

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LYNOZYFIC 5 mg concentraat voor oplossing voor infusie
LYNOZYFIC 200 mg concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

LYNOZYFIC 5 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Elke injectieflacon bevat 5 mg linvoseltamab in 2,5 ml met een concentratie van 2 mg/ml.

LYNOZYFIC 200 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Elke injectieflacon bevat 200 mg linvoseltamab in 10 ml met een concentratie van 20 mg/ml.

Linvoseltamab is een op recombinant humaan immunoglobuline (Ig)G4 gebaseerd bispecifiek antilichaam dat wordt geproduceerd door middel van recombinant-DNA-technologie in een celsuspensiekweek van Chinese-hamsterovarium (CHO).

Hulpstof met bekend effect

De injectieflacon van 5 mg linvoseltamab bevat 2,5 mg polysorbaat 80 in elke injectieflacon van 2,5 ml, wat overeenkomt met 1 mg/ml.

De injectieflacon van 200 mg linvoseltamab bevat 10 mg polysorbaat 80 in elke injectieflacon van 10 ml, wat overeenkomt met 1 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere tot licht melkachtige, kleurloze tot lichtgele vloeistof, praktisch vrij van zichtbare deeltjes, met een pH van 6,0 en osmolariteit van ongeveer 358 mmol/l (2 mg/ml) en ongeveer 372 mmol/l (20 mg/ml).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

LYNOZYFIC is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom die minimaal drie eerdere behandelingen hebben gekregen, waaronder een proteasoomremmer, een immunomodulerend middel en een anti-CD38 monoklonaal antilichaam en die tijdens de laatste therapie ziekteprogressie hebben vertoond.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart en gecontroleerd door artsen met ervaring met de behandeling van multipel myeloom.

LYNOZYFIC moet worden toegediend door een zorgverlener met onmiddellijke toegang tot noodapparatuur en passende medische ondersteuning voor het behandelen van ernstige reacties zoals 'cytokine release'-syndroom (CRS), infuusgerelateerde reacties (IRR) of immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS) als deze optreden (zie rubriek 4.4).

Voordat de behandeling wordt gestart, moet een volledig bloedbeeld worden bepaald. Een actieve infectie moet worden uitgesloten (zie rubriek 4.4). Zwangerschap bij vruchtbare vrouwen moet ook worden uitgesloten (zie rubriek 4.6).

Dosering

Therapie vóór de behandeling

Geneesmiddelen vóór de behandeling in tabel 1 moeten worden toegediend om het risico op CRS en/of IRR te verminderen (zie rubriek 4.4 en 4.8). Geneesmiddelen vóór de behandeling moeten worden toegediend tot twee volledige doses worden verdragen zonder CRS en/of IRR.

Tabel 1: Geneesmiddelen vóór de behandeling

Dosis	Geneesmiddelen vóór de behandeling	Toediening ten opzichte van LYNZYFIC-infusie
Opstartdosering (inclusief de 1e dosis van 200 mg)	40 mg dexamethason i.v.	1 tot 3 uur voorafgaand aan infuus
	Antihistaminica (bijv. difenhydramine 25 mg oraal of i.v.)	30 tot 60 minuten voorafgaand aan infuus
	Paracetamol (bijv. 500 tot 1000 mg oraal)	30 tot 60 minuten voorafgaand aan infuus
2e dosis van 200 mg	Dexamethason	1 tot 3 uur voorafgaand aan infuus
	40 mg dexamethason i.v. bij patiënten die CRS en/of IRR ondervonden bij eerder infuus	
	10 mg dexamethason i.v. bij patiënten die geen CRS en/of IRR ondervonden bij eerder infuus	
	Antihistaminica (bijv. difenhydramine 25 mg oraal of i.v.)	30 tot 60 minuten voorafgaand aan infuus
	Paracetamol (bijv. 500 tot 1000 mg oraal)	30 tot 60 minuten voorafgaand aan infuus
Daaropvolgende doses van 200 mg	- Als de patiënt bij de voorgaande infusie CRS en/of IRR kreeg, herhaal dan de geneesmiddelen vóór de behandeling zoals hierboven beschreven voor de 2e dosis van 200 mg. - Wanneer de dosis van 200 mg wordt verdragen zonder CRS en/of IRR: - Als de patiënt bij de voorgaande infusie 40 mg dexamethason i.v. kreeg, gaat u verder met 10 mg dexamethason i.v. en gaat u door met andere geneesmiddelen vóór de behandeling zoals hierboven beschreven. - Als de patiënt bij de voorgaande infusie 10 mg dexamethason i.v. kreeg, zet u alle geneesmiddelen vóór de behandeling stop.	

Profylactische behandeling

Voor alle patiënten wordt profylactische behandeling aanbevolen volgens de lokale richtlijnen van de instelling voor *Pneumocystis jiroveci-pneumonie* (PJP) en herpes simplex- en herpes zoster-virussen. Profylactische antimicrobiële middelen en antivirale middelen, waaronder profylaxe tegen CMV-infectie (cytomegalovirus), moeten worden overwogen op basis van de lokale richtlijnen van de instelling (zie rubriek 4.4).

Aanbevolen dosering

De aanbevolen opstart-behandelingsdoses, de volledige behandelingsdosis en behandelingsfrequentie staan in tabel 2. Elke dosis mag alleen worden toegediend als de vorige dosis wordt verdragen. Raadpleeg tabel 3, tabel 4 en tabel 5 voor doses die niet worden verdragen.

Alle patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten en symptomen van mogelijke CRS, IRR en ICANS tijdens de toediening en gedurende 24 uur na het einde van de toediening van de eerste behandelingsdosis. Patiënten moeten geïnstrueerd worden om samen met een verzorger gedurende 24 uur na de eerste opstart-behandelingsdosis in de buurt van het gekwalificeerde behandelingscentrum te blijven (zie rubriek 4.4).

Patiënten die CRS, IRR, een neurologische ongewenste reactie of een bijwerking van graad ≥ 2 hebben ondervonden bij toediening van de eerste opstart-behandelingsdosis, moeten tijdens de toediening en gedurende 24 uur na toediening van de tweede opstart-behandelingsdosis worden gecontroleerd en moeten geïnstrueerd worden om met een verzorger 24 uur in de buurt van het gekwalificeerde behandelingscentrum te blijven (zie rubriek 4.4).

Tabel 2: Aanbevolen dosering

Doseringsschema	Dag ^a	Dosis LYNOZYFIC	
Opstart-doseringsschema	Week 1, dag 1	opstart-behandelingsdosis 1	5 mg
	Week 2, dag 1	opstart-behandelingsdosis 2	25 mg
	Week 3, dag 1	Eerste behandelingsdosis	200 mg
Wekelijks doseringsschema	Week 4 tot week 13 voor 10 behandelingsdoses	Volledige behandelingsdoses	200 mg
Doseringsschema om de 2 weken	Week 14 en daarna om de 2 weken	Volledige behandelingsdoses	200 mg
Patiënten die ten minste 17 doses van 200 mg hebben gekregen en een bevestigde, zeer goede gedeeltelijke respons (very good partial response, VGPR) of beter hebben volgens de criteria van de International Myeloma Working Group (IMWG) in of na week 24^b			
Doseringsschema om de 4 weken	In week 24 of daarna en elke 4 weken daarna	Behandelingsdoses	200 mg
^a Wekelijkse doses moeten ten minste 5 dagen na elkaar worden toegediend. ^b Patiënten die geen VGPR of beter hebben bereikt in week 24 moeten LYNOZYFIC elke 2 weken blijven krijgen.			

Duur van de behandeling

De behandeling moet worden voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Behandeling van ongewenste reacties

Tabel 3 beschrijft de behandeling van CRS. Tabel 4 beschrijft de behandeling van ICANS. Tabel 5 beschrijft de behandeling van andere bijwerkingen.

'Cytokine release'-syndroom

Identificeer CRS op basis van klinische presentatie (zie rubriek 4.4). Beoordeel en behandel andere oorzaken van koorts, hypoxie en hypotensie. Als CRS wordt vermoed, moet LYNOSYFIC worden onderbroken totdat CRS is verdwenen. CRS moet worden behandeld volgens de aanbevelingen in tabel 3 en volgens de huidige praktijkrichtlijnen. Ondersteunende behandeling voor CRS moet worden toegediend, waaronder mogelijk intensive care voor ernstige of levensbedreigende CRS.

Tabel 3: Aanbevelingen voor de behandeling van 'cytokine release'-syndroom

Graad ^a	Presenterende symptomen	Aanbevelingen
Graad 1	Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$	• Onderbreek de behandeling totdat CRS verdwijnt. • Bied ondersteunende zorg, waaronder mogelijk intensive care. • Overweeg anticytokinebehandeling^c en/of corticosteroiden^d. • Raadpleeg tabel 6 wanneer u de behandeling opnieuw start.
Graad 2	Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ met: Hypotensie die reageert op vloeistoffen en geen vasopressoren vereist en/of hypoxie waarvoor zuurstof met lage flow ^e via een neuscanule of blow-by nodig is	• Onderbreek de behandeling totdat CRS verdwijnt. • Bied ondersteunende zorg, waaronder mogelijk intensive care. • Als de symptomen niet binnen 4 uur verbeteren, dient u anticytokinebehandeling toe^e. • Dien bij patiënten met orgaantoxiciteiten corticosteroiden toe^d. • Raadpleeg tabel 6 wanneer u de behandeling opnieuw start.
Graad 3	Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ met: Hypotensie waarvoor een vasopressor nodig is (met of zonder vasopressine) en/of hypoxie waarvoor high-flow zuurstof ^f via neuscanule, gezichtsmasker, non-rebreathermasker of venturimasker vereist is.	• Onderbreek de behandeling totdat CRS verdwijnt. • Ondersteunende zorg bieden, mogelijk met intensive care, waaronder anticytokinebehandeling^c en corticosteroiden^d. • Raadpleeg tabel 6 wanneer u de behandeling opnieuw start. • Permanent stoppen met de behandeling als CRS graad 3 opnieuw optreedt bij daaropvolgende infusen.
Graad 4	Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ met: Hypotensie waarvoor meerdere vasopressoren nodig zijn (met uitzondering van vasopressine) en/of Hypoxie waarvoor zuurstof nodig is door middel van positieve druk (bijv. continue positieve luchtwegdruk (CPAP), bilevel positieve luchtwegdruk (BiPAP), intubatie en mechanische beatmung).	• Staak de behandeling permanent. • CRS moet worden behandeld volgens de aanbevelingen voor graad 3.
Overige	ASAT/ALAT $> 5 \times \text{ULN}$ samenhangend met CRS graad 3 of minder	• Onderbreek de behandeling totdat CRS verdwijnt en ASAT/ALAT $< 3 \times \text{ULN}$ is als de uitgangswaarde

Graad ^a	Presenterende symptomen	Aanbevelingen
		normaal was of 1,5 tot 3 × de uitgangswaarde als de uitgangswaarde abnormaal was. - Bied ondersteunende zorg, waaronder mogelijk intensive care, en bewaak. - Raadpleeg tabel 6 wanneer u de behandeling opnieuw start.
^a	Gebaseerd op Lee-criteria voor gradering van CRS (Lee et al., 2019).	
^b	Toegeschreven aan CRS. Koorts is mogelijk niet altijd gelijktijdig aanwezig met hypotensie of hypoxie, omdat het kan worden gemaskeerd door interventies zoals steroiden, antipyretica of anticytokinebehandeling.	
^c	Infuus van 8 mg/kg tocilizumab gedurende 1 uur, niet meer dan 800 mg, kan worden overwogen.	
^d	Bijv. 20 mg dexamethason per dag in verdeelde doses of equivalent.	
^e	Low-flow zuurstof gedefinieerd als zuurstof toegediend met < 6 l/minuut; high-flow zuurstof gedefinieerd als zuurstof toegediend met ≥ 6 l/minuut.	

Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS)

De behandelingsaanbevelingen voor ICANS zijn samengevat in tabel 4. Bij het eerste teken van vermoedelijke ICANS LYNOZYFIC onderbreken en overleg met neuroloog en andere specialisten overwegen voor verdere beoordeling en behandeling. Sluit andere oorzaken van neurologische symptomen uit. Biedt ondersteunende behandeling, waaronder mogelijk intensive care voor ernstige of levensbedreigende ICANS.

Tabel 4: Aanbevelingen voor de behandeling van ICANS

Graad ^a	Presenterende symptomen ^b	Aanbevelingen
Alle graden	Zie informatie per graad.	- Bied ondersteunende therapie, waaronder mogelijk intensive care. Behandel volgens de huidige praktijkrichtlijnen. - Overweeg niet-sederende geneesmiddelen tegen insulsten voor profylaxe tegen insulsten.
Graad 1	ICE ^c -score 7-9, of onderdrukt bewustzijnsniveau ^d : wordt spontaan wakker.	- Onderbreek de behandeling totdat neurologische symptomen verdwijnen of terugkeren naar de baseline. - Raadpleeg tabel 6 wanneer u de behandeling opnieuw start.
Graad 2	ICE ^c -score 3-6, of onderdrukt bewustzijnsniveau ^d : wordt gewekt door een stem.	- Onderbreek de behandeling totdat neurologische symptomen verdwijnen of terugkeren naar de baseline. - Dien dexamethason^e 10 mg i.v. toe elke 6 uur. Ga door met het gebruik van dexamethason tot oplossing tot graad 1 of minder, en bouw dan af. - Raadpleeg tabel 6 wanneer u de behandeling opnieuw start.
Graad 3	ICE ^c -score 0-2, of onderdrukt bewustzijnsniveau ^d : wordt alleen wakker bij tactiele prikkel,	- Onderbreek de behandeling totdat neurologische symptomen verdwijnen of terugkeren naar de baseline. - Overweeg neurologische beoordeling. - Dien dexamethason^e 10 mg i.v. toe elke 6 uur. Ga door met het gebruik van

Graad ^a	Presenterende symptomen ^b	Aanbevelingen
	of insulten, ofwel: • elke klinisch insult, focaal of gegeneraliseerd, dat snel verdwijnt, of • niet-convulsieve insulten op elektro-encefalogram (EEG) die verdwijnen bij interventie, of verhoogde intracranieële druk: focaal/lokaal oedeem bij neurobeeldvorming.	dexamethason tot oplossing tot graad 1 of minder, en bouw dan af. • Raadpleeg tabel 6 wanneer u de behandeling opnieuw start. • Stop permanent met de behandeling voor recidiverend ICANS graad 3.
Graad 4	ICE ^c -score 0, of onderdrukt bewustzijnsniveau ^d : ofwel: • de patiënt kan niet gewekt worden of heeft krachtige of herhaalde tactiele prikkels nodig om wakker te worden, of • stupor of coma, of insulten, ofwel: • levensbedreigende langdurige aanval (> 5 minuten), of • herhaalde klinische of elektrische insulten zonder tussendoor terug te keren naar de baseline, of motorische bevindingen: • diepe focale motorische zwakheid zoals hemiparese of paraparese, of verhoogde intracranieële druk/hersenoedeem, met klachten/symptomen zoals: • diffuus hersenoedeem bij neurobeeldvorming, of • decerebratie- of decortatiehouding, of • verlamming van hersenzenuw VI, of • papiloedeem, of • trias van Cushing.	• Staak de behandeling permanent. • Overweeg neurologische beoordeling. • Dien dexamethason^e 10 mg i.v. toe elke 6 uur. Ga door met het gebruik van dexamethason tot oplossing tot graad 1 of minder, en bouw dan af.
^a	Gebaseerd op de American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) 2019-gradering voor ICANS.	
^b	De behandeling wordt bepaald door de ernstigste gebeurtenis die niet is toe te schrijven aan een andere oorzaak.	
^c	Als de patiënt te wekken is en in staat is om de beoordeling van immuueffectorcel-geassocieerde encefalopathie (ICE) uit te voeren, beoordeel dan: Oriëntatie (georiënteerd voor wat betreft jaar, maand, plaats, ziekenhuis = 4 punten); Benoemen (benoem 3 voorwerpen, bijv. klok, pen, knop = 3 punten); Opdrachten opvolgen (bijv. “laat me 2 vingers zien” of “sluit uw ogen en steek uw tong uit” = 1 punt); Schrijven (vermogen om een standaardzin te schrijven = 1	

Graad ^a	Presenterende symptomen ^b	Aanbevelingen
	punt); en Aandacht (tel in stappen van tien terug vanaf 100 = 1 punt). Als de patiënt niet te wekken is en niet in staat is om ICE-beoordeling uit te voeren (graad 4 ICANS) = 0 punten.	
^d	Niet toe te schrijven aan een andere oorzaak.	
^e	Alle verwijzingen naar toediening van dexamethason zijn dexamethason of equivalent.	

Andere bijwerkingen

De behandelingsaanbevelingen voor andere bijwerkingen zijn samengevat in tabel 5.

Tabel 5: Aanbevelingen voor de behandeling van andere bijwerkingen

Bijwerking	Graad	Aanbevelingen
Infuusgerelateerde reacties (IRR)	Graad 2	- Stop het infuus en behandel de symptomen. - Kan de behandeling met het resterende infuus hervatten (de totale toedieningstijd mag niet langer zijn dan in totaal 6 uur) wanneer de symptomen graad 1 of baseline zijn. - Raadpleeg tabel 6 wanneer u de behandeling opnieuw start.
	Graad 3	- Stop het infuus en behandel de symptomen. - Kan de behandeling hervatten wanneer de symptomen graad 1 of baseline zijn. - Raadpleeg tabel 6 wanneer u de behandeling opnieuw start. - Permanent stoppen met de behandeling als IRR graad 3 opnieuw optreedt bij daaropvolgende infusen.
	Graad 4	Permanent stoppen met de behandeling en de symptomen behandelen.
Neurologische bijwerking (exclusief ICANS)	Graad 2	- Onderbreek de behandeling tot de symptomen verdwijnen tot graad 1 of de uitgangswaarde. - Raadpleeg tabel 6 wanneer u de behandeling opnieuw start.
	Graad 3	- Onderbreek de behandeling tot graad 1 of de baseline. - Raadpleeg tabel 6 wanneer u de behandeling opnieuw start.
	Graad 4	- Overweeg permanente stopzetting van de behandeling. - Als de behandeling niet permanent wordt stopgezet, wacht dan met de volgende behandelingsdoses tot graad 1 of baseline en raadpleeg tabel 6 voor het opnieuw starten van de behandeling.

Bijwerking	Graad	Aanbevelingen
Infecties	Graad 3	- Onderbreek de behandeling bij patiënten met actieve infectie totdat de infectie verbetert tot graad 1 of minder. - Raadpleeg tabel 6 wanneer u de behandeling opnieuw start.
	Graad 4	Overweeg permanente stopzetting van de behandeling. Als de behandeling niet permanent wordt stopgezet, wacht dan met de volgende behandelingsdoses tot graad 1 of baseline en volg de aanbevelingen in tabel 6 voor het opnieuw starten van de dosering.
Andere niet-hematologische bijwerkingen	Graad 3	- Onderbreek de behandeling tot graad 1 of de baseline. - Raadpleeg tabel 6 wanneer u de behandeling opnieuw start.
	Graad 4	- Overweeg permanente stopzetting van de behandeling. - Als de behandeling niet permanent wordt stopgezet, wacht dan met de volgende behandelingsdoses tot graad 1 of baseline en volg de aanbevelingen in tabel 6 voor het opnieuw starten van de dosering.
Hematologische bijwerkingen	Aantal bloedplaatjes minder dan 50.000/mcl met bloeding OF minder dan 25.000/mcl	- Onderbreek de behandeling tot 25.000/mcl of hoger en geen aanwijzingen voor bloeding. - Raadpleeg tabel 6 wanneer u de behandeling opnieuw start.
	Absoluut aantal neutrofielen minder dan $1,0 \times 10^9/l$ met infectie van graad 2 of hoger OF minder dan $0,5 \times 10^9/l$	- Onderbreek de behandeling tot $0,5 \times 10^9/l$ of hoger en de infectie verbetert tot graad 1 of minder. - Raadpleeg tabel 6 wanneer u de behandeling opnieuw start.
	Febriele neutropenie	- Onderbreek de behandeling tot het aantal neutrofielen meer is dan $1,0 \times 10^9/l$ en de koorts verdwijnt. - Raadpleeg tabel 6 wanneer u de behandeling opnieuw start.

Dosisaanpassingen op basis van ongewenste reacties

Dosisuitstellingen kunnen nodig zijn om toxiciteiten in verband met LYNOZYFIC te behandelen (zie rubriek 4.4). Zie tabel 3, 4 en 5 voor de behandeling van ongewenste reacties. De aanbevelingen voor het herstarten van de behandeling met LYNOZYFIC na een ongewenste reactie staan vermeld in tabel 6.

Wanneer de behandeling wordt hervat, moeten de doses ten minste 5 dagen na de eerder toegediende dosis worden toegediend. Opstart-behandelingsdoses kunnen worden herhaald op basis van klinisch oordeel. Doses mogen niet hoger zijn dan de aanbevolen doses in tabel 2. Dien geneesmiddelen vóór de behandeling toe volgens tabel 1. Na het hervatten van de behandeling, als de toegediende dosis wordt verdragen, gaat u verder met de volgende dosis van het aanbevolen doseringsschema volgens tabel 2.

Tabel 6: Aanbevelingen voor het herstarten van de behandeling met LYNOZYFIC na een ongewenste reactie

Laatste toegediende dosis	Bijwerking en graad	Dosis voor herstarten van de behandeling bij de volgende geplande dosis ^a	Aanvullende aanbevelingen voor het herstarten van de behandeling ^b
5 mg	Graad 1: CRS en ICANS	Indien ≤ 14 dagen sinds de laatste dosis, 25 mg toedienen	Toedienen met dezelfde inloopsnelheid als de vorige dosis
		Indien > 14 dagen sinds de laatste dosis, start de opstartdosering opnieuw vanaf 5 mg	
	Graad 2: CRS, IRR of ICANS	Indien ≤ 14 dagen sinds de laatste dosis, 25 mg toedienen	- Overweeg in het geval van vorige CRS of IRR een verlaging van de inloopsnelheid tot 50% (in totaal niet meer dan 6 uur) bij het hervatten van de behandeling. 24 uur lang bewaken in het geval van vorige CRS of ICANS
		Indien > 14 dagen sinds de laatste dosis, start de opstartdosering opnieuw vanaf 5 mg	
	Graad 3: CRS, IRR of ICANS	Dien 2,5 mg toe	- Verlaag in het geval van vorige CRS of IRR de inloopsnelheid tot 50% (niet meer dan 6 uur in totaal) bij het hervatten van de behandeling. Verhoog de snelheid bij daaropvolgende infusen indien verdragen. 24 uur ziekenhuisopname in het geval van vorige CRS of ICANS
	Terugkerende graad 3: CRS, IRR of ICANS	Stop de behandeling permanent	n.v.t.
	Graad 4: CRS, IRR of ICANS		
	ASAT/ALAT $> 5 \times$ ULN samenhangend met CRS graad 2 of minder	Transaminaseniveaus met een trend richting baseline binnen 7 dagen na het begin van de verhoging, dien 25 mg toe	Overweeg voor CRS van graad 2 het verlagen van de inloopsnelheid tot 50% (in totaal niet meer dan 6 uur) bij het hervatten van de behandeling.
		Transaminaseniveaus die geen trend richting baseline vertonen binnen 7 dagen na het begin van de verhoging, dien 2,5 mg toe	
	Alle andere ongewenste reacties in tabel 5	Indien ≤ 14 dagen sinds de laatste dosis, 25 mg toedienen	Toedienen met dezelfde inloopsnelheid als de vorige dosis
		Indien > 14 dagen sinds de laatste dosis, start de opstartdosering opnieuw vanaf 5 mg	
25 mg	Graad 1: CRS en ICANS	Indien ≤ 14 dagen sinds de laatste dosis, dien 200 mg toe	

Laatste toegediende dosis	Bijwerking en graad	Dosis voor herstarten van de behandeling bij de volgende geplande dosis ^a	Aanvullende aanbevelingen voor het herstarten van de behandeling ^b
		Indien > 14 dagen en ≤ 28 dagen sinds de laatste dosis, start de opstartdosering opnieuw vanaf 25 mg	Toedienen met dezelfde inloopsnelheid als de vorige dosis
		Indien > 28 dagen sinds de laatste dosis, start de opstartdosering opnieuw vanaf 5 mg	
	Graad 2: CRS, IRR of ICANS	Indien ≤ 14 dagen sinds de laatste dosis, dien 200 mg toe	- Overweeg in het geval van vorige CRS of IRR een verlaging van de inloopsnelheid tot 50% (in totaal niet meer dan 6 uur) bij het hervatten van de behandeling. 24 uur lang bewaken in het geval van vorige CRS of ICANS
		Indien > 14 dagen en ≤ 28 dagen sinds de laatste dosis, start de opstartdosering opnieuw vanaf 25 mg	
		Indien > 28 dagen sinds de laatste dosis, start de opstartdosering opnieuw vanaf 5 mg	
	Graad 3: CRS, IRR of ICANS	Dien 5 mg toe	- Verlaag in het geval van vorige CRS of IRR de inloopsnelheid tot 50% (niet meer dan 6 uur in totaal) bij het hervatten van de behandeling. 24 uur ziekenhuisopname in het geval van vorige CRS of ICANS
	Terugkerende graad 3: CRS, IRR of ICANS	Stop de behandeling permanent	n.v.t.
	Graad 4: CRS, IRR of ICANS		
	ASAT/ALAT > 5x ULN samenhangend met CRS graad 2 of minder	Transaminaseniveaus met een trend richting baseline binnen 7 dagen na het begin van de verhoging, dien 200 mg toe	Overweeg voor CRS van graad 2 het verlagen van de inloopsnelheid tot 50% (in totaal niet meer dan 6 uur) bij het hervatten van de behandeling.
		Transaminaseniveaus geen trend richting baseline vertonen binnen 7 dagen na het begin van de verhoging, herstart de opstartdosering vanaf 5 mg	
200 mg	Alle andere ongewenste reacties in tabel 5	Indien ≤ 14 dagen sinds de laatste dosis, dien 200 mg toe	Toedienen met dezelfde inloopsnelheid als de vorige dosis
		Indien > 14 dagen en ≤ 28 dagen sinds de laatste dosis, start de opstartdosering opnieuw vanaf 25 mg	
		Indien > 28 dagen sinds de laatste dosis, start de opstartdosering opnieuw vanaf 5 mg	
	Graad 1: CRS en ICANS	Indien ≤ 49 dagen sinds de laatste dosis, dien 200 mg toe	

Laatste toegediende dosis	Bijwerking en graad	Dosis voor herstarten van de behandeling bij de volgende geplande dosis ^a	Aanvullende aanbevelingen voor het herstarten van de behandeling ^b
		Indien > 49 dagen sinds de laatste dosis, start de opstartdosering opnieuw vanaf 5 mg	Toedienen met dezelfde inloopsnelheid als de vorige dosis
	Graad 2: CRS, IRR of ICANS	Indien ≤ 49 dagen sinds de laatste dosis, dien 200 mg toe	- Overweeg in het geval van vorige CRS of IRR een verlaging van de inloopsnelheid tot 50% (in totaal niet meer dan 6 uur) bij het hervatten van de behandeling. 24 uur lang bewaken in het geval van vorige CRS of ICANS
		Indien > 49 dagen sinds de laatste dosis, start de opstartdosering opnieuw vanaf 5 mg	
	Graad 3: CRS, IRR of ICANS	Indien ≤ 49 dagen sinds de laatste dosis, dien 25 mg toe	- Verlaag in het geval van vorige CRS of IRR de inloopsnelheid tot 50% (niet meer dan 6 uur in totaal) bij het hervatten van de behandeling. 24 uur ziekenhuisopname in het geval van vorige CRS of ICANS
		Indien > 49 dagen sinds de laatste dosis, start de opstartdosering opnieuw vanaf 5 mg	
	Terugkerende graad 3: CRS, IRR of ICANS	Stop de behandeling permanent	n.v.t.
	Graad 4: CRS, IRR of ICANS		
	ASAT/ALAT > 5 x ULN samenhangend met CRS graad 2 of minder	Transaminaseniveaus met een trend richting baseline binnen 7 dagen, dien 200 mg toe	Overweeg voor CRS van graad 2 het verlagen van de inloopsnelheid tot 50% (in totaal niet meer dan 6 uur) bij het hervatten van de behandeling.
		Transaminaseniveaus die geen trend richting de baseline vertonen binnen 7 dagen en ≤ 49 dagen sinds de laatste dosis is toegediend, dien 25 mg toe	
		Transaminaseniveaus die geen trend richting de baseline vertonen binnen 7 dagen en > 49 dagen sinds de laatste dosis, herstart opstartdoses vanaf 5 mg	
	Alle andere ongewenste reacties in tabel 5	Indien ≤ 49 dagen sinds de laatste dosis, dien 200 mg toe	Toedienen met dezelfde inloopsnelheid als de vorige dosis
		Indien > 49 dagen sinds de laatste dosis, start de opstartdosering opnieuw vanaf 5 mg	
^a Wanneer de behandeling wordt hervat, moeten de doses ten minste 5 dagen na de eerder toegediende dosis worden toegediend.			
^b Als de inloopsnelheid werd verlaagd en de behandelingsdosis wordt verdragen, kan op basis van klinische beoordeling de inloopsnelheid bij daaropvolgende infusies geleidelijk worden verhoogd (minimumduur 30 minuten).			

Gemiste doses

Als een dosis wordt gemist om een reden die niet in tabel 3, 4 of 5 staat, moet de dosis zo snel mogelijk worden toegediend op basis van tabel 7.

Tabel 7: Aanbevelingen voor het herstarten van de behandeling met LYNOZYFIC na een gemiste dosis

Laatste toegediende dosis	Tijd sinds de laatste toegediende dosis ^a	Actie voor volgende dosis.
5 mg	≤ 14 dagen	Dien 25 mg toe
	> 14 dagen	Herstart opstartdosering vanaf 5 mg
25 mg	≤ 14 dagen	Dien 200 mg toe
	> 14 dagen en ≤ 28 dagen	Herstart opstartdosering vanaf 25 mg
	> 28 dagen	Herstart opstartdosering vanaf 5 mg
200 mg	≤ 49 dagen	Dien 200 mg toe
	> 49 dagen	Herstart opstartdosering vanaf 5 mg
OPMERKING: Dien geneesmiddelen vóór de behandeling toe volgens tabel 1.		
^a Overweeg de baten-risicoverhouding van het herstarten van LYNOZYFIC bij patiënten die een dosisuitstel van meer dan 30 dagen nodig hebben.		

Speciale populaties

Ouderen

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een lichte ($\text{CrCL} \geq 60$ tot < 90 ml/min), matige ($\text{CrCL} \geq 30$ tot < 60 ml/min) of ernstige nierfunctiestoornis ($\text{CrCL} \geq 15$ tot < 30 ml/min) (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (totaal bilirubine $> \text{ULN}$ tot $1,5 \times \text{ULN}$ of ASAT $> \text{ULN}$). LYNOZYFIC is niet onderzocht bij patiënten met een matige (totaal bilirubine $> 1,5$ tot $3 \times \text{ULN}$, elke ASAT) of ernstige (totaal bilirubine > 3 tot $10 \times \text{ULN}$, elke ASAT) leverfunctiestoornis. Er kunnen geen dosisaanbevelingen worden gedaan voor patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van LYNOZYFIC bij pediatrische patiënten voor de behandeling van multipel myeloom.

Wijze van toediening

LYNOZYFIC is uitsluitend voor intraveneus gebruik.

LYNOZYFIC moet worden toegediend als een intraveneus infuus via een uitsluitend hiervoor gebruikte infuuslijn. Het wordt aanbevolen om een filter van 0,2 micrometer tot 5 micrometer van polyethersulfon (PES) te gebruiken (zie rubriek 6.6).

- opstart-behandelingsdosis 1, opstart-behandelingsdosis 2 en de eerste volledige behandelingsdosis LYNOZYFIC worden toegediend als een 4 uur durend infuus. Als de eerste volledige behandelingsdosis LYNOZYFIC wordt verdragen, kan de inlooptijd worden verminderd tot 1 uur voor de volgende volledige behandelingsdosis en vervolgens 30 minuten voor alle volgende volledige behandelingsdoses.
- Raadpleeg tabel 6 voor aanbevelingen voor infusie bij herstarten na een ongewenste reactie.
- LYNOZYFIC mag niet worden toegediend als intraveneuze push of bolus.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen voor gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

'Cytokine release'-syndroom (CRS)

Er zijn gevallen van CRS gemeld bij patiënten die linvoseltamab kregen (zie rubriek 4.8). CRS is een aandoening die ernstig of levensbedreigend kan zijn.

Klinische klachten en symptomen van CRS waren onder meer pyrexie, koude rillingen, hypoxie, tachycardie en hypotensie.

Dien geneesmiddelen toe vóór de behandeling (zie tabel 1) en start de behandeling volgens de LYNOZYFIC opstartdosering (zie tabel 2) om het risico op CRS te verminderen.

Alle patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten en symptomen van CRS tijdens en na het infuus. Alle patiënten moet worden geadviseerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen als er klachten of symptomen van CRS optreden.

Voor de eerste opstart-behandelingsdosis LYNOZYFIC moeten alle patiënten geïnstrueerd worden om na het einde van de infusie samen met een verzorger 24 uur in de buurt van het gekwalificeerde behandelingscentrum te blijven.

Voor de tweede opstart-behandelingsdosis en daaropvolgende doses moeten alle patiënten geïnstrueerd worden om na het einde van de infusie samen met een verzorger 24 uur in de buurt van het gekwalificeerde behandelingscentrum te blijven:

- voor de tweede opstart-behandelingsdosis LYNOZYFIC als de patiënt bij de eerste opstart-behandelingsdosis CRS kreeg;
- voor een daaropvolgende dosis als de patiënt bij de eerdere dosis graad 2 CRS kreeg.

Patiënten die op enig moment graad 3 CRS krijgen, moeten na het krijgen van de volgende dosis gedurende 24 uur in het ziekenhuis worden opgenomen.

Bij het eerste teken van CRS moeten patiënten onmiddellijk worden beoordeeld voor ziekenhuisopname, worden behandeld volgens de huidige praktijkrichtlijnen en ondersteunende zorg toegediend krijgen; LYNOZYFIC moet worden gestaakt tot CRS is verdwenen en de volgende dosis LYNOZYFIC moet worden gewijzigd of permanent worden gestopt op basis van ernst (zie tabel 3).

Infuusgerelateerde reactie (IRR)

IRR kan klinisch niet te onderscheiden zijn van manifestaties van CRS. Bij IRR het infuus onderbreken of vertragen of permanent met LYNOZYFIC stoppen op basis van de ernst van de reactie (zie tabel 5).

Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS)

Er zijn gevallen van ICANS gemeld bij patiënten die linvoseltamab kregen (zie rubriek 4.8).

Klinische klachten en symptomen van ICANS zijn onder meer afasie, hersenoedeem, verwardheid, verminderd bewustzijn, desoriëntatie, encefalopathie en epileptische insulten.

Alle patiënten moeten tijdens de behandeling worden gecontroleerd op klachten en symptomen van ICANS.

Voor de eerste opstart-behandelingsdosis LYNOZYFIC moeten alle patiënten geïnstrueerd worden om na het einde van de infusie samen met een verzorger 24 uur in de buurt van het gekwalificeerde behandelingscentrum te blijven.

Voor de tweede opstart-behandelingsdosis en daaropvolgende doses moeten alle patiënten geïnstrueerd worden om na het einde van de infusie samen met een verzorger 24 uur in de buurt van het gekwalificeerde behandelingscentrum te blijven:

- voor de tweede opstart-behandelingsdosis LYNOZYFIC als de patiënt bij de eerste opstart-behandelingsdosis ICANS kreeg;
- voor een daaropvolgende dosis als de patiënt bij de eerdere dosis graad 2 ICANS kreeg.

Patiënten die op enig moment graad 3 ICANS krijgen, moeten na het krijgen van de volgende dosis gedurende 24 uur in het ziekenhuis worden opgenomen.

Bij het eerste teken van ICANS moet de patiënt onmiddellijk worden beoordeeld; ondersteunende therapie moet worden geboden en verdere behandeling moet worden overwogen volgens de huidige praktijkrichtlijnen. LYNOZYFIC moet worden onderbroken totdat ICANS is verdwenen en de volgende dosis moet worden aangepast of LYNOZYFIC moet permanent worden gestopt op basis van ernst (zie tabel 4). Patiënten moet worden geadviseerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen als er op enig moment klachten of symptomen van ICANS optreden.

Vanwege de kans op ICANS lopen patiënten die LYNOZYFIC krijgen risico op verwardheid en een verminderd bewustzijn. Instrueer patiënten om geen voertuig te besturen of zware of potentieel gevaarlijke machines te bedienen, gedurende 24 uur na voltooiing van elk van de opstart-behandelingsdoseringen en in het geval dat er neurologische symptomen ontstaan, tot de symptomen verdwijnen (zie rubriek 4.7).

Infecties

Ernstige, levensbedreigende of fatale infecties zijn gemeld bij patiënten die linvoseltamab kregen. Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) is ook opgetreden tijdens behandeling met LYNOZYFIC (zie rubriek 4.8).

De behandeling mag niet worden gestart bij patiënten met actieve infecties. Patiënten moeten vóór en tijdens de behandeling met LYNOZYFIC regelmatig worden gecontroleerd op klachten en symptomen van infectie en op de juiste wijze worden behandeld. Voor alle patiënten wordt profylactische behandeling aanbevolen volgens de plaatselijke richtlijnen van de instelling voor *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie (PJP) en herpes simplex- en herpes zoster-virussen. Profylactische antimicrobiële middelen en antivirale middelen, waaronder profylaxe tegen CMV, moeten worden toegediend volgens de lokale richtlijnen van de instelling. Vaccinatie voor seizoensgriep, COVID-19, *Haemophilus influenzae* en pneumokokken moet worden toegediend aan alle patiënten volgens de lokale richtlijnen van de instelling.

LYNOZYFIC moet worden onderbroken of permanente stopzetting van LYNOZYFIC moet worden overwogen op basis van de ernst van de infectie (zie tabel 5).

Hypogammaglobulinemie

Hypogammaglobulinemie is gemeld bij patiënten die linvoseltamab kregen (zie rubriek 4.8).

Ig-spiegels (immunoglobuline) moeten vóór en tijdens de behandeling worden bewaakt. Behandeling met subcutaan of i.v. Ig kan worden overwogen als IgG-waarden onder 400 mg/dl vallen en patiënten moeten worden behandeld volgens de plaatselijke richtlijnen van de instelling, met inbegrip van voorzorgsmaatregelen tegen infecties en antimicrobiële profylaxe.

Neutropenie

Neutropenie en febrile neutropenie zijn gemeld bij patiënten die linvoseltamab kregen (zie rubriek 4.8). Het volledige bloedbeeld moet bij de start van de behandeling en periodiek tijdens de behandeling worden gecontroleerd en ondersteunende zorg moet worden geboden volgens de plaatselijke richtlijnen. Patiënten met neutropenie moeten regelmatig op tekenen van infectie worden gecontroleerd. LYNOZYFIC moet worden onderbroken op basis van ernst (zie tabel 5).

Vaccins

De immuunrespons op vaccins kan verminderd zijn wanneer LYNOZYFIC wordt gebruikt.

De veiligheid van immunisatie met levende virale vaccins tijdens of na behandeling met LYNOZYFIC is niet onderzocht. Vaccinatie met levende virale vaccins mag alleen ten minste 4 weken voorafgaand aan de start van de behandeling of na immuunherstel na behandeling worden toegediend.

Patiëntenkaart

De voorschrijver moet de risico's van LYNOZYFIC-therapie met de patiënt bespreken. Patiënten moeten de patiëntenkaart krijgen en de instructie krijgen om deze te allen tijde bij zich te dragen en te laten zien aan al hun zorgverleners. De patiëntenkaart beschrijft de vaak voorkomende klachten en symptomen van CRS en ICANS, geeft instructies over wanneer een patiënt onmiddellijk medische hulp moet inroepen, geeft instructies voor bewaking en bevat de contactgegevens van de voorschrijvende arts.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat polysorbaat 80, wat allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met LYNOZYFIC.

Voorbijgaande verhoging van cytokinen kan CYP450-enzymactiviteiten onderdrukken. Het hoogste risico op geneesmiddelinteractie doet zich voor tijdens het opstartdoseringschema en de eerste volledige dosis van 200 mg bij patiënten die gelijktijdig CYP450-substraten krijgen. Bewaak op toxiciteit of concentraties van geneesmiddelen die CYP-substraten zijn, waarbij minimale veranderingen in concentratie kunnen leiden tot ernstige ongewenste reacties (bijv. cyclosporine, fenytoïne, sirolimus en warfarine).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

De zwangerschapsstatus van patiënten die zwanger kunnen worden moet worden gecontroleerd voordat de behandeling met LYNOZYFIC wordt gestart.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met LYNOZYFIC en gedurende ten minste 5 maanden na de laatste dosis.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van LYNOZYFIC bij zwangere vrouwen. Er zijn geen onderzoeken naar reproductie- of ontwikkelingstoxiciteit bij dieren uitgevoerd met linvoseltamab. Linvoseltamab veroorzaakt T-celactivatie en afgifte van cytokinen; immuunactivatie kan het behoud van de zwangerschap in gevaar brengen. Het is bekend dat humaan immunoglobuline G (IgG) de placenta passeert; daarom kan linvoseltamab mogelijk worden overgedragen van de zwangere vrouw op de zich ontwikkelende foetus. LYNOZYFIC wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Op basis van het werkingsmechanisme kan LYNOZYFIC bij toediening aan een zwangere patiënt foetale schade veroorzaken, waaronder B-cel- en plasmacel-lymfocytopenie.

Borstvoeding

Er is geen informatie over de aanwezigheid van linvoseltamab in moedermelk, de effecten op de zuigeling die borstvoeding krijgt of de effecten op de melkproductie. Het is bekend dat humaan IgG kan worden uitgescheiden in moedermelk. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met LYNOZYFIC en gedurende ten minste 5 maanden na de laatste dosis vanwege het mogelijke risico op ernstige ongewenste reacties bij kinderen die borstvoeding krijgen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van linvoseltamab op de vruchtbaarheid bij mensen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

LYNOZYFIC heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Vanwege de kans op ICANS lopen patiënten die LYNOZYFIC krijgen risico op verwardheid en een verminderd bewustzijn (zie rubriek 4.4). Patiënten moeten geïnstrueerd worden om af te zien van het besturen van voertuigen of het bedienen van zware of mogelijk gevaarlijke machines gedurende 24 uur na voltooiing van elk van de opstart-behandelingsdoseringsen en in het geval van het ontstaan van neurologische symptomen, totdat de symptomen verdwijnen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van veiligheidsprofiel

De meest voorkomende ongewenste reacties waren skeletspierstelselpijn (52%), 'cytokine release'-syndroom (46%), neutropenie (43%), hoesten (42%), diarree (39%), anemie (38%), vermoeidheid (36%), pneumonie (32%) en bovenste-luchtweginfectie (30%).

Ernstige ongewenste reacties traden op bij 75% van de patiënten die LYNOZYFIC kregen. De meest voorkomende ernstige ongewenste reacties waren 'cytokine release'-syndroom (27%), pneumonie (13%), COVID-19 (7%) en acuut nierletsel (5%).

Permanente stopzetting van LYNOZYFIC als gevolg van ongewenste reacties trad op bij 19% van de patiënten. De meest voorkomende ongewenste reacties die tot stopzetting leidden, waren COVID-19-pneumonie (1,7%), *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie (1,7%) en pseudomonas-sepsis (1,7%).

Lijst met ongewenste reacties in tabelvorm

De beschreven veiligheidspopulatie omvat 117 patiënten met gerecidiveerd of refractair multipel myeloom die LYNOZYFIC kregen in de aanbevolen opstartbehandelings- en volledige behandelingsdosis (zie rubriek 5.1). Tenzij anders vermeld zijn de frequenties van ongewenste reacties in tabel 8 gebaseerd op de frequenties van bijwerkingen door alle oorzaken die zijn vastgesteld bij 117 patiënten die zijn blootgesteld aan linvoseltamab gedurende een mediane duur van 53 weken (bereik 1, 167) in het klinisch onderzoek.

Ongewenste reacties die tijdens het klinisch onderzoek zijn waargenomen, staan hieronder vermeld volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequentie categorieën worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden ongewenste reacties weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 8: Bijwerkingen die optreden bij patiënten met multipel myeloom bij behandeling met LYNOZYFIC

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Ongewenste reactie	Frequentie categorieën (alle graden)	Elke graad (%)	Graad 3 of 4 (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Pneumonie ^a	Zeer vaak	32	21
	COVID-19	Zeer vaak	17	7
	Bovenste-luchtweginfectie ^b	Zeer vaak	30	2,6
	Urineweginfectie ^c	Zeer vaak	19	8
	Sepsis ^d	Vaak	8	3,4
	Cytomegalovirusinfectie ^e	Vaak	4,2	2,6
	Progressieve multifocale leuko-encefalopathie	Soms	0,9	0
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie	Zeer vaak	43	42
	Trombocytopenie	Zeer vaak	20	15
	Anemie	Zeer vaak	38	31
	Lymfopenie	Zeer vaak	12	11
	Febriele neutropenie	Vaak	7	7
Immuunsysteem aandoening	'Cytokine release'-syndroom	Zeer vaak	46	0,9
	Hypogammaglobulinemie	Zeer vaak	16	0,9
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Zeer vaak	15	0,9
	Hyperurikemie	Zeer vaak	10	1,7
	Hypofosfatemie	Zeer vaak	14	0,9
Psychische stoornissen	Insomnia	Zeer vaak	13	0
Zenuwstelselaandoeningen	Encefalopathie (excl. ICANS) ^f	Zeer vaak	16	3,4
	Skeletspierstelselpijn	Zeer vaak	52	3,4
	Pijn ^g	Zeer vaak	22	1,7
	Motorische disfunctie ^h	Zeer vaak	18	1,7

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Ongewenste reactie	Frequentiecategorieën (alle graden)	Elke graad (%)	Graad 3 of 4 (%)
	Hoofdpijn ⁱ	Zeer vaak	23	0,9
	ICANS ^j	Vaak	8	2,6
Bloedvataandoeningen	Hypertensie	Zeer vaak	10	4,3
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten	Zeer vaak	42	0
	Dyspneu	Zeer vaak	23	0,9
	Neusverstopping	Zeer vaak	18	0
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree	Zeer vaak	39	1,7
	Constipatie	Zeer vaak	18	0
	Nausea	Zeer vaak	23	0
	Braken	Zeer vaak	20	0
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash ^k	Zeer vaak	19	2,6
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Oedeem ^l	Zeer vaak	21	0,9
	Pyrexie	Zeer vaak	17	0
	Vermoeidheid ^m	Zeer vaak	36	0
	Koude rillingen	Zeer vaak	10	0
Onderzoeken	Bloedcreatinine verhoogd	Zeer vaak	12	0
	Gewicht verlaagd	Zeer vaak	10	0
	Transaminasen verhoogd	Vaak	9,4	2,6
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Infuusgerelateerde reacties ⁿ	Vaak	9	1,7
^a Pneumonie omvat atypische pneumonie, COVID-19-pneumonie, <i>Haemophilus</i> -infectie, griep, metapneumovirus-infectie, PJP, pneumonie, cytomegaloviruspneumonie, pneumonie door schimmels, influenzapneumonie en pneumonie viraal. ^b Bovenste-luchtweginfectie omvat acute sinusitis, bronchitis, nasofaryngitis, faryngitis, luchtweginfectie, rhinitis, rhinovirusinfectie, sinobronchitis, sinusitis, bovenste-luchtweginfectie en virale bovensteluchtweginfectie. ^c Urineweginfectie omvat cystitis, <i>Escherichia</i> -urineweginfectie, <i>Klebsiella</i> -urineweginfectie, urineweginfectie, urineweginfectie bacterieel en enterokokkenurineweginfectie en urineweginfectie door stafylokokken. ^d Sepsis omvat sepsis, septische shock, <i>Pseudomonas</i> -sepsis, streptokokkensepsis, <i>Escherichia</i> -sepsis en <i>Haemophilus</i> -sepsis. ^e CMV-infectie omvat cytomegalovirus-infectie-reactivatie, cytomegalovirusinfectie en cytomegalovirus-viremie en sluit cytomegaloviruspneumonie uit. ^f Encefalopathie omvat agitatie, amnesie, afasie, cognitieve aandoening, verwarde toestand, delirium, verminderd bewustzijn, encefalopathie, geheugenstoornis, psychische toestandsveranderingen, stemmingsverandering, somnolentie, toxische encefalopathie en sluit ICANS uit. ^g Pijn omvat oorpijn, flankpijn, liespijn, orofaryngeale pijn, pijn en tandpijn. ^h Motorische disfunctie omvat dysartrie, dysfonie, loopstoornis, spierspasme, spierzwakte en tremor. ⁱ Hoofdpijn omvat hoofdpijn en migraine.				

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Ongewenste reactie	Frequentiecategorieën (alle graden)	Elke graad (%)	Graad 3 of 4 (%)
j	ICANS is gebaseerd op beoordeeld ICANS dat werd gemeld met de termen ICANS, verminderd bewustzijn, encefalopathie en toxische encefalopathie.			
k	Rash omvat acneïforme dermatitis, contactdermatitis, geneesmiddelen-eruptie, erytheem, rash, rash erythemateus, rash maculo-papulair, rash pruritus en stagnatie-eczeem.			
l	Oedeem omvat gezichtsoedeem, lipooedeem, gelokaliseerd oedeem, oedeem en oedeem perifeer.			
m	Vermoeidheid omvat vermoeidheid, lethargie en malaise.			
n	Infuusgerelateerde reacties met betrekking tot IVIG-toediening zijn niet opgenomen.			

Beschrijving van geselecteerde ongewenste reacties

'Cytokine release'-syndroom

CRS trad op bij 46% van de patiënten die LYNOZYFIC kregen in de aanbevolen dosis, met CRS van graad 1 bij 35% van de patiënten, graad 2 bij 10% en graad 3 bij 0,9%. Achtendertig procent van alle patiënten had CRS na opstart-behandelingsdosis 1; 8% van alle patiënten had een eerste CRS-voorval na een volgende dosis. Zeventien procent van de patiënten die de opstart-behandelingsdosis 2 kregen, kreeg CRS na opstart-behandelingsdosis 2, 10% van de patiënten die de eerste volledige behandelingsdosis kregen, kreeg CRS na de eerste volledige behandelingsdosis en 3,6% van de patiënten die de tweede volledige behandelingsdosis kregen, kreeg CRS na de tweede volledige behandelingsdosis. Het geval van CRS van graad 3 werd gemeld na de eerste opstart-behandelingsdosis. Negen patiënten ondervonden CRS van graad 2 na ontvangst van ofwel opstart-behandelingsdosis 1 of opstart-behandelingsdosis 2, en drie patiënten ondervonden CRS van graad 2 bij een dosis na opstart-behandelingsdosis 2. Recidiverend CRS trad op bij 20% van de patiënten. CRS verdween bij alle patiënten en de mediane tijd tot het begin van CRS vanaf het einde van het infuus was 11 (bereik: -1,1 tot 184) uur na de meest recente dosis met een mediane duur van 16 (bereik: 1 tot 96) uur.

Klinische klachten en symptomen van CRS waren onder meer pyrexie, koude rillingen, hypoxie, tachycardie en hypotensie.

In het klinisch onderzoek kreeg 19% van de patiënten tocilizumab en kreeg 11% corticosteroïden voor de behandeling van CRS.

Infuusgerelateerde reacties

IRR kunnen klinisch niet te onderscheiden zijn van manifestaties van CRS. Bij de patiënten die werden behandeld met het aanbevolen opstartdoseringschema en geneesmiddelen vóór de behandeling, was het IRR-percentage 9%, waaronder 4,3% graad 2 IRR en 1,7% graad 3 IRR. Als een IRR wordt vermoed, moeten patiënten worden behandeld volgens de aanbevelingen in tabel 5.

Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS)

ICANS trad op bij 8% van de patiënten die LYNOZYFIC kregen met het aanbevolen doseringsschema, waaronder voorvallen van graad 3 bij 2,6% van de patiënten. De meeste patiënten ondervonden ICANS na een opstart-behandelingsdosis 1 (5%). 1,8% van de patiënten ondervond initiële ICANS na opstart-behandelingsdosis 2 en bij 0,9% van de patiënten ontstond het eerste optreden van ICANS na een daaropvolgende volledige behandelingsdosis LYNOZYFIC. Terugkerend ICANS trad op bij 0,9% van de patiënten. ICANS verdween bij alle patiënten behalve bij één, die de toestemming voor follow-up introk. De mediane tijd tot aanvang van ICANS was 1 (bereik: 1 tot 4) dag na de meest recente dosis met een mediane duur van 2 (bereik: 1 tot 11) dagen. Het begin van ICANS kan gelijktijdig optreden met CRS, na het verdwijnen van CRS, of in afwezigheid van CRS. Alle gevallen van ICANS traden op bij patiënten gelijktijdig met of na verdwijnen van CRS of IRR.

Infecties

Ernstige infecties traden op bij 43% van de patiënten die LYNOZYFIC kregen in de aanbevolen dosis, met infecties van graad 3 of 4 optredend bij 36%. Infecties die fataal waren binnen 30 dagen na de

laatste dosis traden op bij 4% van de patiënten. Ernstige opportunistische infecties traden op bij 6% van de patiënten. Twee gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) traden op bij patiënten die LYNOZYFIC kregen; beide gevallen leidden tot de dood.

Neutropenie

Neutropenie (inclusief een verlaagd aantal neutrofielen) trad op bij 43% van de patiënten die LYNOZYFIC kregen in de aanbevolen dosis in het klinisch onderzoek, waaronder 42% voorvallen van graad 3-4. De mediane tijd tot aanvang van neutropenie was 73 dagen (bereik: 0 tot 421 dagen). Vierenzeventig procent van de patiënten die neutropenie hadden, kreeg behandeling met G-CSF. Febriele neutropenie trad op bij 8% van de patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het [nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In geval van overdosering moeten patiënten nauwlettend worden bewaakt op klachten of symptomen van ongewenste reacties en moet passende behandeling van de symptomen worden ingezet.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, Monoklonale antilichamen en antilichaam-geneesmiddelconjugaten, ATC-code: [nog niet toegewezen](#)

Werkingsmechanisme

Linvoseltamab is een humaan, bispecifiek antilichaam op basis van IgG4 dat zich bindt aan cluster van differentiatie 3 (CD3), een T-celantigeen geassocieerd met het T-celreceptorcomplex, en B-celrijpingsantigeen (BCMA), dat tot expressie wordt gebracht op het oppervlak van maligne cellen van de B-celijn van multipel myeloom, evenals B-cellen in het late stadium en plasmacellen. Gelijktijdig aanspreken van beide armen van linvoseltamab resulteert in de vorming van een synaps tussen de T-cel en de BCMA-expressiecel, wat resulteert in T-celactivatie en het genereren van een polyklonale cytotoxische T-celrespons, wat resulteert in omgeleide lyse van de doelcellen, waaronder maligne cellen van de B-celijn van multipel myeloom. Dit effect treedt op zonder rekening te houden met T-celreceptorspecificiteit of afhankelijk te zijn van belangrijke MHC-moleculen (MHC) van klasse I op het oppervlak van antigeen-presenterende cellen.

Farmacodynamische effecten

Voorbijgaande verhoging van circulerende cytokinen (IL-2, IL-6 en IFN- γ) werd voornamelijk waargenomen tijdens het opstartdosisregime en de eerste volledige dosis van 200 mg. De hoogste verhoging van cytokinen werd over het algemeen waargenomen 4 uur na elk infuus en keerde over het algemeen terug naar de baseline voorafgaand aan de volgende dosis. Beperkte afgifte van cytokinen werd waargenomen na daaropvolgende doses (zie rubriek 4.4).

Immunogeniciteit

Tijdens de behandeling in LINKER-MM1 (beoordeeld gedurende 30 maanden) bedroeg de totale incidentie van tijdens de behandeling optredende anti-livoseltamab-antilichamen 1,0% (2/192) bij patiënten die werden behandeld met livoseltamab. Er werd geen bewijs waargenomen van impact van antilichamen tegen het geneesmiddel op de farmacokinetiek of veiligheid; de gegevens zijn echter nog steeds beperkt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van livoseltamab werd beoordeeld bij patiënten met gerecidiveerd of refractair multipel myeloom in een open-label, multicentrisch, fase 1/2-onderzoek met meerdere cohorten: onderzoek LINKER-MM1. Het onderzoek had betrekking op patiënten die ten minste 3 eerdere behandelingen hadden ontvangen, waaronder een proteasoomremmer (proteasome inhibitor, PI), een immunomodulerend middel (immunomodulatory agent, IMiD) en een anti-CD38-antilichaam.

Het onderzoek sloot patiënten uit met bekende hersenlaesies bij multipel myeloom of meningeale betrokkenheid, voorgeschiedenis van een neurodegeneratieve aandoening, een bewegingsstoornis van het CZS, voorgeschiedenis van een insult in de 12 maanden voorafgaand aan inschrijving in het onderzoek, elke infectie die ziekenhuisopname of i.v. anti-infectiemiddelen vereiste in de 2 weken vóór de eerste toediening van het onderzoeksmiddel; ongecontroleerde infectie met hiv of HBV, een voorgeschiedenis van een allogene stamceltransplantatie op enig moment, of autologe stamceltransplantatie in de 12 weken vóór de start van de onderzoeksbehandeling, plasmacelleukemie, primaire systemische lichtketenamyloidose, macroglobulinemie van Waldenström, POEMS-syndroom, en patiënten met een Eastern Cooperative Oncology Group performance score (ECOG PS) ≥ 2 . Patiënten behandeld met eerdere BCMA-gerichte bispecifieke antilichamen, bispecifieke T-cel-intensieve behandelingen en BCMA CAR T-cellen werden uitgesloten. Patiënten mochten een BCMA antilichaam-geneesmiddelconjugaat toegediend hebben gekregen.

Alle patiënten in zowel het fase 1- als het fase 2-gedeelte van het onderzoek kregen een enkelvoudige opstart-behandelingsdosis van 5 mg tijdens week 1 en 25 mg tijdens week 2 van LYNOZYFIC via i.v.-infuus. Na de opstartdosing kregen patiënten wekelijks 200 mg LYNOZYFIC gedurende 14 weken in het fase 1-gedeelte van het onderzoek en 12 weken in het fase 2-gedeelte van het onderzoek. Patiënten kregen daarna om de week 200 mg. Na ten minste 24 weken kregen de fase 2-patiënten die een VGPR of hoger bereikten elke 4 weken 200 mg LYNOZYFIC. Patiënten werden behandeld tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Patiënten in het onderzoek konden tocilizumab en corticosteroïden krijgen voor de behandeling van CRS.

De werkzaamheidspopulatie omvatte 12 patiënten uit het fase 1- en 105 patiënten uit het fase 2-gedeelte van het onderzoek die de aanbevolen dosis LYNOZYFIC kregen.

De mediane leeftijd was 70 (bereik: 37 tot 91) jaar, waarbij 26% van de patiënten 75 jaar of ouder was; 55% was man en 45% was vrouw; 71% was blank, 17% was zwart of Afro-Amerikaans en 9% was Aziatisch.

Het International Staging System (ISS) voor multipel myeloom bij toetreding tot het onderzoek was stadium I bij 42%, stadium II bij 35% en stadium III bij 18%. Bij 39% van de patiënten waren cytogenetische afwijkingen met hoog risico aanwezig (aanwezigheid van del(17p), t(4;14) en t(14;16)). Zestien procent van de patiënten had extramedullaire plasmacytomen en 21% had paramedullaire plasmacytomen. Twintig procent van de patiënten had een beenmergplasmacelpercentage van $\geq 60\%$.

Het mediane aantal eerdere behandelingslijnen was 5 (bereik: 2 tot 16); 97% van de patiënten kreeg ten minste 3 eerdere behandelingslijnen. Zesenzestig procent van de patiënten kreeg eerder een stamceltransplantatie. Alle patiënten kregen eerdere behandeling met een proteasoomremmer, een immunomodulerend middel en een anti-CD38 monoklonaal antilichaam. Tweeëntachtig procent van de patiënten was drievoudig refractair (refractair voor een proteasoomremmer, een immunomodulerend middel en een anti-CD38 monoklonaal antilichaam). Negen procent van de patiënten werd eerder behandeld met een BCMA antilichaam-geneesmiddelconjugaat. Vijfentachtig procent van de patiënten was refractair voor de laatste behandelingslijn.

De werkzaamheid werd beoordeeld op basis van objectieve responsratio (objective response rate, ORR) zoals bepaald door een geblindeerde onafhankelijke beoordelingscommissie (independent review committee, IRC), zoals gemeten aan de hand van de criteria van de internationale myeloomwerkgroep (IMWG). Secundaire eindpunten omvatten de duur van de respons (duration of response, DOR) en het percentage negatieve status voor minimale residuele ziekte (minimal residual disease, MRD). Gegevens worden weergegeven in tabel 9. De mediaan (het bereik) van de follow-up vanaf de initiële dosis voor responders bedroeg 16 (2,5, 38) maanden.

In het fase 2-gedeelte van het onderzoek was 97% van de responders die behandeld werden na ten minste 12 maanden overgegaan op 4-wekelijks dosering.

De mediane tijd tot volledige respons (complete response, CR) of beter bedroeg 8 maanden (bereik: 2 tot 14 maanden).

Tabel 9: Werkzaamheidsresultaten voor LINKER-MM1

Werkzaamheidseindpunten	LYNOZYFIC N = 117
Objectief responspercentage (objective response rate, ORR) % (n) (95%-BI)	71% (83) (62, 79)
Volledige respons (CR) of beter, % (n) (95%-BI)	50% (58) (40, 59)
Strikte volledige respons (stringent complete response, sCR), % (n)	44% (52)
Volledige respons (CR), % (n)	5% (6)
Zeer goede gedeeltelijke respons (very good partial response, VGPR), % (n)	14% (16)
Gedeeltelijke respons (partial response, PR), % (n)	8% (9)
Duur van de respons (DOR)^a	N = 83
Mediaan, maanden (95%-BI)	29 (19, NI)
Tijd tot eerste respons (maanden)	N = 83
Mediaan, maanden (bereik)	0,95 (0,5; 6)
MRD-negativiteitspercentage bij patiënten die CR of sCR bereiken, % (n) [N = 58]^b (95%-BI)	41% (24) (29, 55)
^a DOR werd gedefinieerd als de tijd vanaf het eerste optreden van een gedocumenteerde PR of CR tot de patiënt een voorval ondervond (gedocumenteerde ziekteprogressie of overlijden door welke oorzaak ook, afhankelijk van wat zich het eerst voordeed). ^b MRD-negativiteit werd gedefinieerd als het percentage patiënten in CR of sCR dat een MRD-negatieve testuitslag had. MRD-negativiteit werd beoordeeld met behulp van een next-generation sequencing assay (ClonoSEQ) op basis van een drempel van 10 ⁻⁵ of de Euroflow assay met gebruik van een drempel van 10 ⁻⁵ . BI = betrouwbaarheidsinterval; MRD = minimal residual disease, minimaal residuele ziekte; NI = niet inschatbaar	

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met LYNOSYFIC in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van multipel myeloom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van linvoseltamab werd gekarakteriseerd bij patiënten met recidiverend of refractair multipel myeloom over een dosisbereik van 1 mg tot 800 mg na intraveneuze infusie. De C_{max} , C_{trough} en $AUC\tau$ van linvoseltamab aan het einde van wekelijkse, tweewekelijkse doseringsschema's en bij steady-state op 4-wekelijkse doseringsschema's worden weergegeven op het dosisniveau van 200 mg in tabel 10.

Tabel 10: Geometrisch gemiddelde (VC%) van modelgebaseerde blootstellingsparameters van aanbevolen dosis voor linvoseltamab

Doseringsperiode	C_{max} (mg/l)	C_{dal} (mg/l)	$AUC\tau^a$ (mg*dag/l)
Einde van wekelijkse dosis van 200 mg (week 14)	124 (50,4)	61,8 (123)	592 (74,6)
Einde van dosis van 200 mg tweewekelijks (week 24)	97,9 (52,7)	30,2 (213)	727 (95,3)
Einde van dosis 200 mg 4-wekelijks (week 48)	64,8 (45,1)	6,3 (362)	574 (84,6)
^a $AUC\tau$ voor het gespecificeerde doseringsinterval.			

Distributie

Op basis van het populatiefarmacokinetische model bedraagt het geschatte geometrische gemiddelde (VC%) van het verdelingsvolume bij steady-state (V_{dss}) van linvoseltamab 7,05 l (33,6%).

Biotransformatie

Linvoseltamab wordt naar verwachting via katabole routes gemetaboliseerd tot kleine peptiden.

Eliminatie

De eliminatie van linvoseltamab wordt gemedieerd door twee parallelle processen, een lineair, niet-verzadigbaar katabool proces en een niet-lineaire, verzadigbare doelgemedieerde route.

Op basis van het populatiefarmacokinetische model wordt de tijd tot het bereiken van ondergrens van kwantificering (LLOQ) (0,078 mg/l) na de laatste dosis van 200 mg per week, tweewekelijks en 4-wekelijks weergegeven in tabel 11.

Tabel 11: Eliminatie van de aanbevolen dosis voor linvoseltamab

Doseringsperiode	Tijd tot bereiken van LLOQ (0,078 mg/l) ^a (weken)
200 mg wekelijks	20,1 [5,86; 40,3]
200 mg tweewekelijks	18,9 [5,43; 40,3]
200 mg 4-wekelijks	15,6 [5,15; 36,4]
^a Waarden zijn mediaan [5e en 95e percentiel]	

Speciale populaties

De resultaten van populatiefarmacokinetische analyses duiden niet op klinisch relevante verschillen in blootstelling (zoals C_{trough} , AUC τ) aan linvoseltamab op basis van leeftijd (37 tot 91 jaar; N = 282), geslacht en ras [blank (N = 205), Aziatisch (N = 18) of zwart (N = 44)].

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen formele onderzoeken naar linvoseltamab uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

De resultaten van populatiefarmacokinetische analyses wijzen niet op klinisch relevante verschillen in blootstelling aan linvoseltamab tussen patiënten met een normale nierfunctie (N = 78; CrCL ≥ 90 ml/min) en met een lichte (N = 116; CrCL ≥ 60 tot < 90 ml/min), matige (N = 76; CrCL ≥ 30 tot < 60 ml/min) of ernstige (N = 11; CrCL ≥ 15 tot < 30 ml/min) nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen formele onderzoeken naar linvoseltamab uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

De resultaten van populatiefarmacokinetische analyses wijzen niet op klinisch relevante verschillen in blootstelling aan linvoseltamab tussen patiënten met een normale (N = 255) of met een licht beperkte leverfunctie (N = 27; totaal bilirubine $> \text{ULN}$ tot $1,5 \times \text{ULN}$ of ASAT $> \text{ULN}$). De effecten van een matige (totale bilirubine $> 1,5$ tot $3 \times \text{ULN}$, elke ASAT) of ernstige (totale bilirubine > 3 tot $10 \times \text{ULN}$, elke ASAT) leverfunctiestoornis op de PK van linvoseltamab zijn onbekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen carcinogeniciteits- of genotoxiciteitsonderzoeken uitgevoerd met linvoseltamab.

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd om de mogelijke effecten van linvoseltamab op de vruchtbaarheid te beoordelen.

Er zijn geen onderzoeken naar ontwikkelingstoxiciteit bij dieren uitgevoerd met linvoseltamab. Het is bekend dat humaan IgG de placenta passeert; daarom kan linvoseltamab van de moeder worden overgedragen op de zich ontwikkelende foetus. Op basis van het werkingsmechanisme kan linvoseltamab foetale B-cel- en plasmacel-lymfocytopenie veroorzaken die schadelijk kan zijn voor de foetus en voorbijgaand CRS, dat schadelijk kan zijn voor het behoud van de zwangerschap.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Histidine
 Histidinehydrochloridemonohydraat
 Sucrose
 Polysorbaat 80
 Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

18 maanden

Oplossing voor infusie

Dien de verdunde oplossing na bereiding onmiddellijk toe. Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is als volgt aangetoond voor de verdunde oplossing voor infusie:

- tot 8 uur bij kamertemperatuur (20 tot 25 °C) vanaf de bereiding tot het begin van de infusie;
- tot 48 uur gekoeld bij 2 tot 8 °C vanaf de bereiding tot het begin van de infusie.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bij het gebruik gehanteerde bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn deze gewoonlijk niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Bescherm de oplossing voor infusie tegen licht tijdens bewaring.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 mg concentraat voor oplossing voor infusie

2,5 ml concentraat in een doorzichtige glazen injectieflacon van type 1 van 5 ml met een grijze chloorbutyl stop met coating en een aluminium afsluitdop van 20 mm en een wit flip-off deksel.

Verpakking met één injectieflacon.

200 mg concentraat voor oplossing voor infusie

10 ml concentraat in een doorzichtige glazen injectieflacon van type 1 van 20 ml met een grijze chloorbutyl stop met coating en een aluminium afsluitdop van 20 mm en een blauw flip-off deksel.

Verpakking met één injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor verdunning

Gebruik een aseptische techniek om LYNOZYFIC te bereiden. Elke injectieflacon is uitsluitend bedoeld voor één dosis. Gooi al het ongebruikte geneesmiddel dat in de injectieflacon achterblijft weg.

De injectieflacon niet schudden.

Inspecteer vóór toediening visueel op deeltjes en verkleuring. LYNOZYFIC is een heldere tot licht melkachtige, kleurloze tot lichtgele vloeistof die praktisch vrij is van zichtbare deeltjes. Gooi de injectieflacon weg als de oplossing troebel of verkleurd is of deeltjes bevat.

Zuig de gewenste dosis op uit de injectieflacon met LYNOZYFIC op basis van tabel 12 en breng deze over in een intraveneuze infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. LYNOZYFIC is compatibel met infuuszakken van polyvinylchloride (PVC), niet-di-ethylhexylftalaat (non-DEHP), polyolefine (PO) of ethylvinylacetaat (EVA). Meng de verdunde oplossing door de zak voorzichtig om te keren. De oplossing niet schudden.

Tabel 12: LYNOZYFIC volumes voor toevoeging aan infuuszak

Dosis LYNOZYFIC (mg)	Hoeveelheid LYNOZYFIC per injectieflacon (mg)	Concentratie van injectieflacon (mg/ml)	Aantal benodigd de injectieflacons	Totaal volume LYNOZYFIC om de dosis te bereiden (ml)	Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) injectie, USP infuuszak (PVC of PO) volume (ml)
5	5	2	1	2,5	50 of 100
25	5	2	5	12,5	50 of 100
200	200	20	1	10	50 of 100
Aangepaste dosis vanwege bijwerking ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a Raadpleeg tabel 3, 4 en 5 voor instructies over wanneer de aangepaste dosis moet worden gebruikt.					

Voor de bewaarcondities van de oplossing voor infusie, zie rubriek 6.3.

Nadat LYNOZYFIC is verdund volgens de instructies, dient u het als volgt toe:

- Sluit de bereide i.v. infuuszak met de definitieve LYNOZYFIC-oplossing aan op een i.v. slang van PVC, polyethyleen (PE)-gevoerd PVC of polyurethaan (PU). Het wordt aanbevolen om een filter van 0,2 micrometer tot 5 micrometer van polyethersulfon (PES) te gebruiken.
- Vul met LYNOZYFIC tot aan het einde van de infuusslang.
- Meng LYNOZYFIC niet met andere geneesmiddelen en dien geen andere geneesmiddelen tegelijk toe via dezelfde intraveneuze lijn.
- Na voltooiing van de LYNOZYFIC-infusie spoelt u de infuuslijn met voldoende volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om ervoor te zorgen dat de gehele inhoud van de infuuszak wordt toegediend.
- De totale infuustijd moet het spoelen van de infuuslijn omvatten.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCHE WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA
TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE
VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCHE WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Regeneron Pharmaceuticals Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144, VS
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Ierland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Richtsnoer (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder draagt er zorg voor dat in elke lidstaat waar LYNOZYFIC in de handel wordt gebracht, alle patiënten/verzorger die naar verwachting LYNOZYFIC zullen gebruiken, toegang hebben tot de patiëntenkaart waarop de risico's 'cytokine release'-syndroom (CRS) en immuun-effector celgeassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS) worden uitgelegd. Op de patiëntenkaart staat ook een waarschuwingsboodschap voor zorgverleners die de patiënt behandelen dat de patiënt LYNOZYFIC krijgt, wat CRS of ICANS kan veroorzaken.

De patiëntenkaart bevat de volgende kernboodschappen:

- een beschrijving van de belangrijkste klachten en symptomen van CRS en ICANS
- een beschrijving van wanneer dringend hulp van een zorgaanbieder of spoedeisende hulp moet worden ingeroepen als zich klachten en symptomen van CRS of ICANS voordoen
- een herinnering dat voor de eerste opstartdosis LYNOZYFIC van de behandeling alle patiënten de instructie moeten krijgen om met een verzorger 24 uur na het einde van de infusie in de buurt van het gekwalificeerde behandelingscentrum te blijven
- een herinnering voor de tweede opstartdosis LYNOZYFIC van de behandeling en elke volgende dosis dat de behandelend arts de patiënt zal laten weten of het voor de patiënt nodig wordt geacht om met een verzorger in de buurt van het gekwalificeerde behandelingscentrum te blijven gedurende 24 uur na het einde van de infusie
- de contactgegevens van de voorschrijvende arts

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a(4) van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de duur van de respons en de veiligheid op lange termijn te karakteriseren bij proefpersonen met multipel myeloom die ten minste 3 eerdere behandelingen hebben gekregen, waaronder een proteasoomremmer, een immunomodulerend middel en een anti-CD38-antilichaam, dient de vergunninghouder het definitieve onderzoeksrapport in van R5458-ONC-1826, een fase 1/2, open-label, voor het eerst bij mensen uitgevoerd onderzoek van linvoseltamab als monotherapie bij deelnemers met RRMM.	Januari 2027

Beschrijving	Uiterste datum
Om de werkzaamheid en veiligheid te bevestigen van linvoseltamab, geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom die ten minste 3 eerdere behandelingen hebben gekregen, waaronder een proteasoomremmer, een immunomodulerend middel, en een anti-CD38 monoklonaal antilichaam, en ziekteprogressie hebben vertoond bij de laatste behandeling, dient de vergunninghouder de resultaten van onderzoek R5458-ONC-2245 in, een open-label fase 3 gerandomiseerd, actief gecontroleerd onderzoek, opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van monotherapie met linvoseltamab te beoordelen ten opzichte van elotuzumab, pomalidomide en dexamethason (EPd) bij deelnemers met RRMM die 1 tot 4 eerdere behandelingslijnen hebben gekregen, waaronder een proteasoomremmer en lenalidomide.	Juni 2027

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LYNOZYFIC 5 mg concentraat voor oplossing voor infusie
linvoseltamab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 5 mg linvoseltamab in 2,5 ml met een concentratie van 2 mg/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, sucrose, polysorbaat 80, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
5 mg/2,5 ml
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor één dosis
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus infuus na verdunning
De injectieflacon niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1917/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

LYNOZYFIC 5 mg concentraat voor oplossing voor infusie
linvoseltamab
i.v. na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 mg/2,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

LYNOZYFIC 200 mg concentraat voor oplossing voor infusie
linvoseltamab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 200 mg linvoseltamab in 10 ml met een concentratie van 20 mg/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, sucrose, polysorbaat 80, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
200 mg/10 ml
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor één dosis
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus infuus na verdunning
De injectieflacon niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1917/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

LYNOZYFIC 200 mg concentraat voor oplossing voor infusie
linvoseltamab
i.v. na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

200 mg/10 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: Informatie voor de patiënt

LYNOZYFIC 5 mg concentraat voor oplossing voor infusie LYNOZYFIC 200 mg concentraat voor oplossing voor infusie linvoseltamab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is LYNOZYFIC en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is LYNOZYFIC en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

LYNOZYFIC is een kankergeneesmiddel dat de werkzame stof linvoseltamab bevat.

Linvoseltamab wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van een type kanker van het beenmerg dat multipel myeloom wordt genoemd. Linvoseltamab wordt als apart middel gebruikt bij patiënten die tenminste 3 eerdere behandelingen voor hun kanker hebben gehad. Ze hebben behandelingen gehad zoals een immunomodulerend middel, een proteasoomremmer en een anti-CD38-antilichaam en de kanker is bij hen erger geworden sinds het krijgen van de laatste behandeling.

De werkzame stof in dit middel, linvoseltamab, is een bispecifiek monoklonaal antilichaam. Het is een soort eiwit dat is ontworpen om 2 doelen in het lichaam te herkennen en zich eraan te hechten: het B-celmatuurantigeen (BCMA) op het oppervlak van kankercellen van het multipel myeloom en CD3 op het oppervlak van T-cellen (cellen in het immuunsysteem). Door zich te hechten aan deze doeleiwitten brengt linvoseltamab de kankercellen en T-cellen bij elkaar. Dit zorgt ervoor dat de T-cellen de kankercellen van het multipel myeloom doden.

2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als u niet zeker weet of u allergisch bent, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt als:

- u in de afgelopen 12 maanden een epileptische aanval heeft gehad; dit middel kan neurologische bijwerkingen veroorzaken.

Tests en controles

Voordat u dit middel krijgt:

- Uw arts controleert uw bloed op tekenen van infectie. Heeft u een infectie? Dan wordt deze behandeld voordat u begint met dit middel.
- Uw arts controleert ook of u zwanger bent of borstvoeding geeft (zie het gedeelte 'Zwangerschap en borstvoeding' in rubriek 2).

Tijdens de behandeling met dit middel

controleert uw arts u op bijwerkingen. Uw arts controleert regelmatig uw bloedbeeld, omdat het aantal bloedcellen en andere onderdelen in het bloed kan dalen.

Let op ernstige bijwerkingen

- Behandeling met dit middel kan 'cytokine release'-syndroom (CRS) veroorzaken. CRS is een immuunreactie die ernstig of levensbedreigend kan zijn. Roep direct medische hulp in als u klachten van CRS krijgt. U kunt last krijgen van: koorts, koude rillingen, moeilijk ademen, snelle hartslag of duizelig zijn of een licht gevoel in uw hoofd.
- Behandeling met dit middel kan een ernstige immuunreactie veroorzaken die immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS) heet. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u symptomen van ICANS krijgt, waaronder moeite met praten, schrijven of dingen begrijpen, zich verward voelen of minder alert of bewust zijn, zich gedesoriënteerd voelen of epileptische aanvallen.

Vanwege de kans op het ontstaan van ICANS bij gebruik van dit middel mag u niet autorijden en geen zware machines bedienen tijdens de 24 uur na behandeling met de eerste en tweede dosis of als u zich moe voelt, duizelig voelt of verward voelt terwijl u behandeld wordt met dit middel.

- Behandeling met dit middel kan ernstige, levensbedreigende of dodelijke infecties veroorzaken, waaronder een zeldzame, maar ernstige herseninfectie die progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) heet. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u symptomen van een infectie krijgt, zoals koorts, koude rillingen, beven, moe zijn, hoesten, kortademigheid, snelle ademhaling, snelle polsslag, onhandig zijn, zwakte, moeite met lopen, veranderingen in hoe goed u kunt zien of moeite met praten of denken.
- Behandeling met dit middel kan hypogammaglobulinemie veroorzaken, een ziekte waarbij het lichaam niet genoeg immunoglobulinen (ook antilichamen genaamd) maakt. Antilichamen zijn belangrijk bij het bestrijden van infecties.
- Behandeling met dit middel kan neutropenie (weinig neutrofielen in het bloed, een type witte bloedcel) veroorzaken. Dit kan uw risico op infectie verhogen, en febriele neutropenie (laag aantal neutrofielen, met koorts) veroorzaken.

Vertel het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk als u tijdens de behandeling met dit middel een van de hierboven vermelde bijwerkingen krijgt – zie 'Ernstige bijwerkingen' in rubriek 4 voor meer informatie. U krijgt ook een patiëntenkaart met informatie over de bijwerkingen CRS en ICANS die kunnen optreden met dit middel en hoe die kunnen worden herkend. U moet uw patiëntenkaart altijd bij zich dragen en deze laten zien aan elke zorgverlener die een behandeling bij u uitvoert.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit middel niet aan kinderen of jongeren tot 18 jaar. Dit is omdat het niet is onderzocht in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast LYNOZYFIC nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen en kruidengeneesmiddelen.

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt als u kortgeleden een vaccinatie (inenting) heeft gehad of een vaccinatie gaat krijgen.

U mag levende vaccins krijgen in de periode langer dan 4 weken vóór uw eerste dosis en in de maanden nadat de behandeling met dit middel is gestopt. Uw arts zal controleren of u na stopzetting van behandeling een inenting met een levend vaccin mag krijgen.

Zwangerschap en borstvoeding

Het is niet bekend of dit middel invloed heeft op een ongeboren baby of in de moedermelk terechtkomt. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Vertel dat dan aan uw arts of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt. Uw arts kan ook een zwangerschapstest uitvoeren voordat hij/zij u dit middel geeft.

Anticonceptie (middel dat zorgt dat u of uw partner niet zwanger wordt)

Kunt u zwanger worden? Dan moet u goed werkende anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en tijdens ten minste 5 maanden na het stoppen van de behandeling met dit middel.

Zwangerschap

Dit middel wordt niet geadviseerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken. Dit middel kan schadelijk zijn voor de ongeboren baby als het tijdens de zwangerschap wordt gebruikt. Als u zwanger wordt terwijl u met dit geneesmiddel wordt behandeld, moet u dit onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige vertellen.

Borstvoeding

U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling en gedurende ten minste 5 maanden na uw laatste behandeling met dit middel. Het is niet bekend of dit middel in de moedermelk terechtkomt en van invloed kan zijn op de baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van gereedschap of machines

Dit middel heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines. Rijd geen auto, gebruik geen gereedschap, bedien geen zware machines en doe geen dingen die een gevaar voor uzelf kunnen vormen:

- gedurende 24 uur na uw eerste en tweede dosis van dit middel, of
- als u op enig moment tijdens de behandeling met dit middel nieuwe symptomen krijgt, zoals duizelig zijn of verward zijn (zie “Mogelijke bijwerkingen” in rubriek 2), of
- als uw arts zegt dat u dit niet moet doen.

LYNOZYFIC bevat polysorbaat 80

De injectieflacon van 5 mg linvoseltamab bevat 2,5 mg polysorbaat 80 in elke injectieflacon van 2,5 ml. Dit komt overeen met 1 mg/ml.

De injectieflacon van 200 mg linvoseltamab bevat 10 mg polysorbaat 80 in elke injectieflacon van 10 ml. Dit komt overeen met 1 mg/ml.

Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Vertel het uw arts als u weet dat u een allergie heeft.

3. Hoe krijgt u dit middel?

LYNOZYFIC wordt aan u gegeven onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van multipel myeloom. Volg het behandelingsschema dat u door uw arts is uitgelegd. Neem contact op met uw arts als u het niet zeker weet.

Wanneer wordt dit middel gegeven?

Voordat u volledige behandelingsdoses krijgt, wordt dit middel eerst in lagere doses gegeven. Deze doses heten opstart-behandelingsdoses.

- Op dag 1 van week 1 krijgt u de eerste opstart-behandelingsdosis van 5 mg
- Op dag 1 van week 2 krijgt u de tweede opstart-behandelingsdosis van 25 mg
- Op dag 1 van week 3 krijgt u de eerste volledige behandelingsdosis van 200 mg

Daarna krijgt u volledige behandelingsdoses van 200 mg:

- eenmaal per week voor 10 doses (week 4 tot week 13)
- en daarna om de week (week 14 tot week 24)

Helpt dit middel na ten minste 17 behandelingsdoses nog steeds voor u? Dan zal uw arts beslissen of u volledige behandelingsdoses blijft krijgen:

- elke 2 weken
- elke 4 weken (als uw reactie op de behandeling heel goed is)

Uw arts kan uw behandeling voortzetten zolang u blijft reageren op dit middel of zolang de bijwerkingen niet te ernstig zijn. Uw arts kan uw dosis van dit middel aanpassen als u bepaalde bijwerkingen krijgt.

Hoe dit middel wordt gegeven en controle

Dit middel wordt toegediend in een ader, als een infuus (intraveneuze infusie). Uw arts past de tijd aan die nodig is voor het infuus, afhankelijk van hoe u op de behandeling reageert.

- Opstart-behandelingsdosis 1, opstart-behandelingsdosis 2 en de eerste volledige behandelingsdosis worden in de loop van 4 uur toegediend.
- U moet tijdens de toediening en gedurende 24 uur na het eerste infuus worden gecontroleerd op mogelijke bijwerkingen.
 - o Dit is om te controleren op eventuele klachten of verschijnselen van CRS, 'infuusgerelateerde reacties' (IRR) of ICANS (zie "Let op ernstige bijwerkingen" in rubriek 2).
- Heeft u na de eerste dosis CRS, ICANS of andere matige of ernstige bijwerkingen gehad? Dan moet u gedurende 24 uur na de tweede dosis worden bewaakt.
- U moet plannen om gedurende de bewakingsperiode van 24 uur met een verzorger dicht bij de locatie te blijven waar u uw behandeling heeft gekregen.
- Als u geen bijwerkingen heeft na de opstart-behandelingsdoses en de eerste volledige behandelingsdosis, kan uw arts het volgende infuus in de loop van 1 uur geven. Als u het verdraagt, kan uw arts uw andere infusen in de loop van 30 minuten toedienen.

Andere geneesmiddelen die worden gegeven vóór de behandeling met dit middel

U krijgt andere geneesmiddelen vóór elke van uw eerste 4 doses van dit middel. Deze helpen om de kans op bijwerkingen te verlagen, zoals 'cytokine release'-syndroom of infuusgerelateerde reacties. Dit kunnen geneesmiddelen zijn om het risico te verlagen op:

- een allergische reactie (antihistaminica)
- ontsteking (corticosteroiden)
- koorts (zoals paracetamol)

U kunt deze geneesmiddelen ook krijgen voor latere doses van dit middel. Dit hangt af van welke bijwerkingen u misschien krijgt.

U krijgt waarschijnlijk aanvullende geneesmiddelen om de kans op een infectie te verlagen en/of afhankelijk van bijwerkingen die u misschien heeft of uw medische voorgeschiedenis.

Heeft u te veel van dit middel gekregen?

Dit geneesmiddel wordt door uw arts of verpleegkundige toegediend en het is niet te verwachten dat u te veel krijgt. In het geval dat u te veel krijgt (een overdosis), controleert uw arts u op bijwerkingen.

Bent u uw afspraak voor dit middel vergeten?

Het is heel belangrijk om naar al uw afspraken te gaan. Mist u een afspraak? Maak dan zo snel mogelijk een nieuwe afspraak.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Als u stopt met het krijgen van dit middel

Stop niet met de behandeling met dit middel tenzij u dit met uw arts heeft besproken. Stoppen met uw behandeling kan uw ziekte erger maken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Roep direct medische hulp in als u een van de volgende ernstige bijwerkingen krijgt. Deze bijwerkingen kunnen hevig en in zeldzame gevallen fataal zijn als ze niet juist en op tijd worden behandeld.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- 'cytokine release'-syndroom (CRS), waaronder koorts, duizeligheid of licht gevoel in het hoofd, koude rillingen, moeilijk ademen of snelle hartslag
- longinfectie (pneumonie), met symptomen zoals hoesten, koorts, moeilijk ademen of pijn op de borst
- COVID-19, met symptomen zoals koorts, koude rillingen, hoesten, moeilijk ademen, keelpijn, moe zijn of nieuw optredend verlies van smaak of reuk
- urineweginfectie, met symptomen zoals koorts, koude rillingen, pijn of een branderig gevoel bij het plassen, verhoogde aandrang om te plassen of rugpijn
- weinig antilichamen ('immunoglobulinen') in het bloed (hypogammaglobulinemie), wat de kans op infecties vergroot
- lage niveaus van een type witte bloedcellen (neutropenie), waardoor u sneller infecties kunt krijgen – aangetoond in bloedtesten

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- infuusgerelateerde reacties (IRR), met mogelijk koorts, duizeligheid of licht gevoel in het hoofd, koude rillingen, moeilijk ademen of snelle hartslag
- tekenen van een ernstige immuunreactie die 'immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom' (ICANS) heet - enkele van de tekenen zijn:
 - o moeite met praten, schrijven of dingen begrijpen
 - o zich verward voelen of minder alert of bewust zijn
 - o zich gedesoriënteerd voelen
 - o epileptische aanvallen
- laag aantal van een type witte bloedcellen met koorts (febriele neutropenie)

- ernstige infectie in het hele lichaam. Zoals bloedvergiftiging (sepsis) en bacteriën in het bloed (bacteriëmie)
- CMV-infectie (kan ernstige bloed- en weefselinfecties veroorzaken)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). Mogelijke symptomen van PML zijn onhandig zijn, zwakte, moeite met lopen, veranderingen in hoe goed u kunt zien, geheugenverlies of moeite met spreken of denken.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de bovengenoemde ernstige bijwerkingen opmerkt.

Andere bijwerkingen

Andere bijwerkingen staan hieronder vermeld. Vertel het uw arts of verpleegkundige als u een van deze bijwerkingen krijgt.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- infectie van de neus, bijholten of keel (infectie van de bovenste luchtwegen)
- weinig bloedplaatjes (trombocytopenie), waardoor u een grotere kans heeft op blauwe plekken of bloedingen
- weinig rode bloedcellen (anemie)
- weinig witte bloedcellen (lymfopenie)
- verminderde eetlust
- verhoogde concentraties urinezuur in het bloed
- weinig fosfaat in het bloed (hypofosfatemie)
- slaapproblemen (insomnia)
- verandering in hoe uw hersenen werken (encefalopathie)
- pijn of spierpijn
- pijn
- spierzwakte of veranderingen in spierbeweging
- hoofdpijn
- hoge bloeddruk (hypertensie)
- hoesten
- kortademigheid (dyspneu)
- verstopte neus
- diarree
- verstopping (constipatie)
- misselijkheid
- overgeven
- huiduitslag
- gezwollen handen, enkels of voeten (oedeem)
- koorts
- zich erg moe voelen (vermoeidheid)
- koude rillingen
- meer creatinine in het bloed
- gewicht verliezen

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- verhoogde concentratie van bepaalde leverenzymen ('transaminasen') in het bloed

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Dit middel wordt door uw arts in het ziekenhuis of de kliniek bewaard.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de injectieflacon na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Ongeopende injectieflacon

- Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).
- Niet in de vriezer bewaren.
- De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Oplossing voor infusie

Dien de verdunde oplossing na bereiding onmiddellijk toe. Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is als volgt aangetoond voor de verdunde oplossing voor infusie:

- Tot 8 uur bij kamertemperatuur (20 tot 25 °C) vanaf de bereiding tot het begin van de infusie.
- Tot 48 uur gekoeld bij 2 tot 8 °C vanaf de bereiding tot het begin van de infusie.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bij het gebruik gehanteerde bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn deze gewoonlijk niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Bescherm de oplossing voor infusie tegen licht tijdens bewaring.

Uw arts voert alle overbodige geneesmiddelen op de juiste manier af. Deze maatregelen helpen het milieu te beschermen. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

De werkzame stof in dit middel is linvoseltamab.

- Elke injectieflacon bevat 5 mg linvoseltamab in 2,5 ml (2 mg/ml).
- Elke injectieflacon bevat 200 mg linvoseltamab in 10 ml (20 mg/ml).

De andere stoffen in dit middel zijn histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, sucrose, polysorbaat 80 en water voor injecties (zie “LYNOZYFIC bevat polysorbaat 80” in rubriek 2).

Hoe ziet LYNOZYFIC eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

LYNOZYFIC-concentraat voor oplossing voor infusie wordt geleverd als een heldere tot licht melkachtige, kleurloze tot lichtgele vloeistof, praktisch vrij van zichtbare deeltjes, in een glazen flacon.

Dit middel wordt geleverd in twee sterktes (5 mg en 200 mg). Elke verpakking bevat één injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Ierland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:
Procedures voor de juiste hantering en verwijdering van geneesmiddelen tegen kanker moeten in acht worden genomen.

Instructies voor verdunning

Gebruik een aseptische techniek om LYNOZYFIC te bereiden. Elke flacon is uitsluitend bedoeld voor één dosis. Gooi al het ongebruikte geneesmiddel dat in de injectieflacon achterblijft weg.

De flacon niet schudden.

Inspecteer vóór toediening visueel op deeltjes en verkleuring. LYNOZYFIC is een heldere tot licht melkachtige, kleurloze tot lichtgele vloeistof die praktisch vrij is van zichtbare deeltjes. Gooi de injectieflacon weg als de oplossing troebel of verkleurd is of deeltjes bevat.

Zuig de gewenste dosis op uit de injectieflacon met LYNOZYFIC op basis van tabel 1 en breng deze over in een intraveneuze infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. LYNOZYFIC is compatibel met infuuszakken van polyvinylchloride (PVC) niet-di-ethylhexylftalaat (non-DEHP), polyolefine (PO) of ethylvinylacetaat (EVA). Meng de verdunde oplossing door de zak voorzichtig om te keren. De oplossing niet schudden.

Tabel 1: LYNOZYFIC volumes voor toevoeging aan infuuszak

Dosis LYNOZYFIC (mg)	Hoeveelheid LYNOZYFIC per injectieflacon (mg)	Concentratie van injectieflacon (mg/ml)	Aantal benodigd de injectieflacons	Totaal volume LYNOZYFIC om de dosis te bereiden (ml)	Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) injectie, USP infuuszak (PVC of PO) volume (ml)
5	5	2	1	2,5	50 of 100
25	5	2	5	12,5	50 of 100
200	200	20	1	10	50 of 100
Aangepaste dosis vanwege bijwerking ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a Raadpleeg tabel 3, tabel 4 en tabel 5 van de SPC voor instructies over wanneer de aangepaste dosis moet worden gebruikt.					

Nadat LYNOZYFIC is verdund volgens de instructies, dient u het als volgt toe:

- Sluit de bereide i.v. infuuszak met de definitieve LYNOZYFIC-oplossing aan op een i.v. slang van PVC, polyethyleen (PE)-gevoerd PVC of polyurethaan (PU). Het wordt aanbevolen om een filter van 0,2 micrometer tot 5 micrometer van polyethersulfon (PES) te gebruiken.
- Vul met LYNOZYFIC tot aan het einde van de infuusslang.
- Meng LYNOZYFIC niet met andere geneesmiddelen en dien geen andere geneesmiddelen tegelijk toe via dezelfde intraveneuze lijn.
- Na voltooiing van de LYNOZYFIC-infusie spoelt u de infuuslijn met voldoende volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om ervoor te zorgen dat de gehele inhoud van de infuuszak wordt toegediend.
- De totale infuustijd moet het spoelen van de infuuslijn omvatten.

Dien de verdunde oplossing na bereiding onmiddellijk toe. Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is als volgt aangetoond voor de verdunde oplossing voor infusie:

- tot 8 uur bij kamertemperatuur (20 tot 25 °C) vanaf de bereiding tot het begin van de infusie.
- tot 48 uur gekoeld bij 2 tot 8 °C vanaf de bereiding tot het begin van de infusie.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bij het gebruik gehanteerde bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn deze gewoonlijk niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Bescherm de oplossing voor infusie tegen licht tijdens bewaring.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

BIJLAGE IV

CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING TOT VERLENEN VAN DE VOORWAARDELIJKE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans gunstig is en dat een vergunning voor het voorwaardelijk in de handel brengen kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.