqas 5 ijiem mid-doża li tkun ingħatat qabel. Iż-żidiet fid-doża tat-trattament jistgħu jiġu ripetuti abbażi ta' ġudizzju kliniku. Id-doži ma għandhomx jaqbzu daww rakkomandati f'Tabella 2. Aġti prodotti mediċinali ta' qabel it-trattament skont Tabella 1. Wara li jerga' jinbeda t-trattament, jekk id-doża mogħtija tiġi ttollerata, kompli bid-doża li jmiss tar-reġimen tad-dożagġ rakkomandat skont Tabella 2.

Tabella 6: Rakkomandazzjonijiet għall-bidu mill-ġdid tat-terapija b'LYNOZYFIC wara reazzjoni avversa

L-Aħhar doża mogħtija	Reazzjoni avversa u grad	Doża għall-bidu mill-ġdid tat-terapija bid-doża skedata li jmiss ^a	Rakkomandazzjonijiet addizzjonali għall-bidu mill-ġdid tat-terapija ^b
5 mg	Grad 1: CRS u ICANS	Jekk ≤ 14 -il jum mill-aħhar doża, aġti 25 mg	

L-Ahhar doża moghtija	Reazzjoni avversa u grad	Doża għall-bidu mill-ġdid tat-terapija bid-doża skedata li jmiss ^a	Rakkomandazzjonijiet addizzjonali għall-bidu mill-ġdid tat-terapija ^b
		Jekk >14-il jum mill-ahħar doża, erġa' ibda d-dożaġġ imtarraġ minn 5 mg	Agħti bl-istess rata ta' infużjoni minn doża minn qabel.
	Grad 2: CRS, IRR, jew ICANS	Jekk ≤ 14-il jum mill-ahħar doża, aġhti 25 mg	- Jekk CRS jew IRR qabel, ikkunsidra tnaqqis fir-rata tal-infużjoni sa 50 % (total ta' mhux aktar minn 6 sigħat) meta jerġa' jinbada t-trattament. - Jekk CRS jew ICANS qabel, immonitorja għal 24 siegħa
		Jekk > 14-il jum mill-ahħar doża, erġa' ibda d-dożaġġ imtarraġ minn 5 mg	
	Grad 3: CRS, IRR, jew ICANS	Agħti 2.5 mg	- Jekk CRS jew IRR qabel, naqqas ir-rata tal-infużjoni sa 50 % (total ta' mhux aktar minn 6 sigħat) meta jerġa' jinbada t-trattament. Żid ir-rata ma' infużjonijiet sussegwenti jekk tiġi ttollerata. - Jekk CRS jew ICANS qabel, rikoveru l-isptar għal 24 siegħa
	Grad 3 Rikorrenti: CRS, IRR, jew ICANS	Waqqaf it-trattament għalkollox	Mhux disponibbli
	Grad 4: CRS, IRR, jew ICANS		
	AST/ALT > 5x ULN assoċjat ma' CRS ta' Grad 2 jew inqas	Il-livelli tat-transaminases ikunu b'xejra lejn il-linja bażi fi żmien 7 ijiem mill-bidu taż-żieda, aġhti 25 mg	Għal CRS ta' Grad 2, ikkunsidra li tnaqqas ir-rata tal-infużjoni sa 50 % (mhux aktar minn total ta' 6 sigħat) meta jerġa' jinbada t-trattament.
		Il-livelli tat-transaminases ma jkunux b'xejra lejn il-linja bażi fi żmien 7 ijiem mill-bidu taż-żieda, aġhti 2.5 mg	
	Ir-reazzjonijiet avversi l-oħra kollha f' Tabella 5	Jekk ≤ 14-il jum mill-ahħar doża, aġhti 25 mg	Agħti bl-istess rata ta' infużjoni minn doża minn qabel
		Jekk > 14-il jum mill-ahħar doża, erġa' ibda d-dożaġġ imtarraġ minn 5 mg	
25 mg	Grad 1: CRS u ICANS	Jekk ≤ 14-il jum mill-ahħar doża, aġhti 200 mg	Agħti bl-istess rata ta' infużjoni minn doża minn qabel
		Jekk > 14 u ≤ 28 jum mill-ahħar doża, erġa' ibda d-dożaġġ imtarraġ minn 25 mg	
		Jekk > 28 jum mill-ahħar doża, erġa' ibda d-dożaġġ imtarraġ minn 5 mg	
	Grad 2: CRS, IRR, jew ICANS	Jekk ≤ 14-il jum mill-ahħar doża, aġhti 200 mg	- Jekk CRS jew IRR qabel, ikkunsidra tnaqqis fir-rata tal-infużjoni sa 50 % (total ta' mhux aktar minn 6 sigħat) meta jerġa' jinbada t-trattament. - Jekk CRS jew ICANS qabel, immonitorja għal 24 siegħa
		Jekk > 14 u ≤ 28 jum mill-ahħar doża, erġa' ibda d-dożaġġ imtarraġ minn 25 mg	
		Jekk > 28 jum mill-ahħar doża, erġa' ibda d-dożaġġ imtarraġ minn 5 mg	

L-Ahhar doża mogħtija	Reazzjoni avversa u grad	Doża għall-bidu mill-ġdid tat-terapija bid-doża skedata li jmiss ^a	Rakkomandazzjonijiet addizzjonali għall-bidu mill-ġdid tat-terapija ^b
	Grad 3: CRS, IRR, jew ICANS	Agħti 5 mg	- Jekk CRS jew IRR qabel, naqqas ir-rata tal-infużjoni sa 50 % (total ta' mhux aktar minn 6 sigħat) meta jerga' jinbeda t-trattament. - Jekk CRS jew ICANS qabel, rikoveru l-isptar għal 24 siegħa
	Grad 3 Rikorrenti: CRS, IRR, jew ICANS	Waqqaf it-trattament għalkollox	Mhux disponibbli
	Grad 4: CRS, IRR, jew ICANS		
	AST/ALT > 5x ULN assoċjat ma' CRS ta' Grad 2 jew inqas	Il-livelli tat-transaminases ikunu b'xejra lejn il-linja bażi fi żmien 7 ijiem mill-bidu taż-żieda, agħti 200 mg	Għal CRS ta' Grad 2, ikkunsidra li tnaqqas ir-rata tal-infużjoni sa 50 % (mhux aktar minn total ta' 6 sigħat) meta jerga' jinbeda t-trattament.
		Il-livelli tat-transaminases ma jkunux b'xejra lejn il-linja bażi fi żmien 7 ijiem mill-bidu taż-żieda, erga' ibda d-dożaġġ imtarraġ minn 5 mg	
	Ir-reazzjonijiet avversi l-oħra kollha f'Tabella 5	Jekk ≤ 14-il jum mill-ahħar doża, agħti 200 mg	Agħti bl-istess rata ta' infużjoni minn doża minn qabel
		Jekk > 14 u ≤ 28 jum mill-ahħar doża, erga' ibda d-dożaġġ imtarraġ minn 25 mg	
		Jekk > 28 jum mill-ahħar doża, erga' ibda d-dożaġġ imtarraġ minn 5 mg	
200 mg	Grad 1: CRS u ICANS	Jekk ≤ 49 jum mill-ahħar doża, agħti 200 mg	Agħti bl-istess rata ta' infużjoni minn doża minn qabel
		Jekk > 49 jum mill-ahħar doża, erga' ibda d-dożaġġ imtarraġ minn 5 mg	
	Grad 2: CRS, IRR, jew ICANS	Jekk ≤ 49 jum mill-ahħar doża, agħti 200 mg	- Jekk CRS jew IRR qabel, ikkunsidra tnaqqis fir-rata tal-infużjoni sa 50 % (total ta' mhux aktar minn 6 sigħat) meta jerga' jinbeda t-trattament. - Jekk CRS jew ICANS qabel, immonitorja għal 24 siegħa
		Jekk > 49 jum mill-ahħar doża, erga' ibda d-dożaġġ imtarraġ minn 5 mg	
	Grad 3: CRS, IRR, jew ICANS	Jekk ≤ 49 jum mill-ahħar doża, agħti 25 mg	- Jekk CRS jew IRR qabel, naqqas ir-rata tal-infużjoni sa 50 % (total ta' mhux aktar minn 6 sigħat) meta jerga' jinbeda t-trattament. - Jekk CRS jew ICANS qabel, rikoveru l-isptar għal 24 siegħa
		Jekk > 49 jum mill-ahħar doża, erga' ibda d-dożaġġ imtarraġ minn 5 mg	
	Grad 3 Rikorrenti: CRS, IRR, jew ICANS	Waqqaf it-trattament għalkollox	Mhux disponibbli

L-Ahhar doża mogħtija	Reazzjoni avversa u grad	Doża għall-bidu mill-ġdid tat-terapija bid-doża skedata li jmiss ^a	Rakkomandazzjonijiet addizzjonali għall-bidu mill-ġdid tat-terapija ^b
	Grad 4: CRS, IRR, jew ICANS		
	AST/ALT > 5x ULN assoċjat ma’ CRS ta’ Grad 2 jew inqas	Il-livelli tat-transaminases ikunu b’xejra lejn il-linja bazi fi żmien 7 ijiem, agħti 200 mg	Għal CRS ta’ Grad 2, ikkunsidra li tnaqqas ir-rata tal-infużjoni sa 50 % (mhux aktar minn total ta’ 6 sigħat) meta jerga’ jinbeda t-trattament.
		Il-livelli tat-transaminases ma jkunux b’xejra lejn il-linja bazi fi żmien 7 ijiem u għaddew ≤ 49 jum mill-aħħar doża, agħti 25 mg	
		Il-livelli tat-transaminases ma jkunux b’xejra lejn il-linja bazi fi żmien 7 ijiem u għaddew > 49 jum mill-aħħar doża, erga’ ibda d-dożaġġ imtarraġ minn 5 mg	
	Ir-reazzjonijiet avversi l-oħra kollha f’Tabella 5	Jekk ≤ 49 jum mill-aħħar doża, agħti 200 mg	Agħti bl-istess rata ta’ infużjoni minn doża minn qabel
		Jekk > 49 jum mill-aħħar doża, erga’ ibda d-dożaġġ imtarraġ minn 5 mg	
^a Meta terġa’ tinbeda t-terapija, id-doži għandhom jingħataw tal-inqas 5 ijiem mid-doża li tkun ingħatat qabel.			
^b Jekk ir-rata tal-infużjoni tnaqqset u d-doża tat-trattament hija ttollerata, ir-rata tal-infużjoni tista’ tiżdied gradwalment abbaži tal-ġudizzju kliniku fuq infużjonijiet sussegwenti (durata minima ta’ 30 minuta).			

Doži maqbuża

Jekk tinqabeż doża għal raġuni mhux inkluża f'Tabelli 3, 4 u 5, id-doża għandha tingħata mill-aktar fis possibbli abbażi ta' Tabella 7.

Tabella 7: Rakkomandazzjonijiet għall-bidu mill-ġdid tat-terapija b'LYNOZYFIC wara doża maqbuża

L-Ahhar doża mogħtija	Żmien mill-aħħar doża mogħtija ^a	Azzjoni għad-doża li jmiss.
5 mg	≤ 14-il jum	Agħti 25 mg
	> 14-il jum	Erga' ibda d-dożaġġ imtarraġ minn 5 mg
25 mg	≤ 14-il jum	Agħti 200 mg
	> 14-il jum u ≤ 28 jum	Erga' ibda d-dożaġġ imtarraġ minn 25 mg
	> 28 jum	Erga' ibda d-dożaġġ imtarraġ minn 5 mg
200 mg	≤ 49 jum	Agħti 200 mg
	> 49 jum	Erga' ibda d-dożaġġ imtarraġ minn 5 mg
NOTA: Agħti prodotti mediċinali ta' qabel it-trattament skont Tabella 1. ^a Ikkunsidra l-benefiċċju-riskju tal-bidu mill-ġdid ta' LYNOZYFIC f'pazjenti li jirrikjedu dewmien fid-doża ta' aktar minn 30 jum.		

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif ($\text{CrCL} \geq 60$ sa < 90 mL/min), moderat ($\text{CrCL} \geq 30$ sa < 60 mL/min), jew sever ($\text{CrCL} \geq 15$ sa < 30 mL/min) (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (bilirubina totali $> \text{ULN}$ sa $1.5 \times \text{ULN}$ jew $\text{AST} > \text{ULN}$). LYNOZYFIC ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (bilirubina totali > 1.5 sa $3 \times \text{ULN}$, kwalunkwe AST) jew sever (bilirubina totali > 3 sa $10 \times \text{ULN}$, kwalunkwe AST). Ma jistgħux isiru rakkomandazzjonijiet dwar id-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' LYNOZYFIC fil-popolazzjoni pedjatrika għat-trattament ta' majeloma multipla.

Metodu ta' kif għandu jingħata

LYNOZYFIC huwa għal użu ġol-vini biss.

LYNOZYFIC għandu jingħata bħala infużjoni ġol-vini minn linja ta' infużjoni apposta. Huwa rakkomandat li jintuża filtru ta' 0.2 mikron sa 5 mikron tal-polietersulfon (PES) (ara sezzjoni 6.6).

- Iż-żieda fid-doża tat-trattament 1, iż-żieda fid-doża tat-trattament 2 u l-ewwel doża sħiħa tat-trattament ta' LYNOZYFIC jingħataw bħala infużjoni ta' 4 sigħat. Jekk l-ewwel doża sħiħa tat-trattament ta' LYNOZYFIC tiġi ttollerata, il-hin tal-infużjoni jista' jitnaqqas għal siegħa għad-doża sħiħa li jmiss tat-trattament imbagħad għal 30 minuta sussegwentement għad-doża kollha sħiħa ta' wara tat-trattament.
- Għar-rakkomandazzjonijiet dwar l-infużjoni meta terġa' tibda wara reazzjoni avversa, irreferi għal Tabella 6.
- LYNOZYFIC ma għandux jingħata bħala push jew bolus ġol-vini.

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawżjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina (CRS, Cytokine release syndrome)

Ġew irrappurtati każijiet ta' CRS f'pazjenti li kienu qed jirċievu linvoseltamab (ara sezzjoni 4.8). Is-CRS hija kundizzjoni li tista' tkun serja jew ta' periklu għall-ħajja.

Sinjali u sintomi kliniċi ta' CRS kienu jinkludu, iżda ma kinux limitati għal, deni, tkexxix ta' bard, ipoksja, takikardija, u pressjoni baxxa.

Agħti prodotti mediċinali ta' qabel it-trattament (ara Tabella 1) u ibda t-terapija skont id-dożaġġ imtarraġ ta' LYNOZYFIC (ara Tabella 2) biex tnaqqas ir-riskju tas-CRS.

Il-pazjenti kollha għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi tas-CRS waqt u wara l-infużjoni. Il-pazjenti kollha għandhom jingħataw parir biex ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk ikun hemm sinjali jew sintomi tas-CRS.

Għall-ewwel zieda fid-doża tat-trattament ta' LYNOZYFIC, il-pazjenti kollha għandhom jingħataw parir biex jibqgħu ma' persuna li tiegħu hsiebhom qrib iċ-ċentru ta' trattament kwalifikat għal 24 siegħa wara tmiem l-infużjoni.

Għat-tieni zieda fid-doża ta' trattament u d-doži sussegwenti, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jibqgħu ma' persuna li tiegħu hsiebhom qrib iċ-ċentru ta' trattament kwalifikat għal 24 siegħa wara tmiem l-infużjoni:

- Għat-tieni zieda fid-doża tat-trattament ta' LYNOZYFIC jekk il-pazjent esperjenza CRS bl-ewwel zieda fid-doża tat-trattament
- Għal doża sussegwenti jekk il-pazjent esperjenza CRS ta' Grad 2 bid-doża minn qabel.

Pazjent li jesperjenzaw l-ewwel avveniment ta' CRS ta' Grad 3 fi kwalunkwe hin għandhom jiddaħhlu l-isptar għal 24 siegħa wara li jirċievu d-doża li jmiss.

Mal-ewwel sinjal ta' CRS, il-pazjenti għandhom jiġu evalwati immedjatament għal dħul fl-isptar, immaniġġjati skont il-linji gwida attwali tal-prattika, u jingħataw kura ta' appoġġ; LYNOZYFIC għandu jitwaqqaf sakemm is-CRS jgħaddi u d-doża li jmiss għandha tiġi mmodifikata jew LYNOZYFIC għandu jitwaqqaf għalkollox abbażi tas-severità (ara Tabella 3).

Reazzjoni relatata mal-infużjoni (IRR)

L-IRR tista' ma tintgħarafx b'mod kliniku minn sinjali ta' CRS. Għall-IRR, waqqaf għal ftit żmien jew naqqas ir-rata tal-infużjoni jew waqqaf LYNOZYFIC għalkollox abbażi tas-severità tar-reazzjoni (ara Tabella 5).

Sindrome ta' newrotossicità assoċjata ma' ċelluli b'effett immuni (ICANS)

Ġew irrappurtati każijiet ta' ICANS f'pazjenti li kienu qed jirċievu linvoseltamab (ara sezzjoni 4.8).

Is-sinjali u s-sintomi kliniċi tal-ICANS jistgħu jinkludu iżda mhumiex limitati għal afażja, edema ċerebrali, konfużjoni, livell imnaqqas ta' sensi, diżorjentazzjoni, enċefalopatija, u aċċessjoni.

Il-pazjenti kollha għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' ICANS matul it-trattament.

Għall-ewwel zieda fid-doża tat-trattament ta' LYNOZYFIC, il-pazjenti kollha għandhom jingħataw parir biex jibqgħu ma' persuna li tiegħu hsiebhom qrib iċ-ċentru ta' trattament kwalifikat għal 24 siegħa wara tmiem l-infużjoni.

Għat-tieni zieda fid-doża ta' trattament u d-doži sussegwenti, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jibqgħu ma' persuna li tiegħu hsiebhom qrib iċ-ċentru ta' trattament kwalifikat għal 24 siegħa wara tmiem l-infużjoni:

- Għat-tieni zieda fid-doża tat-trattament ta' LYNOZYFIC jekk il-pazjent esperjenza ICANS bl-ewwel zieda fid-doża tat-trattament
- Għal doża sussegwenti jekk il-pazjent esperjenza ICANS ta' Grad 2 bid-doża minn qabel.

Pazjent li jesperjenzaw l-ewwel avveniment ta' ICANS ta' Grad 3 fi kwalunkwe hin għandhom jiddaħhlu l-isptar għal 24 siegħa wara li jirċievu d-doża li jmiss.

Mal-ewwel sinjal ta' ICANS, il-pazjent għandu jiġi evalwat immedjatament; għandha tiġi pprovduta terapija ta' appoġġ u għandu jiġi kkunsidrat mmaniġġjar ulterjuri skont il-linji gwida ta' Prattika attwali. LYNOZYFIC għandu jitwaqqaf sakemm l-ICANS jgħaddi u d-doża li jmiss għandha tiġi mmodifikata jew LYNOZYFIC għandu jitwaqqaf għalkollox abbażi tas-severità (ara Tabella 4). Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk ikun hemm sinjali jew sintomi ta' ICANS fi kwalunkwe hin.

Minhabba l-potenzjal għal ICANS, il-pazjenti li jirċievu LYNOZYFIC huma f'riskju ta' konfużjoni u livell imnaqqas ta' sensi. Agħti parir lill-pazjenti biex ma jsuqux, jew iħaddmu makkinarju tqil jew potenzjalment perikoluż, għal 24 siegħa wara t-tlestija ta' kull waħda miż-żieda fid-dożi tat-trattament u fl-avveniment ta' bidu għdid ta' kwalunkwe sintomi newroloġiċi, sakemm is-sintomi jgħaddu (ara sezzjoni 4.7).

Infezzjonijiet

Ġew irrappurtati każijiet ta' infezzjonijiet serji, ta' periklu għall-ħajja, jew fatali f'pazjenti li rċievu linvoseltamab. Waqt it-terapija b'LYNOZYFIC, sehħet ukoll lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy) (ara sezzjoni 4.8).

It-trattament ma għandux jinbeda f'pazjenti b'infezzjonijiet attivi. Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni qabel u waqt it-trattament b'LYNOZYFIC u ttrattati b'mod xieraq kif xieraq. Huwa rrakkomandat trattament profilattiku skont il-linji gwida istituzzjonali lokali għal pulmonite b'*Pneumocystis jirovecii* (PJP) u l-virusis tal-herpes simplex u zoster għall-pazjenti kollha. L-antimikrobiċi u l-antivirali profilattiċi, inkluża l-profilassi kontra s-CMV, għandhom jingħataw skont il-linji gwida istituzzjonali lokali. It-tilqim għall-influenza stagjonali, il-COVID-19, l-influenza *Haemophilus*, u l-pnewmokokku għandu jingħata għall-pazjenti kollha skont il-linji gwida istituzzjonali lokali.

LYNOZYFIC għandu jitwaqqaf jew għandu jiġi kkunsidrat il-waqfien permanenti ta' LYNOZYFIC abbażi tas-severità tal-infezzjoni (ara Tabella 5).

Ipogammaglobulinemija

Ipogammaglobulinemija kienet irrappurtata f'pazjenti li jirċievu linvoseltamab (ara sezzjoni 4.8).

Il-livelli ta' immunoglobulina (Ig) għandhom jiġu mmonitorjati qabel u waqt it-trattament. Jista' jiġi kkunsidrat trattament taħt il-ġilda jew Ig IV jekk il-livelli tal-IgG jaqgħu taħt 400 mg/dL u l-pazjenti għandhom jiġu ttrattati skont linji gwida lokali istituzzjonali, li jinkludu prekawzjonijiet tal-infezzjoni u profilassi antimikrobika.

Newtropsenja

Ġew irrappurtati każijiet ta' newtropsenja u newtropsenja bid-deni f'pazjenti li kienu qed jirċievu linvoseltamab (ara sezzjoni 4.8). L-għadd komplut taċ-ċelluli tad-demem għandu jiġi mmonitorjat fil-linja bażi u perjodikament waqt it-trattament u għandha tiġi pprovduta kura ta' appoġġ skont il-linji gwida lokali. Il-pazjenti b'newtropsenja għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' infezzjoni. LYNOZYFIC għandu jitwaqqaf abbażi tas-severità (ara Tabella 5).

Vaċċini

Ir-rispons immuni għall-vaċċini jista' jkun imnaqqas meta tiegħu LYNOZYFIC.

Is-sigurtà tal-immunizzazzjoni b'vaċċini virali ħajjin waqt jew wara t-trattament b'LYNOZYFIC ma ġietx studjata. Vaċċinazzjoni b'vaċċini virali ħajjin għandu jingħata biss għal tal-inqas 4 ġimgħat qabel il-bidu tat-trattament jew wara li jsehh irkupru immunitarjatal-inqas wara t-trattament.

Kard tal-pazjent

Min jippreskrivi għandu jiddiskuti r-riskji tat-terapija b'LYNOZYFIC mal-pazjent. Il-pazjenti għandhom jingħataw Kard tal-Pazjent, jingħataw struzzjonijiet biex iġorruha magħhom f'kull hin, u juruha lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa kollha tagħhom. Il-Kard tal-Pazjent tiddekrivi s-sinjali u s-sintomi komuni tas-CRS u tal-ICANS, tipprovdi struzzjonijiet dwar meta pazjent għandu jfittex attenzjoni medika immedjata, tipprovdi struzzjonijiet dwar il-monitoraġġ u għandha d-dettalji ta' kuntatt tat-tabib li jagħti t-trattament.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih polysorbate 80, li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma sar l-ebda studju ta' interazzjoni bejn il-mediċini b'LYNOZYFIC.

Iż-żieda temporanja ta' ċitokini tista' trazzan l-attivitajiet tal-enzima CYP450. L-oġġla riskju ta' interazzjoni bejn il-mediċini huwa matul ir-regimen ta' dożaġġ imtarraġ u l-ewwel doża sħiħa ta' 200 mg f'pazjenti li jkun qad jirċievu substrati konkometanti ta' CYP450. Immonitorja għal tossiċità jew konċentrazzjonijiet ta' prodotti mediċinali li huma substrati tas-CYP fejn bidliet minimi fil-konċentrazzjoni jistgħu jwasslu għal reazzjonijiet avversi serji (eż., cyclosporine, phenytoin, sirolimus, u warfarina).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni

L-istatus tat-tqala għall-pazjenti li jistgħu joħorġu tqal għandu jiġi vverifikat qabel ma jinbeda t-trattament b'LYNOZYFIC.

Il-pazjenti li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'LYNOZYFIC u għal tal-inqas 5 xhur wara l-aħħar doża.

Tqala

M'hemmx *data* disponibbli dwar l-użu ta' LYNOZYFIC f'nisa tqal. Ma sar l-ebda studju dwar it-tossiċità riproduttiva jew tal-iżvilupp tal-annimali b'linvoseltamab. Linvoseltamab jikkawża l-attivazzjoni taċ-ċelluli T u r-rilaxx taċ-ċitokini; l-attivazzjoni immuni tista' tikkomprometti ż-żamma tat-tqala. L-immunoglobulina umana (IgG) hija magħrufa li taqsam il-plaċenta; għalhekk, linvoseltamab għandu l-potenzjal li jiġi ttrasferit mill-mara tqila għall-fetu li qed jiżviluppa. L-użu ta' LYNOZYFIC mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa li mhumiex jużaw kontraċettivi. Abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, LYNOZYFIC jista' jikkawża ħsara lill-fetu, li jinkludu limfocitopenja taċ-ċelluli B u taċ-ċelluli tal-plażma, meta jingħata lil pazjenta tqila.

Treddigh

Ma hemm l-ebda informazzjoni dwar il-preżenza ta' linvoseltamab fil-ħalib tal-bniedem, l-effetti fuq it-tarbija li titredda', jew l-effetti fuq il-produzzjoni tal-ħalib. Huwa magħruf li l-IgG umana tista' tiġi sekretata fil-ħalib tal-bniedem. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'LYNOZYFIC u għal tal-inqas 5 xhur wara l-aħħar doża minhabba r-riskju potenzjali għal reazzjonijiet avversi serji fit-tarbija li titredda'.

Fertilità

M'hemmx data disponibbli fil-bniedem dwar l-effett ta' linvoseltamab fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

LYNOZYFIC għandu effett qawwi ħafna fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Minhabba l-potenzjal għal ICANS, il-pazjenti li jirċievu LYNZOZYFIC huma f'riskju ta' konfużjoni u livell imnaqqas ta' sensi (ara sezzjoni 4.4). Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex ma jsuqux, jew iħaddmu makkinarju tqil jew potenzjalment perikoluż, għal 24 siegħa wara t-tlestija ta' kull waħda miż-żieda fid-doża tat-trattament u fil-każ ta' bidu ġdid ta' kwalunkwe sintomu newroloġiku, sakemm is-sintomi jgħaddu.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti kienu uġiġ muskuloskeletaliku (52 %), sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina (46 %), newtropenja (43 %), sogħla (42 %), dijarea (39 %), anemija (38 %), għeja (36 %), pulmonite (32 %), u infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (30 %).

Reazzjonijiet avversi serji sehhew f'75 % tal-pazjenti li rċievu LYNZOZYFIC. L-aktar reazzjonijiet avversi serji frekwenti kienu sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina (27%), pulmonite (13%), COVID-19 (7%), u ħsara akuta fil-kliewi (5%).

Il-waqfien permanenti ta' LYNZOZYFIC minhabba reazzjonijiet avversi sehh fi 19 % tal-pazjenti. L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti li wasslu għat-twaqqif kienu pulmonite minhabba COVID-19 (1.7%), pulmonite b'*Pneumocystis jirovecii* (1.7%), u sepsi psewdomonali (1.7%).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Il-popolazzjoni tas-sigurtà deskritta tinkludi 117-il pazjent b'majeloma multipla li rkadiet jew dik li ma rrispondietx għat-trattament li rċievu LYNZOZYFIC biż-żieda fid-doża rakkomandata tat-trattament u d-doża sħiħa tat-trattament (ara sezzjoni 5.1). Sakemm ma jkunx iddikjarat mod ieħor, il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi f'Tabella 8 huma bbażati fuq frekwenzi ta' avvenimenti avversi ta' kull kawża identifikati f'117-il pazjent esposti għal linvoseltamab matul tul medjan ta' 53 ġimgħa (medda 1, 167) fl-istudju kliniku.

Ir-reazzjonijiet avversi osservati matul l-istudju kliniku huma elenkati hawn taht skont il-klassifikazzjoni tas-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA u skont il-frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza huma definiti kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari ħafna ($< 1/10\,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli) F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 8: Reazzjonijiet avversi li sehhew f'pazjenti b'majeloma multipla ttrattati b'LYNOZYFIC

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Reazzjoni avversa	Kategoriji ta' frekwenza (il-Gradi kollha)	Kwalunkwe grad (%)	Grad 3 jew 4 (%)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Pulmonite ^a	Komuni ħafna	32	21
	COVID-19	Komuni ħafna	17	7

Sistema tal-Klassifika tal- Organi MedDRA	Reazzjoni avversa	Kategoriji ta' frekwenza (il-Gradi kollha)	Kwalunkwe grad (%)	Grad 3 jew 4 (%)
	Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju ^b	Komuni ħafna	30	2.6
	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina ^c	Komuni ħafna	19	8
	Sepsi ^d	Komuni	8	3.4
	Infezzjoni b'ċitomegalovirus ^e	Komuni	4.2	2.6
	Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva	Mhux komuni	0.9	0
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropsenja	Komuni ħafna	43	42
	Tromboċitopenja	Komuni ħafna	20	15
	Anemija	Komuni ħafna	38	31
	Limfopenja	Komuni ħafna	12	11
	Newtropsenja bid-deni	Komuni	7	7
Disturbi fis-sistema immunitarja	Sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina	Komuni ħafna	46	0.9
	Ipogammaglobulinemija	Komuni ħafna	16	0.9
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fl-aptit	Komuni ħafna	15	0.9
	Iperurikemija	Komuni ħafna	10	1.7
	Ipofofatemija	Komuni ħafna	14	0.9
Disturbi psikjatriċi	Insomnja	Komuni ħafna	13	0
Disturbi fis-sistema nervuża	Enċefalopatija (minbarra l-ICANS) ^f	Komuni ħafna	16	3.4
	Ugħigh muskuluskelettriku	Komuni ħafna	52	3.4
	Ugħigh ^g	Komuni ħafna	22	1.7
	Disfunzjoni motorika ^h	Komuni ħafna	18	1.7
	Ugħigh ta' ras ^j	Komuni ħafna	23	0.9
	ICANS ⁱ	Komuni	8	2.6
Disturbi vaskulari	Ipertensjoni	Komuni ħafna	10	4.3
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Soghla	Komuni ħafna	42	0
	Dispnea	Komuni ħafna	23	0.9
	Kongestjoni fl-immieher	Komuni ħafna	18	0
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Komuni ħafna	39	1.7
	Stitikezza	Komuni ħafna	18	0
	Dardir	Komuni ħafna	23	0
	Rimettar	Komuni ħafna	20	0
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx ^k	Komuni ħafna	19	2.6
	Edema ^l	Komuni ħafna	21	0.9
	Deni	Komuni ħafna	17	0

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Reazzjoni avversa	Kategoriji ta' frekwenza (il-Gradi kollha)	Kwalunkwe grad (%)	Grad 3 jew 4 (%)
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Gheja ^m	Komuni ħafna	36	0
	Kesħa	Komuni ħafna	10	0
Investigazzjonijiet	Żieda fil-livell tal-kreatinina	Komuni ħafna	12	0
	Tnaqqis fil-piż	Komuni ħafna	10	0
	Żieda fit-transaminases	Komuni	9.4	2.6
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ⁿ	Komuni	9	1.7
^a	Pulmonite tinkludi pulmonite atipika, pulmonite minħabba COVID-19, infezzjoni b'haemophilus, influwenza, infezzjoni bil-metapneumovirus, PJP, pulmonite, pulmonite b'citomegalovirus, pulmonite fungali, pulmonite b'influwenza u pulmonite virali.			
^b	Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju tinkludi sinusite akuta, bronkite, nażofaringite, faringite, infezzjoni fl-apparat respiratorju, rinite, infezzjoni bir-rinovirus, sinobronkite, sinusite, infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, u infezzjoni virali fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju.			
^c	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina tinkludi ċistite, infezzjoni fl-apparat tal-awrina b'escherichia, infezzjoni fl-apparat tal-awrina b'klebsiella, infezzjoni fl-apparat tal-awrina, infezzjoni batterika fl-apparat tal-awrina u infezzjoni fl-apparat tal-awrina enterokokkali u infezzjoni fl-apparat tal-awrina stafilocokkali.			
^d	Sepsi tinkludi sepsi, xokk settiku, sepsi psewdomonali, sepsi streptokokkali, sepsi b'escherichia u sepsi b'haemophilus.			
^e	Infezzjoni b'CMV tinkludi riattivazzjoni ta' infezzjoni biċ-citomegalovirus, infezzjoni biċ-citomegalovirus u viremija biċ-citomegalovirus u teskludi pulmonite biċ-citomegalovirus.			
^f	Enċefalopatija tinkludi aġitazzjoni, amneżija, afażja, disturb konjittiv, stat ta' konfużjoni, delirju, livell imnaqqas ta' sensi, enċefalopatija, indeboliment tal-memorja, bidliet fl-istat mentali, bidla fil-burdata, nġhas, enċefalopatija tossika u teskludi l-ICANS.			
^g	Uġiġh tinkludi uġiġh fil-widnejn, uġiġh fil-ġenb, uġiġh fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq, uġiġh orofaringeali, uġiġh u uġiġh fis-snien.			
^h	Disfunzjoni motorja tinkludi disartrija, disfonija, disturb fil-mixi, spażmu muskolari, dgħufija muskolari u roġħda.			
ⁱ	Uġiġh ta' ras jinkludi uġiġh ta' ras u emigranja.			
^j	ICANS huwa bbażat fuq ICANS aġġudikat li ġie rrapportat bit-termini ICANS, livell imnaqqas ta' sensi, enċefalopatija u enċefalopatija tossika.			
^k	Raxx tinkludi dermatite ankeiform, dermatite ta' kuntatt, eruzzjoni minħabba l-mediċina, eritema, raxx, raxx eritematuż, raxx makulopapulari, raxx bil-ħakk u dermatite stażi.			
^l	Edema tinkludi edema tal-wiċċ, edema tax-xufftejn, edema lokalizzata, edema u edema periferali.			
^m	Gheja tinkludi gheja, letarġija u telqa ġenerali.			
ⁿ	Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni relatati mal-ġhoti tal-IVIG ma humiex inkluzi.			

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sindrome ta' rilaxx ta' citokina

Is-CRS sehh f'46 % tal-pazjenti li rċew LYNZYFIC bid-doża rakkomandata, is-CRS ta' Grad 1 sehh f'35 % tal-pazjenti, ta' Grad 2 f'10 %, u ta' Grad 3 f'0.9 %. Tmienja u tletin fil-mija tal-pazjenti kollha kellhom CRS wara żieda fid-doża tat-trattament 1; 8 % tal-pazjenti kollha kellhom avveniment inizjali ta' CRS wara doża sussegwenti. Sbatax fil-mija tal-pazjenti li rċew żieda fid-doża tat-trattament 2 żviluppaw CRS wara żieda fid-doża tat-trattament 2, 10 % tal-pazjenti kollha li rċew l-ewwel doża shiha tat-trattament żviluppaw CRS wara l-ewwel doża shiha tat-trattament ta' LYNZYFIC, u 3.6 % tal-pazjenti li rċew it-tieni doża shiha tat-trattament żviluppaw CRS wara t-tieni doża shiha tat-trattament. Il-każ ta' CRS ta' Grad 3 ġie rrapportat wara l-ewwel żieda fid-doża tat-trattament. Disa' pazjenti esperjenzaw CRS ta' Grad 2 wara li rċew jew żieda fid-doża tat-trattament 1 jew żieda fid-doża tat-trattament 2, u tliet pazjenti esperjenzaw CRS ta' Grad 2 b'doża wara żieda fid-doża tat-trattament 2. CRS rikorrenti sehh f'20 % tal-pazjenti. Is-CRS għadda fil-pazjenti kollha, u ż-żmien medjan għall-bidu tas-CRS mit-tmiem tal-infuzjoni kien ta' 11 (medda: -1.1 sa 184)-il siegħa wara l-aktar doża riċenti b'tul medjan ta' 16 (medda: 1 sa 96)-il siegħa.

Sinjali u sintomi kliniċi ta' CRS kienet jinkludu, iżda ma kienet limitati għal, deni, tkexxix ta' bard, ipoksija, takikardija, u pressjoni baxxa.

Fl-istudju kliniku, 19 % tal-pazjenti rċew tocilizumab u 11 % irċew kortikosteroidi għall-immaniġġjar tas-CRS.

Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni

L-IRR tista' ma tintgħarafx b'mod kliniku minn sinjali ta' CRS. Fil-pazjenti li ġew ittrattati bir-regimen ta' doża ġdida imtarraġ rakkomandat u prodotti mediċinali ta' qabel it-trattament, ir-rata ta' IRR kienet ta' 9 %, li jinkludu 4.3 % b'IRR ta' Grad 2 u 1.7 % b'IRR ta' Grad 3. Jekk ikun hemm suspett ta' IRR, il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati skont ir-rakkomandazzjonijiet f'Tabella 5.

Sindrome ta' newrotossicità assoċjata ma' ċelluli b'effett immuni (ICANS)

ICANS sehh fi 8 % tal-pazjenti li rċew LYNZYFIC bir-regimen tad-doża ġdida rakkomandat, inklużi avvenimenti ta' Grad 3 fi 2.6 % tal-pazjenti. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti esperjenzaw l-ICANS wara żieda fid-doża tat-trattament 1 (5 %). 1.8 % tal-pazjenti esperjenzaw ICANS inizjali wara żieda fid-doża tat-trattament 2 u 0.9 % tal-pazjenti żviluppaw l-ewwel okkorrenza ta' ICANS wara doża shiha ta' trattament sussegwenti ta' LYNZYFIC. ICANS rikorrenti sehh f'0.9 % tal-pazjenti. L-ICANS għadda fil-pazjenti kollha hliet wiehed li rtira l-kunsens għas-segwitu. Iż-żmien medjan għall-bidu tal-ICANS kien ta' jum (medda: 1 sa 4) wiehed wara l-aktar doża riċenti b'tul medjan ta' jumejn (medda: 1 sa 11). Il-bidu tal-ICANS jista' jsehh flimkien mas-CRS, wara li jgħaddi s-CRS, jew fin-nuqqas tas-CRS. L-ICANS kollha sehhew f'pazjenti b'CRS jew IRR fl-istess hin jew wara li dawn għaddew.

Infezzjonijiet

Infezzjonijiet serji sehhew fi 43 % tal-pazjenti li rċew LYNZYFIC bid-doża rakkomandata, b'infezzjonijiet ta' Grad 3 jew 4 li sehhew f'36 %. Infezzjonijiet li kienet fatali fi żmien 30 jum mill-ahhar doża sehhew f'4 % tal-pazjenti. Infezzjonijiet opportunistiċi serji sehhew f'6 % tal-pazjenti. Sehhew żewġ każijiet ta' lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML) f'pazjenti li rċew LYNZYFIC; iż-żewġ każijiet kellhom eżitu fatali.

Newtropsenja

Newtropsenja (li tinkludi tnaqqis fl-għadd ta' newtrofil) sehh fi 43 % tal-pazjenti li rċew LYNZYFIC bid-doża rakkomandata fl-istudju kliniku, inklużi avvenimenti ta' Grad 3-4 fi 42 %. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' newtropsenja kien ta' 73 jum (medda: 0 sa 421 jum). Erbgħa u sebghin fil-mija tal-pazjenti li kellhom in-newtropsenja rċew trattament b'G-CSF. Newtropsenja bid-denji sehh fi 8 % tal-pazjenti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi, u għandu jinbeda trattament sintomatiku xieraq.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Agenti antineoplastiċi, Antikorpi monoklonali u konjugati tal-mediċina tal-antikorpi, Kodiċi ATC: mhux assenjat

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Linoseltamab huwa antikorp bispeċifiku bbażat fuq IgG4 umana li jorbot mar-raggruppament ta' differenzjazzjoni 3 (CD3), antigen taċ-ċelluli T assoċjat mal-kumpless tar-riċettur taċ-ċelluli T, u mal-antigen tal-maturazzjoni taċ-ċelluli B (BCMA), li jiġi espress fuq il-wiċċ taċ-ċelluli ta' linjaġġ B tal-majeloma multipla malinna, kif ukoll ċelluli B ta' stadju tardiv u ċelluli tal-plażma. L-involvement simultanju taż-żewġ fergħat ta' linvoseltamab jirriżulta fil-formazzjoni ta' sinapsi bejn iċ-ċellula T u iċ-ċellula li tesprimi l-BCMA, li jirriżulta fl-attivazzjoni taċ-ċelluli T u fil-ġenerazzjoni tar-rispons taċ-ċelluli T ċitotossiċi poliklonali, li jirriżultaw fil-liżi mmirata mill-ġdid taċ-ċelluli mmirati, inkluż ċelluli ta' linjaġġ B tal-majeloma multipla malinna. Dan l-effett iseħħ mingħajr ma jitqiesu l-ispeċifiċità jew id-dipendenza tar-riċettur taċ-ċelluli T fuq molekuli tal-Klassi I tal-kumpless tal-istokompatibilità maġġuri (MHC) fuq il-wiċċ ta' ċelluli li juru l-antigen.

Effetti farmakodinamiċi

Ġiet osservata żieda temporanja taċ-ċitokini li jiċċirkolaw (IL-2, IL-6, u IFN- γ) primarjament matul ir-regimen tad-żieda fid-doża u l-ewwel doża shiħa ta' 200 mg. L-ogħla żieda ta' ċitokini ġeneralment ġiet osservata 4 sigħat wara kull infużjoni u ġeneralment irritornat għal-linja bażi qabel id-doża li jmiss. Ġie osservat rilaxx limitat ta' ċitokini wara doži sussegwenti (ara sezzjoni 4.4).

Immunogeniċità

Matul it-trattament f'LINKER-MM1 (evalwat għal 30 xahar), l-inċidenza globali ta' antikorpi kontra linvoseltamab li ħarġu mit-trattament kienet ta' 1.0 % (2/192) f'pazjenti ttrattati b'linvoseltamab. Ma ġiet osservata l-ebda evidenza ta' impatt fuq l-antikorpi kontra l-mediċina fuq il-farmakokinetika jew is-sigurtà; madankollu, id-data għadha limitata.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' linvoseltamab ġiet evalwata f'pazjenti b'majeloma multipla li rkadiet jew dik li ma rrispondietx għat-trattament fi studju open-label, multiċentriku, multikoorti, ta' Fażi 1/2: l-Istudju LINKER-MM1. L-istudju kien jinkludi pazjenti li qabel kienu rċievew tal-inqas 3 terapiji minn qabel, inkluż inibitur ta' proteasome (PI), aġent immunomodulatorju (IMiD), u antikorp anti-CD38.

L-istudju eskluda pazjenti b'leżjonijiet tal-mohh ta' majeloma multipla magħrufa jew involviment tal-meningi, storja ta' kundizzjoni newrodegenerattiva, disturb tal-moviment tas-CNS, storja ta' aċċessjonijiet fi 12-il xahar qabel ir-reġistrazzjoni fl-istudju, kwalunkwe infezzjoni li tehtiegħ dhul fl-isptar jew antiinfettivi IV f'gimaghthejn mill-ewwel għoti tal-medicina tal-istudju, infezzjoni mhux ikkontrollata b'HIV jew HBV, storja ta' trapjant ta' ċelluli staminali alloġeniku fi kwalunkwe hin, jew trapjant ta' ċelluli staminali awtologu fi żmien 12-il ġimgha mill-bidu tat-trattament tal-istudju, lewkimja taċ-ċelluli tal-plażma, amilojdożi sistemika primarja ta' katina hafifa, makroglobulinemija ta' Waldenstrom, sindrome tal-POEMS, u pazjenti b'puntegħ tal-prestazzjoni tal-Grupp ta' Onkologija tal-Kooperattiva tal-Lvant (ECOG PS) ta' ≥ 2 . Il-pazjenti ttrattati b'antikorpi bispeċifiċi mmirati minn qabel tal-BCMA, b'terapiji li jinvolvu ċ-ċellula T bispeċifika, u ċ-ċelluli CAR T tal-BCMA ġew esklużi. Il-pazjenti setgħu rċevew konjugat tal-antikorpi tal-BCMA.

Il-pazjenti kollha kemm fil-porzjonijiet tal-Fażi 1 kif ukoll tal-Fażi 2 tal-istudju rċevew żieda fid-doża tat-trattament wahda ta' 5 mg matul ġimgha 1 u 25 mg matul ġimgha 2 ta' LYNOZYFIC permezz ta' infużjoni IV. Wara dożaġġ imtarraġ, il-pazjenti rċevew 200 mg ta' LYNOZYFIC kull ġimgha għal 14-il ġimgha fil-porzjon ta' Fażi 1 tal-istudju u 12-il ġimgha għall-porzjon ta' Fażi 2 tal-istudju. Il-pazjenti mbagħad irċevew 200 mg kull ġimaghthejn minn hemm 'il quddiem. Wara tal-inqas 24 ġimgha, il-pazjenti ta' Fażi 2 li kisbu VGPR jew aktar irċevew 200 mg ta' LYNOZYFIC kull 4 ġimghat. Il-pazjenti ġew ittrattati sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli. Il-pazjenti fl-istudju setgħu jirċievu tocilizumab u kortikosteroidi għat-trattament ta' CRS.

Il-popolazzjoni tal-effikaċja kienet tinkludi 12-il pazjent mill-porzjoni ta' Fażi 1 u 105 pazjenti mill-porzjon ta' Fażi 2 tal-istudju li rċevew id-doża rakkomandata ta' LYNOZYFIC.

L-età medjana kienet ta' 70 (medda: 37 sa 91) sena b'26% tal-pazjenti li kellhom 75 sena jew aktar; 55 % kienu rġiel u 45 % kienu nisa; 71 % kienu Bojod, 17 % kienu Suwed jew Afrikani Amerikani, u 9 % kienu Asjatiċi.

Is-Sistema Internazzjonali tal-Istadji (ISS) għall-majeloma multipla fid-dhul fl-istudju kienet Stadju I fi 42 %, Stadju II f'35 %, u Stadju III fi 18 %. Ċitoġenetiċi ta' riskju għoli (preżenza ta' del(17p), t(4;14) u t(14;16)) kienu preżenti f'39 % tal-pazjenti. Sittax fil-mija tal-pazjenti kellhom plażmaċitomi ekstramedullari u 21 % kellhom plażmaċitomi paramedullari. Għoxrin fil-mija tal-pazjenti kellhom perċentwal taċ-ċellula tal-plażma tal-mudullun ta' ≥ 60 %.

In-numru medjan ta' linji ta' terapija minn qabel kien ta' 5 (medda: 2 sa 16); 97 % tal-pazjenti rċevew tal-inqas 3 linji minn qabel ta' terapija. Sitta u sittin fil-mija tal-pazjenti rċevew trapjant minn qabel taċ-ċelluli staminali. Il-pazjenti kollha rċevew terapija minn qabel b'inibitur ta' proteasome, aġent immunomodulatorju, u antikorp monoklonali anti-CD38. Tnejn u tmenin fil-mija tal-pazjenti kienu refrattarji għall-klassi trippla (refrattarji għal inibitur ta' proteasome, aġent immunomodulatorju, u antikorp monoklonali anti-CD38). Disgħa fil-mija tal-pazjenti preċedement ġew ittrattati b'konjugat tal-medicina ta' antikorp tal-BCMA. Hamsa u tmenin fil-mija tal-pazjenti kienu refrattarji għall-aħħar linja tat-terapija.

L-effikaċja giet ivvalutata abbażi tar-rata ta' rispons oġġettiv (ORR) kif iddeterminata mill-kumitat ta' rieżami indipendenti blinded (IRC), kif imkejjel bl-użu tal-kriterji tal-grupp ta' hidma tal-majeloma internazzjonali (IMWG). Il-punti tat-tmiem sekondarji kienu jinkludu t-tul tar-rispons (DOR) u r-rata ta' status negattiv tal-marda residwa minima (MRD). Id-data hija murija f'Tabella 9. Is-segwitu medjan (medda) mid-doża inizjali għar-rispondenti kien ta' 16 (2.5, 38)-il xahar.

Fil-porzjon tal-Fażi 2 tal-istudju, 97 % tar-rispondenti li kienu qed jirċievu t-trattament, wara tal-inqas 12-il xahar, kienu qalbu għal dożaġġ ta' kull 4 ġimghat.

Iż-żmien medjan għar-rispons shiħ (CR) jew aħjar kien ta' 8 xhur (medda: 2 sa 14-il xahar).

Tabella 9: Riżultati tal-effikaċja għal LINKER-MM1

Punti tat-tmiem tal-effikaċja	LYNOZYFIC N=117
Rata ta' rispons oġġettiv (ORR) % (n) (95 % CI)	71 % (83) (62, 79)
Rispons shiħ (CR) jew aħjar, % (n) (95 % CI)	50 % (58) (40, 59)
Rispons shiħ strett (sCR), % (n)	44 % (52)
Rispons shiħ (CR), % (n)	5 % (6)
Rispons parzjali tajjeb ħafna (VGPR), % (n)	14 % (16)
Rispons parzjali (PR), % (n)	8 % (9)
Tul tar-rispons (DOR)^a	N=83
Medjan, xhur (95 % CI)	29 (19, NE)
Żmien għall-ewwel rispons (xhur)	N=83
Medjan, xhur (Medda)	0.95 (0.5, 6)
Rata ta' negattività tal-MRD f'pazjenti li jiksbu CR jew sCR, % (n) [N=58]^b (95 % CI)	41 % (24) (29, 55)
^a Id-DOR huwa ddefinit bħala ż-żmien mill-okkorrenza inizjali ta' PR jew CR dokumentat sakemm il-pazjent jesperjenza avveniment (progressjoni tal-marda dokumentata jew mewt minhabba xi kawża, liema ssehh l-ewwel). ^b Negattività tal-MRD giet iddefinita bħala l-proporzjon ta' pazjenti f'CR jew sCR li jittestjaw negattivi għall-MRD. In-negattività tal-MRD giet ivvalutata bl-użu ta' assaġġ tas-sekwenzjar tal-ġenerazzjoni li jmiss (ClonoSEQ) ibbażat fuq livell limitu ta' 10 ⁻⁵ jew l-assaġġ Euroflow bl-użu ta' livell limitu ta' 10 ⁻⁵ . CI=intervall ta' kunfidenza; MRD=marda residwa minima; NE=ma jistax jiġi stmat	

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b' LYNOZYFIC f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' majeloma multipla (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Approvazzjoni kondizzjonali

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjaħ skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' linvoseltamab kienet ikkaratterizzata f'pazjenti b'majeloma multipla li rkadiet jew dik li ma rrispondietx għat-trattament fuq medda ta' doži ta' 1 mg sa 800 mg wara infużjoni ġol-vini. Is-C_{max}, is-C_{trough}, u l-AUC_τ ta' linvoseltamab fi tmiem ir-regimens tad-dożaġġ ta' kull ġimgha, ta' ġimgha iva u ġimgha le u fi stat fiss fuq regimien tad-dożaġġ ta' kull 4 ġimghat huma ppreżentati fil-livell tad-doża ta' 200 mg f'Tabella 10.

Tabella 10: Medja ġeometrika (CV%) tal-parametri ta' esponiment ibbażati fuq il-mudell tad-doża rakkomandata għal linvoseltamab

Perjodu tad-dożaġġ	C _{max} (mg/L)	C _{trough} (mg/L)	AUC _τ ^a (mg*jum/L)
Tmiem tad-doża ta' kull ġimgha ta' 200 mg (Ġimgha 14)	124 (50.4)	61.8 (123)	592 (74.6)

Perjodu tad-dożaġġ	C _{max} (mg/L)	C _{trough} (mg/L)	AUC _τ ^a (mg*jum/L)
Tmiem tad-doża ta' 200 mg ġimgha iva u ġimgha le (Ġimgha 24)	97.9 (52.7)	30.2 (213)	727 (95.3)
Tmiem tad-doża ta' 200 mg kull 4 ġimghat (Ġimgha 48)	64.8 (45.1)	6.3 (362)	574 (84.6)
^a AUC _τ għall-intervall tad-dożaġġ speċifikat.			

Distribuzzjoni

Abbażi tal-mudell tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-medja ġeometrika stmata (CV%) tal-volum tad-distribuzzjoni fi stat fiss (V_{dss}) ta' linvoseltamab huwa ta' 7.05 L (33.6 %).

Bijotrasformazzjoni

Linvoseltamab huwa mistenni li jiġi mmetabolizzat f'peptidi żgħar permezz ta' perkorsi kataboliċi.

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni ta' linvoseltamab hija medjata minn żewġ proċessi paralleli, proċess kataboliku lineari u mhux saturabbli, u perkors mhux lineari u medjat mill-mira saturabbli.

Abbażi tal-mudell tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, iż-żmien biex jintlaħaq il-limitu aktar baxx ta' kwantifikazzjoni (LLOQ) (0.078 mg/L) wara l-aħħar doża ta' 200 mg kull ġimgha, ġimgha iva u ġimgha le, u kull 4 ġimghat huwa ppreżentat f'Tabella 11.

Tabella 11: Eliminazzjoni tad-doża rakkomandata għal linvoseltamab

Perjodu tad-dożaġġ	Żmien biex jintlaħaq l-LLOQ (0.078 mg/L) ^a (Ġimghat)
200 mg kull ġimgha	20.1 [5.86, 40.3]
200 mg ġimgha iva u ġimgha le	18.9 [5.43, 40.3]
200 mg kull 4 ġimghat	15.6 [5.15, 36.4]
^a Il-valuri huma medjani [il-5 u d-95 perċentil]	

Popolazzjonijiet speċjali

Ir-riżultati tal-analiżijiet tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ma jindikaw l-ebda differenza klinikament rilevanti fl-esponiment (bħal C_{trough}, AUC_τ) għal linvoseltamab abbażi tal-età (37 sa 91 sena; N=282), is-sess, u r-razza [Bojod (N=205), Asjatiċi (N=18), jew Suwed (N=44)].

Indeboliment tal-kliwi

Ma sar l-ebda studju formali ta' linvoseltamab f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi.

Ir-riżultati tal-analiżijiet tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ma jindikaw l-ebda differenza klinikament rilevanti fl-esponiment għal linvoseltamab bejn pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi (N=78; CrCL ≥ 90 mL/min) u b'indeboliment tal-kliwi ħafif (N=116; CrCL ≥ 60 sa < 90 mL/min), moderat (N=76; CrCL ≥ 30 sa < 60 mL/min), u sever (N=11; CrCL ≥ 15 sa < 30 mL/min).

Indeboliment tal-fwied

Ma sar l-ebda studju formali ta' linvoseltamab f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Ir-riżultati tal-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ma jindikaw l-ebda differenza klinikament rilevanti fl-esponiment għal-linvoseltamab bejn il-pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied (N=255) u ħafifa (N=27; bilirubina totali > ULN sa 1.5× ULN jew AST > ULN). L-effetti ta' indeboliment tal-fwied moderat (bilirubina totali > 1.5 sa 3× ULN, kwalunkwe AST) u sever (bilirubina totali > 3 sa 10× ULN, kwalunkwe AST) fuq il-PK ta' linvoseltamab mhumiex magħrufa.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma sar l-ebda studju dwar il-karċinoġeniċità jew il-ġenotossiċità b'linvoseltamab.

Ma sar l-ebda studju speċifiku biex jiġu evalwati l-effetti potenzjali ta' linvoseltamab fuq il-fertilità.

Ma sar l-ebda studju dwar it-tossiċità tal-iżvilupp fl-annimali b'linvoseltamab. L-IgG umana hija magħrufa li taqsm il-plaċenta; għalhekk, linvoseltamab għandu l-potenzjal li jgħaddi mill-omm għall-fetu li jkun qed jiżviluppa. Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, linvoseltamab jista' jikkawża limfoċitopenja taċ-ċelluli B tal-fetu u taċ-ċelluli tal-plażma li tista' tkun ta' ħsara għall-fetu u CRS temporanju li jista' jkun ta' ħsara biex tinzamm it-tqala.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Histidine
Histidine hydrochloride monohydrate
Sucrose
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjonis

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuh

18-il xahar

Soluzzjoni għall-infużjoni

Ladarba tkun ippreparata, agħti s-soluzzjoni dilwita immedjatament. L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għas-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita kif ġej:

- Sa 8 sigħat f'temperatura ambjentali (20 sa 25 °C) mill-preparazzjoni sal-bidu tal-infużjoni.
- Sa 48 siegħa fi friġġ f'temperatura ta' 2 sa 8 °C mill-preparazzjoni sal-bidu tal-infużjoni.

Mil-lat mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunx itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 sa 8 °C, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet asettiċi kkontrollati u vvalidati.

Ipproteġi s-soluzzjoni għall-infużjoni mid-dawl waqt il-ħażna.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C.

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunnett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

5 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2.5 mL ta' konċentrat f'kunjett tal-ħġieg ċar tat-Tip 1 ta' 5 mL b'tapp griż tal-klorobutil b'kisja u b'għatu tas-sigill tal-aluminju ta' 20 mm b'buttuna bajda tat-tip flip-off.

Pakkett ta' kunjett wiehed.

200 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

10 mL ta' konċentrat f'kunjett tal-ħġieg ċar tat-Tip 1 ta' 20 mL b'tapp griż tal-klorobutil b'kisja u b'għatu tas-sigill tal-aluminju ta' 20 mm b'buttuna blu tat-tip flip-off.

Pakkett ta' kunjett wiehed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Struzzjonijiet għad-dilwizzjoni

Uża teknika asettika biex thejji LYNOZYFIC. Kull kunjett huwa mahsub għal doża waħda biss. Armi kwalunkwe porzjon li ma jkunx intuża li jifdal fil-kunjett.

Thawwadx il-kunjett.

Eżamina viżwalment għal materja partikolata u għal tibdil fil-kulur qabel ma tingħata. LYNOZYFIC huwa likwidu ċar għal kemxejn opalescenti, bla kulur għal isfar ċar li huwa essenzjalment mingħajr partikuli li jidhru. Armi l-kunjett jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra, tilfet il-kulur, jew ikun fiha l-materja partikolata.

Igbed id-doża mixtieqa mill-kunjett ta' LYNOZYFIC abbażi ta' Tabella 12 u ttrasferixxi f'borża tal-infużjoni ġol-vini ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni. LYNOZYFIC huwa kompatibbli ma' boroż tal-infużjoni ta' klorur tal-polivinil (PVC), non-dietilezilftalat (non-DEHP), poljolefina (PO), jew etil vinil aċetat (EVA). Hallat is-soluzzjoni dilwita billi taqleb bil-mod. Thawwadx is-soluzzjoni.

Tabella 12: Volumi ta' LYNOZYFIC biex jiżiedu mal-borża tal-infużjoni

Doża ta' LYNOZYFIC (mg)	Ammont ta' LYNOZYFIC f'kull kunjett (mg)	Konċentrazzjoni tal-kunjett (mg/mL)	Numru ta' kunjetti meħtieġa	Volum totali ta' LYNOZYFIC biex tiġi ppreparata d-doża (mL)	Sodium Chloride 9 mg/mL (0.9 %) Injezzjoni, Borża tal-Infużjoni USP (PVC jew PO) Volum (mL)
5	5	2	1	2.5	50 jew 100
25	5	2	5	12.5	50 jew 100
200	200	20	1	10	50 jew 100
Doża modifikata minhabba avveniment avvers ^a					
2.5	5	2	1	1.25	50

Doża ta' LYNOZYFIC (mg)	Ammont ta' LYNOZYFIC f'kull kunjett (mg)	Konċentrazzjo ni tal-kunjett (mg/mL)	Numru ta' kunjetti mehtieġa	Volum totali ta' LYNOZYFIC biex tiġi ppreparata d-doża (mL)	Sodium Chloride 9 mg/mL (0.9 %) Injezzjoni, Borża tal-Infużjoni USP (PVC jew PO) Volum (mL)
^a Għal istruzzjonijiet dwar meta għandha tintuża d-doża modifikata, irreferi għal Tabelli 3, 4, u 5.					

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna tal-soluzzjoni għall-infużjoni, ara sezzjoni 6.3.

Wara li LYNOZYFIC ikun ġie dilwit skont l-istruzzjonijiet, agħti kif ġej:

- Qabbad il-borża tal-infużjoni tal-IV imħejjija li fiha s-soluzzjoni finali ta' LYNOZYFIC mat-tubi tal-IV magħmula minn PVC, miksija bil-polietilen (PE) jew poliuretan (PU). Huwa rrakkomandat li jintuża filtru ta' 0.2 mikron sa 5 mikron ta' polietersulfon (PES).
- Ipprajmja b'LYNOZYFIC mat-tarf tat-tubi IV.
- Thallatx LYNOZYFIC ma' mediċini oħra jew tagħti mediċini oħra fl-istess hin mill-istess linja ġol-vini.
- Mat-tlestija tal-infużjoni ta' LYNOZYFIC, laħlah il-linja tal-infużjoni b'volum adegwat ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni sterili biex tiżgura li jkun ingħata l-kontenut kollu tal-borża tal-infużjoni.
- Il-hin totali tal-infużjoni għandu jinkludi t-tlaħliħ tal-linja tal-infużjoni.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Regeneron Ireland DAC.
One Warrington Place,
Dublin 2
D02 HH27
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-
AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Regeneron Pharmaceuticals Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
L-Istati Uniti

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
L-Irlanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma stabbiliti fl-Artikolu 9 tar-Regolament (KE) Nru 507/2006 u, għaldaqstant, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta PSURs kull 6 xhur.

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn jitqiegħed fis-suq LYNOZYFIC, il-pazjenti/il-persuni kollha li jieħdu ħsieb il-pazjent li mistennija jużaw LYNOZYFIC ikollhom aċċess għal/jingħataw il-Kard tal-Pazjent li se tinforma u tispjega lill-pazjenti r-riskji tas-sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina (CRS) u sindrome ta' newrotossicità assoċjat ma' ċelluli b'effett immuni (ICANS). Il-Kard tal-Pazjent tinkludi wkoll messagg ta' twissija għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jittrattaw lill-pazjent li l-pazjent ikun qed jirċievi LYNOZYFIC, li jista' jikkawża CRS jew ICANS.

Il-Kard tal-Pazjent se jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Deskrizzjoni tas-sinjali u s-sintomi ewlenin tas-CRS u tal-ICANS
- Deskrizzjoni ta' meta wiehed għandu jfittex attenzjoni urgenti mill-fornitur tal-kura tas-saħħa jew ifittex għajjuna ta' emerġenza, jekk jintwerew sinjali u sintomi tas-CRS jew tal-ICANS
- Tfakkira li għall-ewwel doża tat-trattament ta' zieda ta' LYNOZYFIC, il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jibqgħu ma' persuna li tiegħu ħsiebhom, qrib hafna taċ-ċentru tat-trattament kwalifikat għal 24 siegħa wara t-tmiem tal-infużjoni.
- Tfakkira għat-tieni doża tat-trattament ta' zieda ta' LYNOZYFIC, jew għal kwalunkwe doża sussegwenti, li t-tabib li jkun qed jagħti l-kura jinforma lill-pazjent jekk jitqies meħtieġ li l-pazjent għandu jibqa' ma' persuna li tiegħu ħsieb, qrib hafna taċ-ċentru tat-trattament kwalifikat għal 24 siegħa wara t-tmiem tal-infużjoni.
- Id-dettalji ta' kuntatt tat-tabib li jippreskrivi

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZJONI JIĠU KOMPLUTI GĦALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14a(4) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex ikompli jiġi kkaratterizzat it-tul tar-rispons u s-sigurtà fit-tul f'individwi b'majeloma multipla li jkunu rċewew tal-inqas 3 terapiji minn qabel, inkluż inibitur ta' proteasome, aġent immunomodulatorju, u antikorp anti-CD38, l-MAH għandu jissottometti r-rapport finali tal-istudju ta' R5458-ONC-1826, studju ta' fażi 1/2, open-label, li sar l-ewwel darba fil-bniedem ta' monoterapija ta' linvoseltamab f'parteċipanti b'RRMM.	Jannar 2027
Sabiex jiġi kkonfermat l-effikaċja u s-sigurtà ta' linvoseltamab indikat bħala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li rkadiet u dik li ma rrispondietx għat-trattament li jkunu rċewew tal-inqas 3 terapiji minn qabel, inkluż inibitur ta' proteasome, aġent immunomodulatorju, u antikorp monoklonali anti-CD38, u li jkunu wrew progressjoni tal-marda fl-aħħar terapija; l-MAH għandu jissottometti r-riżultati tal-istudju R5458-ONC-2245, studju open-label, ta' fażi 3, randomizzat, attiv u kkontrollat imfassal biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' monoterapija ta' linvoseltamab kontra elotuzumab, pomalidomide u dexamethasone (EPd) f'parteċipanti b'RRMM li rċewew linja waħda sa 4 linji minn qabel ta' terapija inkluż inibitur ta' proteasoma u lenalidomide.	Ġunju 2027

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

LYNOZYFIC 5 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
linvoseltamab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 5 mg ta' linvoseltamab f' 2.5 mL b'konċentrazzjoni ta' 2 mg/mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: histidine, histidine hydrochloride monohydrate, sucrose, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
5 mg/2.5 mL
Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal doża waħda biss
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għall-infużjoni ġol-vini wara d-dilwizzjoni
Thawwadx il-kunjett.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Regeneron Ireland DAC
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27, l-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1917/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

LYNOZYFIC 5 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
linvoseltamab
IV wara d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

5 mg/2.5 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

LYNOZYFIC 200 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
linvoseltamab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 200 mg ta' linvoseltamab f' 10 mL b'konċentrazzjoni ta' 20 mg/mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: histidine, histidine hydrochloride monohydrate, sucrose, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
200 mg/10 mL
Kunjett wieħed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal doża waħda biss
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għall-infużjoni ġol-vini wara d-dilwizzjoni
Thawwadx il-kunjett.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Regeneron Ireland DAC
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27, l-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1917/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

LYNOZYFIC 200 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
linvoseltamab
IV wara d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

200 mg/10 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

LYNOZYFIC 5 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni LYNOZYFIC 200 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni linvoseltamab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu LYNOZYFIC u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata LYNOZYFIC
3. Kif jinghata LYNOZYFIC
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen LYNOZYFIC
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu LYNOZYFIC u għalxiex jintuża

LYNOZYFIC huwa mediċina tal-kanċer li fiha s-sustanza attiva linvoseltamab.

Linvoseltamab jintuża fl-adulti biex jittratta tip ta' kanċer tal-mudullun imsejjah majeloma multipla. Linvoseltamab jintuża waħdu f'pazjenti li rċievu tal-inqas tliet trattamenti minn qabel għall-kanċer tagħhom, inkluż agent immunomodulatorju, inibitur ta' proteasome u antikorp anti-CD38 u li l-kanċer tagħhom mar għall-agħar minn meta rċievu l-aħħar trattament.

Is-sustanza attiva f'LYNOZYFIC, linvoseltamab, hija antikorp monoklonali bispeċifiku. Din hija tip ta' proteina li hija mfassla biex tagħraf u tehel ma' żewġ miri fil-ġisem: l-antiġen ta' maturazzjoni taċ-ċellula B (BCMA) fuq il-wiċċ taċ-ċelluli tal-kanċer tal-majeloma multipla u CD3 fuq il-wiċċ taċ-ċelluli T (ċelluli fis-sistema immunitarja). Meta jehel ma' dawn il-proteini fil-mira, linvoseltamab jgħaqqad iċ-ċelluli tal-kanċer u ċ-ċelluli T. Dan jattiva ċ-ċelluli T li mbagħad joqtlu ċ-ċelluli tal-kanċer tal-majeloma multipla.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata LYNOZYFIC

M'għandekx tinghata LYNOZYFIC jekk:

- inti allergiku għal linvoseltamab, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Jekk ikollok xi dubju jekk intix allergiku, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tinghata LYNOZYFIC.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata LYNOZYFIC jekk:

- int kellek aċċessjoni f' dawn l-aħħar 12-il xahar minhabba li LYNOZYFIC jista' jikkawża effetti sekondarji newroloġiċi.

Testijiet u kontrolli

Qabel ma tingħata LYNOZYFIC:

- It-tabib tiegħek se jiċċekkja d-demm tiegħek għal sinjali ta' infezzjoni. Jekk ikollok xi infezzjoni, din se tiġi ttrattata qabel ma tibda t-trattament b'LYNOZYFIC.
- It-tabib tiegħek se jiċċekkja wkoll jekk intix tqila jew hux qed tredda' (ara s-sezzjoni "Tqala u treddigh" f' sezzjoni 2).

Waqt it-trattament b'LYNOZYFIC,

it-tabib tiegħek se jimmonitorja għall-effetti sekondarji. It-tabib tiegħek se jiċċekkja regolarment l-għadd tad-demm tiegħek, minhabba li n-numru ta' ċelluli tad-demm u ta' komponenti oħra tad-demm jista' jonqos.

Oqghod attent għal effetti sekondarji serji

- It-trattament b'LYNOZYFIC jista' jikkawża sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina (CRS). Is-CRS huwasindrome reazzjoni immuni li tista' tkun serja jew ta' periklu għall-ħajja. Fittex trattament mediku immedjat jekk tiżviluppa sintomi tas-CRS, inkluż: deni, tkexkix ta' bard, diffikultà biex tiehu n-nifs, rata mgħaġġla ta' taħbit tal-qalb, jew sensazzjoni ta' sturdament.
- It-trattament b'LYNOZYFIC jista' jikkawża reazzjoni immuni serja msejha sindrome ta' newrotossicità assoċjata ma' ċelluli b'effetti immuni (ICANS). Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tiżviluppa sintomi tal-ICANS, inkluż: diffikultà biex titkellem, tikteb jew tifhem l-affarijiet, sensazzjoni ta' konfużjoni jew li tkun anqas allert jew konxju, thossok diżorjentat jew aċċessjonijiet.

Minhabba l-possibbiltà li tiżviluppa l-ICANS b'LYNOZYFIC, ma tistax issuq jew thaddem makkinarju tqil għal 24 siegħa wara li tirċievi t-trattament bl-ewwel u t-tieni doża ta' LYNOZYFIC jew jekk ikollok xi sintomu bħal li thossok għajjen, sturdut jew konfuż waqt li tirċievi t-trattament b'LYNOZYFIC.

- It-trattament b'LYNOZYFIC jista' jikkawża infezzjonijiet serji, ta' periklu għall-ħajja jew fatali, inkluż infezzjoni tal-moħħ rari iżda serja msejha lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML). Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tiżviluppa sintomi ta' infezzjoni, inkluż: deni, tkexkix ta' bard, roġħda, għeja, sogħla, qtugħ ta' nifs, rata mgħaġġla ta' taħbit tal-qalb, rata mgħaġġla tal-polz, guffaġni, dgħufija, diffikultà biex timxi, bidlet fil-vista, telf tal-memorja jew diffikultà biex titkellem jew tahseb.
- It-trattament b'LYNOZYFIC jista' jikkawża ipogammaglobulinemija, kundizzjoni li fiha l-gisem ma jipproduċix biżżejjed immunoglobulini (magħrufa wkoll bħala antikorpi), li huma importanti biex jiġġieldu l-infezzjonijiet.
- It-trattament b'LYNOZYFIC jista' jikkawża newtropa (livelli baxxi ta' newtrofili, tip ta' ċellula bajda tad-demm), li tista' żżid ir-riskju tiegħek ta' infezzjoni, u newtropa bid-deni (livelli baxxi ta' newtrofili bid-deni).

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji elenkati hawn fuq matul it-trattament b'LYNOZYFIC – ara “Effetti sekondarji serji” fis-sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni. Se tingħata wkoll kard tal-pazjent li tinkludi informazzjoni dwar l-effetti sekondarji ta' CRS u ICANS li jistgħu jsejtnu b'LYNOZYFIC u kif tagħrafhom. Għandek iżżomm il-kard tal-pazjent miegħek f'kull hin u turiha lil kwalunkwe professjonist tal-kura tas-saħħa li jkun qed jipprovdilek trattament.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix LYNOZYFIC lil tfal jew adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena. Dan minħabba li LYNOZYFIC ma ġiex studjat f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini ohra u LYNOZYFIC

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar, jew tista' tiehu xi mediċini ohra. Dan jinkludi mediċini li tista' tiehu mingħajr riċetta u mediċini erbali.

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata LYNOZYFIC jekk tkun irċievejt tilqima riċenti jew jekk tkun se tirċievi tilqima.

Tista' tirċievi vaċċini ħajjin aktar minn erba' ġimgħat qabel l-ewwel doża tiegħek ta' LYNOZYFIC u fix-xhur wara li twaqqaf it-trattament b'LYNOZYFIC. It-tabib tiegħek se jiċċekkja jekk tistax tirċievi vaċċin ħaj wara li twaqqaf it-trattament.

Tqala u treddigh

Mhuwiex magħruf jekk LYNOZYFIC jaffettwax tarbija fil-ġuf jew jekk jgħaddix fil-ħalib tas-sider. Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata LYNOZYFIC jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. It-tabib tiegħek jista' wkoll jagħmel test tat-tqala qabel jagħtik LYNOZYFIC.

Kontraċezzjoni

Jekk tista' toħroġ tqila, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament u għal tal-inqas 5 xhur wara li twaqqaf it-trattament b'LYNOZYFIC.

Tqala

LYNOZYFIC mhux rakkomandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħorgu tqal u li mhuwiex jużaw kontraċettivi. Din il-mediċina tista' tagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf jekk tintuża waqt it-tqala. Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tiġi ttrattata b'din il-mediċina, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih.

Treddigh

M'għandekx tredda' waqt it-trattament u għal tal-inqas 5 xhur wara l-aħħar trattament tiegħek b'LYNOZYFIC. Dan għaliex mhuwiex magħruf jekk jgħaddix xi LYNOZYFIC fil-ħalib tas-sider u jistax jaffettwa lit-tarbija.

Sewqan u thaddim ta' għodda jew magni

LYNOZYFIC għandu effett qawwi ħafna fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. M'għandekx issuq, tuża għodda, thaddem magni tqal, jew tagħmel affarijiet li jistgħu jkunu ta' periklu għalik stess:

- għal 24 siegħa wara li tkun haadt l-ewwel u t-tieni doża tiegħek ta' LYNOZYFIC, jew
- jekk ikollok sintomi għodda bħal sturdament jew konfużjoni fi kwalunkwe hin waqt it-trattament b'LYNOZYFIC (ara “Ogħhod attent għal effetti sekondarji serji” f'sezzjoni 2), jew
- jekk it-tabib tiegħek qallek biex ma tagħmilx dan.

LYNOZYFIC fih polysorbate 80

Il-kunjett ta' 5 mg ta' linvoseltamab fih 2.5 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett ta' 2.5 mL li huwa ekwivalenti għal 1 mg/mL.

Il-kunnett ta' 200 mg ta' linvoseltamab fih 10 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunnett ta' 10 mL li huwa ekwivalenti għal 1 mg/mL.

Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

3. Kif jingħata LYNOZYFIC

LYNOZYFIC se jingħatalek taht is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fit-trattament ta' majeloma multipla. Segwi l-iskeda tat-trattament li spjegalek it-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Meta jingħata LYNOZYFIC

Din il-medicina l-ewwel tingħata f'dozi aktar baxxi, imsejha zieda fid-dozi tat-trattament, qabel tingħata dozi shaħ tat-trattament.

- F'Ġimgħa 1 Jum 1, inti se tingħata l-ewwel zieda fid-doża tat-trattament ta' 5 mg
- F'Ġimgħa 2 Jum 1, inti se tingħata t-tieni zieda fid-doża tat-trattament ta' 25 mg
- F'Ġimgħa 3 Jum 1, inti se tingħata l-ewwel doża shiħa tat-trattament ta' 200 mg

Imbagħad se tirċievi dozi shaħ tat-trattament ta' 200 mg:

- darba fil-ġimgħa għal 10 dozi (Ġimgħa 4 sa Ġimgħa 13)
- imbagħad ġimgħa iva u ġimgħa le (Ġimgħa 14 sa Ġimgħa 24)

Jekk tkompli tibbenifika minn LYNOZYFIC wara tal-inqas 17-il doża tat-trattament, it-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk tkomplex tirċievi d-dozi shaħ tat-trattament:

- kull ġimagħtejn jew
- kull 4 ġimgħat (jekk ir-rispons tiegħek għat-trattament ikun tajjeb ħafna)

It-tabib tiegħek jista' jkompli t-trattament tiegħek sakemm tkompli tirrispondi għal LYNOZYFIC jew sakemm l-effetti sekondarji ma jkunux severi wisq. It-tabib tiegħek jista' jimmodifika d-doża tiegħek jew meta tirċievi LYNOZYFIC jekk ikollok ċerti effetti sekondarji.

Kif jingħata LYNOZYFIC u monitoraġġ

LYNOZYFIC jingħata ġol-vini, bħala dripp (infużjoni ġol-vini). It-tabib tiegħek se jaġġusta l-ħin meħtieġ għall-infużjoni skont kif tirrispondi għat-trattament.

- Zieda fid-doża tat-trattament 1, zieda fid-doża tat-trattament 2 u l-ewwel doża shiħa tat-trattament se jingħataw fuq perjodu ta' 4 sigħat.
- Għandek tiġi mmonitorjat għal effetti sekondarji potenzjali waqt l-ġhoti u għal 24 siegħa wara l-ewwel infużjoni.
 - o Dan sabiex tiġi osservat għal kwalunkwe sinjal jew sintomu ta' CRS, "reazzjonijiet relatati mal-infużjoni" (IRR) jew ICANS (ara s-sezzjoni "Oqgħod attent għal effetti sekondarji serji" f'sezzjoni 2).
- Jekk kellek CRS, ICANS jew kwalunkwe effett sekondarju moderat jew sever ieħor wara l-ewwel doża, għandek tiġi mmonitorjat għal 24 siegħa wara t-tieni doża.
- Għandek tippjana li tibqa' qrib il-post fejn irċivejt it-trattament tiegħek ma' persuna li tiegħu ħsiebek matul il-perjodu ta' monitoraġġ ta' 24 siegħa.
- Jekk ma jkollok l-ebda effett sekondarju wara ż-żidiet fid-doża tat-trattament u l-ewwel doża shiħa tat-trattament, it-tabib tiegħek jista' jagħti l-infużjoni li jmiss għal siegħa. Jekk tiġi ttollerata, it-tabib tiegħek jista' mbagħad jagħti l-infużjonijiet l-oħra tiegħek għal 30 minuta.

Mediċini oħra li jingħataw qabel it-trattament b'LYNOZYFIC

Inti se tingħata mediċini oħra qabel kull waħda mill-ewwel erba' dozi tiegħek ta' LYNOZYFIC. Dawn jgħinu biex inaqqsu l-probabbiltà ta' effetti sekondarji, bħas-sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina jew reazzjonijiet relatati mal-infużjoni. Dawn jistgħu jinkludu mediċini biex jitnaqqas ir-riskju ta':

- reazzjoni allergika (antiistamini)

- infjammazzjoni (kortikosteroidi)
- deni (bħal paracetamol)

Inti tista' tingħata wkoll dawn il-mediċini għal dożi aktar tard ta' LYNZOZYFIC abbażi ta' kwalunkwe effett sekondarju li jkollok.

Aktarx se tingħata mediċini addizzjonali biex ibaxxu l-probabbiltà li taqbdet infezzjoni u/jew abbażi ta' kwalunkwe effett sekondarju li jkollok jew l-istorja medika tiegħek.

Jekk tingħata LYNZOZYFIC aktar milli suppost

Din il-mediċina se tingħata mit-tabib jew mill-infermier tiegħek, u mhuwiex probabbli li tirċievi wisq. F'każ li tingħata wisq (doża eċċessiva), it-tabib tiegħek se jiċċekkja għal effetti sekondarji.

Jekk tinsa l-appuntament tiegħek biex tirċievi LYNZOZYFIC

Huwa importanti ħafna li tmur għall-appuntamenti kollha tiegħek. Jekk taqbez appuntamenti, aghmel iehor mill-aktar fis possibbli.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

Jekk tiegħek tirċievi LYNZOZYFIC

Twaqqafx it-trattament b' LYNZOZYFIC sakemm ma tkunx iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek. Dan minhabba li jekk twaqqaf it-trattament, il-kundizzjoni tiegħek tista' tmur għall-agħar.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Ikseb għajnuna medika minnufih jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin, li jistgħu jkunu severi u f'każijiet rari jistgħu jkunu fatali meta ma jiġux ittrattati kif suppost u fil-ħin.

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina (CRS)—li jista' jinkludi deni, sensazzjoni ta' sturdament, tkexkix ta' bard, diffikultà biex tiehu n-nifs jew rata mgħaġġla tat-tahbit tal-qalb
- infezzjoni tal-pulmun (pulmonite), b'sintomi bħal sogħla, deni, diffikultà biex tiehu n-nifs jew uġiġ fis-sider
- infezzjoni bil-COVID-19, b'sintomi bħal deni, tkexkix ta' bard, sogħla, diffikultà biex tiehu n-nifs, uġiġ fil-griżmejn, gheja jew telf għdid tat-togħma jew tax-xamm
- infezzjoni fl-apparat tal-awrina, b'sintomi bħal deni, tkexkix ta' bard, uġiġ jew sensazzjoni ta' ħruq meta tghaddi l-awrina, zieda fl-urgenza biex tghaddi l-awrina jew uġiġ fid-dahar
- livelli baxxi ta' antikorpi msejja "immunoglobulini" fid-dem (ipogammaglobulinemija), li jistgħu jagħmlu l-infezzjonijiet aktar probabbli
- livelli baxxi ta' tip ta' ċelluli bojod tad-dem (newtropenja) li jistgħu jagħmlu l-infezzjonijiet aktar probabbli – jidhru fit-testijiet tad-dem

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRR), li jistgħu jinkludu deni, sensazzjoni ta' sturdament, tkexkix ta' bard, diffikultà biex tiehu n-nifs jew tahbit tal-qalb mgħaġġel

- sinjali ta' reazzjoni immuni serja msejha "sindrome ta' newrotossicità assoċjat maċ-ċelloli b'effetti immuni" (ICANS) - xi whud mis-sinjali huma:
 - diffikultà biex titkellem, tikteb, jew tifhem l-affarijiet
 - sensazzjoni ta' konfużjoni jew tkun inqas allert jew konxju
 - thossok diżorjentat
 - aċċessjonijiet
- numru baxx ta' tip ta' ċellula bajda tad-demmm bid-deni (newtropenja bid-deni)
- infezzjoni severa fil-ġisem kollu (sepsi)
- infezzjoni bis-CMV (li tista' tikkawża infezzjonijiet serji tad-demmm u tat-tessut)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML). Is-sintomi ta' PML jistgħu jinkludu guffagni, dgħufija, diffikultà biex timxi, bidliet fil-vista, telf tal-memorja jew diffikultà biex titkellem jew taħseb.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji serji elenkati hawn fuq.

Effetti sekondarji ohra

Effetti sekondarji ohra huma elenkati hawn taht. Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk ikollok xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- imnieher infettat, sinusis jew gerżuma infettata (infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju)
- livelli baxxi ta' plejtlits tad-demmm (tromboċitopenja) li jistgħu jżidu l-probabbiltà li titbengel jew tinfarag
- livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demmm (anemija)
- numru baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm (limfopenja)
- tnaqqis fl-aptit
- zieda fil-livelli ta' aċidu uriku fid-demmm
- livelli baxxi ta' fosfat (ipofosfatemija)
- diffikultà biex torqod (insomnja)
- bidla fil-funzjoni tal-moħħ (enċefalopatija)
- uġiġħ jew uġiġħ fil-muskoli
- uġiġħ
- dgħufija fil-muskoli jew bidliet fil-moviment tal-muskoli
- uġiġħ ta' ras
- pressjoni għolja tad-demmm (ipertensjoni)
- sogħla
- qtugħ ta' nifs (dispnea)
- kongestjoni fl-imnieher
- dijarea
- stitikezza
- thossok ma tiflaħx (dardir)
- rimettar
- raxx
- idejn, għekiesi, jew saqajn minfuħin (edema)
- denitkexkix ta' bard
- thossok għajjen hafna (gheja)
- tkexkix ta' bard
- zieda fil-livelli ta' kreatinina fid-demmm
- tnaqqis fil-piż

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- zieda fil-livell ta' enzimi tal-fwied transaminases fid-demmm

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżża f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahžen LYNOZYFIC

LYNOZYFIC jinhażen fl-isptar jew fil-klinika mit-tabib tiegħek.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-kunjett wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Kunjett mhux miftuħ

- Aħžen fi friġġ (2°C sa 8°C).
- Tagħmlux fil-friża.
- Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Soluzzjoni għall-infużjoni

Ladarba tkun ippreparata, agħti s-soluzzjoni dilwita immedjatament. L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għas-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita kif ġej:

- Sa 8 sigħat f'temperatura ambjentali (20 sa 25°C) mill-preparazzjoni sal-bidu tal-infużjoni.
- Sa 48 siegħa fi friġġ f'temperatura ta' 2 sa 8°C mill-preparazzjoni sal-bidu tal-infużjoni.

Mil-lat mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 sa 8°C , sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet asettici kkontrollati u vvalidati.

Ipproteġi s-soluzzjoni għall-infużjoni mid-dawl waqt il-ħażna.

It-tabib tiegħek se jarmi kwalunkwe medicina mhux meħtieġa kif xieraq. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

Is-sustanza attiva hi linvoseltamab.

- Kull kunjett fih 5 mg ta' linvoseltamab f'2.5 mL (2 mg/mL).
- Kull kunjett fih 200 mg ta' linvoseltamab f'10 mL (20 mg/mL).

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma histidine, histidine hydrochloride monohydrate, sucrose, polysorbate 80, u ilma għall-injezzjonijiet (ara "LYNOZYFIC fih polysorbate 80" f'sezzjoni 2).

Kif jidher LYNOZYFIC u l-kontenut tal-pakkett

Il-konċentrat ta' LYNOZYFIC għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa fornut bħala likwidu ċar għal kemxejn opalesxenti, bla kulur sa isfar ċar essenzjalment mingħajr partikuli li jidhru, ipprovdut f'kunjett tal-ħġieġ.

LYNOZYFIC jiġi fornut f'żewġ qawwiet (5 mg u 200 mg). Kull pakkett ta' LYNOZYFIC fih kunjett wieħed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27
L-Irlanda
Tel: +353 (0) 61 533 400

Il-Manifattur

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
L-Irlanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina. L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:
Għandhom jiġu kkunsidrati l-proċeduri għall-immaniġġjar u r-rimi xierqa ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

Struzzjonijiet għad-dilwizzjoni

Uża teknika asettika biex thejji LYNOZYFIC. Kull kunjett huwa maħsub għal doża waħda biss. Armi kwalunkwe porzjon li ma jkunx intuża li jifdal fil-kunjett.

Thawwadx il-kunjett.

Eżamina viżwalment għal materja partikolata u għal tibdil fil-kulur qabel ma tingħata. LYNOZYFIC huwa likwidu ċar għal kemxejn opalexxenti, bla kulur għal isfar ċar li essenzjalment huwa mingħajr partikuli li jidhru. Armi l-kunjett jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra, tilfet il-kulur, jew ikun fiha l-materja partikolata.

Igħbed id-doża mixtieqa mill-kunjett ta' LYNOZYFIC abbażi ta' Tabella 1 u ttrasferixxi f'borża tal-infużjoni ġol-vini ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni. LYNOZYFIC huwa kompatibbli ma' boroż tal-infużjoni ta' klorur tal-polivinil (PVC), non-dietilezilftalat (non-DEHP), poljolefina (PO), jew etil vinil aċetat (EVA). Hallat is-soluzzjoni dilwita billi taqleb bil-mod. Thawwadx is-soluzzjoni.

Tabella 1: Volumi ta' LYNOZYFIC biex jiżiedu mal-borża tal-infużjoni

Doża ta' LYNOZYFIC (mg)	Ammont ta' LYNOZYFIC f'kull kunjett (mg)	Konċentrazzjoni tal-kunjett (mg/mL)	Numru ta' kunjetti meħtieġa	Volum totali ta' LYNOZYFIC biex tiġi ppreparata d-doża (mL)	Sodium Chloride 9 mg/mL (0.9 %) Injezzjoni, Borża tal-Infużjoni USP (PVC jew PO) Volum (mL)
5	5	2	1	2.5	50 jew 100
25	5	2	5	12.5	50 jew 100
200	200	20	1	10	50 jew 100
Doża modifikata minhabba avveniment avvers^a					
2.5	5	2	1	1.25	50
^a Għal istruzzjonijiet dwar meta għandha tintuża d-doża modifikata, irreferi għal Tabella 3, Tabella 4, u Tabella 5 tal-SmPC.					

Wara li LYNOZYFIC ikun ġie dilwit skont l-istruzzjonijiet, agħti kif ġej:

- Qabbad il-borża tal-infużjoni tal-IV imħejjija li fiha s-soluzzjoni finali ta' LYNOZYFIC mat-tubi tal-IV magħmula minn PVC, miksija bil-poliutilen (PE) jew poliuretan (PU). Huwa rrakkomandat li jintuża filtru ta' 0.2 mikron sa 5 mikron ta' polietersulfon (PES).
- Ipprajmja b'LYNOZYFIC mat-tarf tat-tubi IV.
- Thallatx LYNOZYFIC ma' mediċini oħra jew tagħti mediċini oħra fl-istess hin mill-istess linja ġol-vini.
- Mat-tlestija tal-infużjoni ta' LYNOZYFIC, laħlaħ il-linja tal-infużjoni b'volum adegwat ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni sterili biex tiżgura li jkun ingħata l-kontenut kollu tal-borża tal-infużjoni.
- Il-hin totali tal-infużjoni għandu jinkludi t-tlaħliħ tal-linja tal-infużjoni.

Ladarba tkun ippreparata, agħti s-soluzzjoni dilwita immedjatament. L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għas-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita kif ġej:

- Sa 8 sigħat f'temperatura ambjentali (20 sa 25 °C) mill-preparazzjoni sal-bidu tal-infużjoni.
- Sa 48 siegħa fi friġġ f'temperatura ta' 2 sa 8 °C mill-preparazzjoni sal-bidu tal-infużjoni.

Mil-lat mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunx itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 sa 8 °C, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet asemiċi kkontrollati u vvalidati.

Ipproteġi s-soluzzjoni għall-infużjoni mid-dawl waqt il-ħażna.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

ANNESS IV

KONKLUŻJONIJIET DWAR L-GHOTI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Konkluzjonijiet ippreżentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar:

- **Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kondizzjonali**

Is-CHMP, wara li kkunsidra l-applikazzjoni huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn ir-riskju u l-benefiċċju huwa wieħed favorevoli biex jirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kondizzjonali kif spjegat aktar fir-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni.