

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Dette vil gjøre det mulig med rask identifisering av ny sikkerhetsinformasjon. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

LYNOZYFIC 5 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
LYNOZYFIC 200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

LYNOZYFIC 5 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 5 mg linvoseltamab i 2,5 ml ved en konsentrasjon på 2 mg/ml.

LYNOZYFIC 200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 200 mg linvoseltamab i 10 ml ved en konsentrasjon på 20 mg/ml.

Linvoseltamab er et rekombinant humant immunoglobulin (Ig)G4-basert bispesifikt antistoff produsert ved rekombinant DNA-teknologi i cellesuspensjonskulturer fra kinesisk hamsterovarie (CHO).

Hjelpestoff med kjent effekt

5 mg hetteglass med linvoseltamab inneholder 2,5 mg polysorbat 80 i hvert 2,5 ml hetteglass som tilsvarer 1 mg/ml.

200 mg hetteglass med linvoseltamab inneholder 10 mg polysorbat 80 i hvert 10 ml hetteglass som tilsvarer 1 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul væske som i det vesentlige er fri for synlige partikler med en pH på 6,0, og osmolaritet på omtrent 358 mmol/l (2 mg/ml) og omtrent 372 mmol/l (20 mg/ml).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

LYNOZYFIC er indisert som monoterapi for behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst 3 tidligere behandlinger, inkludert en proteasomhemmer, et immunmodulerende middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal initieres og overvåkes av leger som har erfaring med behandling av myelomatose.

LYNOZYFIC skal administreres av helsepersonell med umiddelbar tilgang til nødutstyr og passende medisinsk støtte for å håndtere alvorlige reaksjoner som cytokinfrigjøringsyndrom (CRS), infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) eller immuneffektorcelleassosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS) hvis de oppstår (se pkt. 4.4).

Fullstendig blodtelling skal utføres før oppstart av behandling. Enhver aktiv infeksjon skal utelukkes (se pkt. 4.4). Graviditet hos kvinner i fertil alder skal også utelukkes (se pkt. 4.6).

Dosering

Forbehandling

Legemidler for forbehandling i tabell 1 skal administreres for å redusere risikoen for CRS og/eller IRR (se pkt. 4.4 og 4.8). Legemidler for forbehandling skal administreres til to fulle doser tolereres uten CRS og/eller IRR.

Tabell 1: Legemidler for forhåndsbehandling

Dose	Legemidler for forbehandling	Administrasjon i forhold til LYNOZYFIC-infusjon
Opptrappingsdosering (inkludert den første dosen på 200 mg)	40 mg deksametason i.v.	1 til 3 timer før infusjon
	Antihistamin (f.eks. difenhydramin 25 mg oral eller i.v.)	30 til 60 minutter før infusjon
	Paracetamol (f.eks. 500 til 1 000 mg oralt)	30 til 60 minutter før infusjon
Andre dose på 200 mg	Deksametason	1 til 3 timer før infusjon
	40 mg deksametason i.v. hos pasienter som opplevde CRS og/eller IRR med tidligere infusjon	
	10 mg deksametason i.v. hos pasienter som ikke opplevde CRS og/eller IRR med tidligere infusjon	
	Antihistamin (f.eks. difenhydramin 25 mg oral eller i.v.)	30 til 60 minutter før infusjon
	Paracetamol (f.eks. 500 til 1 000 mg oralt)	30 til 60 minutter før infusjon
Påfølgende 200 mg doser	- Hvis pasienten opplevde CRS og/eller IRR med tidligere infusjon, gjenta forbehandlingslegemidler som beskrevet ovenfor for den andre dosen på 200 mg. - Når 200 mg dosen tolereres uten CRS og/eller IRR: - Hvis pasienten fikk 40 mg deksametason i.v. med den forrige infusjonen, trapp ned til 10 mg deksametason i.v. og fortsett med andre forbehandlingslegemidler som beskrevet ovenfor. - Hvis pasienten fikk 10 mg deksametason i.v. med forrige infusjon, seponer alle forbehandlingslegemidler.	

Profylaktisk behandling

Profylaktisk behandling i henhold til lokale institusjonelle retningslinjer for *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PJP) og herpes simplex- og zostervirus anbefales for alle pasienter. Profylaktiske antimikrobielle midler og antivirale midler, inkludert profylakse mot cytomegalovirusinfeksjon (CMV), bør vurderes basert på lokale retningslinjer fra institusjonen (se pkt. 4.4).

Anbefalt dosering

De anbefalte opptrappingsbehandlingsdosene, den fulle behandlingsdosen og behandlingsfrekvensen er presentert i tabell 2. Hver dose skal kun administreres hvis den forrige dosen tolereres. For doser som ikke tolereres, se tabell 3, tabell 4 og tabell 5.

Alle pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på potensiell CRS, IRR og ICANS under administrering og i 24 timer etter at infusjonen av den første opptrappingsbehandlingsdosen er avsluttet. Pasienter skal instrueres om å holde seg med en omsorgsperson i nærheten av det kvalifiserte behandlingssenteret i 24 timer etter den første opptrappingsbehandlingsdosen (se pkt. 4.4).

Pasienter som har opplevd CRS, IRR, en nevrologisk bivirkning, eller en grad ≥ 2 bivirkning, med den første opptrappingsbehandlingsdosen skal overvåkes under administrering og i 24 timer etter administrering av den andre opptrappingsbehandlingsdosen og skal instrueres om å forbli med en omsorgsgiver nær det kvalifiserte behandlingssenteret i 24 timer (se pkt. 4.4).

Tabell 2: Anbefalt dosering

Doseringsplan	Dag ^a	LYNOZYFIC dose	
Doseringsplan for opptrapping	Uke 1 Dag 1	Opptrappingsbehandlingsdose 1	5 mg
	Uke 2 Dag 1	Opptrappingsbehandlingsdose 2	25 mg
	Uke 3 Dag 1	Første fulle behandlingsdose	200 mg
Ukentlig doseringsplan	Uke 4 til uke 13 for 10 behandlingsdoser	Fulle behandlingsdoser	200 mg
Doseringsplan for hver 2. uke	Uke 14 og deretter hver 2. uke	Fulle behandlingsdoser	200 mg
Pasienter som har fått minst 17 doser med 200 mg og bekreftet respons med svært god partiell respons (VGPR) eller bedre per internasjonale myelomarbeidsgruppens (IMWG) kriterier ved eller etter uke 24^b			
Doseringsplan hver 4. uke	I uke 24 eller etter og hver 4. uke deretter	Behandlingsdoser	200 mg
^a Ukentlige doser skal være minst 5 dager fra hverandre. ^b Pasienter som ikke har oppnådd VGPR eller bedre ved uke 24 bør fortsette å få LYNOZYFIC hver 2. uke.			

Behandlingsvarighet

Behandlingen bør fortsette til sykdommen utvikler seg eller til uakseptabel toksisitet.

Håndtering av bivirkninger

Tabell 3 beskriver behandlingen av CRS. Tabell 4 beskriver håndteringen av ICANS. Tabell 5 beskriver håndteringen av andre bivirkninger.

Cytokinfrigjøringsyndrom

Identifiser CRS basert på klinisk presentasjon (se pkt. 4.4). Evaluer og behandle andre årsaker til feber, hypoksi og hypotensjon. Hvis CRS mistenkes, hold tilbake LYNOZYFIC til CRS er løst. CRS skal håndteres i henhold til anbefalingene i tabell 3 og i henhold til gjeldende retningslinjer for praksis. Støttende behandling for CRS skal administreres, som kan inkludere intensivbehandling for alvorlig eller livstruende CRS.

Tabell 3: Anbefalinger for behandling av cytokinfrigjøringsyndrom

Grad ^a	Presenterende symptomer	Anbefalinger
Grad 1	Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$	Seponer behandlingen til CRS blir løst.

Grad ^a	Presenterende symptomer	Anbefalinger
		• Gi støttende pleie, som kan inkludere intensivpleie. • Vurder anticytokinbehandling^c og/eller kortikosteroider^d. • Når behandlingen startes på nytt, se tabell 6.
Grad 2	Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$ med: Hypotensjon som responderer på væsker og ikke krever vasopressorer og/eller hypoksi som krever lavstrømsoksygen ^e gjennom nesekanyle eller med maske (blow-by)	• Seponer behandlingen til CRS blir løst. • Gi støttende pleie, som kan inkludere intensivpleie. • Hvis symptomene ikke blir bedre innen 4 timer, administrer anticytokinbehandling^c. • Administrer kortikosteroider^d hos pasienter med organtoksitet. • Når behandlingen startes på nytt, se tabell 6.
Grad 3	Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$ med: Hypotensjon som krever en vasopressor (med eller uten vasopressin) og/eller hypoksi som krever høystrømsoksygen ^e gjennom nesekanyle, ansiktsmaske, ikke-reventilerende maske eller Venturi-maske.	• Seponer behandlingen til CRS blir løst. • Gi støttende pleie, som kan inkludere intensivbehandling, inkludert anticytokinbehandling^c og kortikosteroider^d. • Når behandlingen startes på nytt, se tabell 6. • Seponer behandlingen permanent hvis grad 3 CRS kommer tilbake med påfølgende infusjoner.
Grad 4	Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$ med: Hypotensjon som krever flere vasopressorer (unntatt vasopressin) og/eller hypoksi som krever oksygen ved positivt trykk (f.eks. kontinuerlig positivt luftveistrykk (CPAP), bilevel positivt luftveistrykk (BiPAP), intubasjon og mekanisk ventilasjon).	• Seponer behandlingen permanent. • CRS skal håndteres i henhold til anbefalinger for grad 3.
Annet	ASAT/ALAT $> 5 \times \text{ULN}$ forbundet med CRS grad 3 eller mindre	• Seponer behandling til CRS løser seg og ASAT/ALAT er $< 3 \times \text{ULN}$ hvis baseline var normal eller $1,5$ til $3 \times$ baseline hvis baseline var unormal. • Gi støttende pleie, som kan inkludere intensivpleie og overvåking. • Når behandlingen startes på nytt, se tabell 6.
^a	Basert på Lee-kriterier for gradering av CRS (Lee et al., 2019).	
^b	Tilskrevet CRS. Feber er kanskje ikke alltid tilstede samtidig med hypotensjon eller hypoksi, da det kan være maskert ved intervensjoner som steroider, antipyretika eller anticytokinbehandling.	
^c	8 mg/kg tocilizumab gitt som infusjon over 1 time kan vurderes, skal ikke overskride 800 mg.	
^d	f.eks. 20 mg deksametason per dag i delte doser eller tilsvarende.	
^e	Lavstrømsoksygen definert som oksygen tilført ved < 6 l/minutt: høystrømsoksygen som tilført ved ≥ 6 l/minutt.	

Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS)

Behandlingsanbefalinger for ICANS er oppsummert i tabell 4. Ved første tegn på mistenkt ICANS, tilbakehold LYNOZYFIC og vurder konsultasjon med nevrolog og andre spesialister for videre evaluering og behandling. Utelukk andre årsaker til nevrologiske symptomer. Gi støttende terapi, som kan inkludere intensivbehandling for alvorlig eller livstruende ICANS.

Tabell 4: Anbefalinger for behandling av ICANS

Grad^a	Presenterende symptomer^b	Anbefalinger
Alle grader	Se informasjon per grad.	• Gi støttende behandling, som kan inkludere intensivbehandling. Administrer i henhold til gjeldende retningslinjer for praksis. • Vurder ikke-sederende, anti-anfallsmedisiner for anfallsprofylakse.
Grad 1	ICE ^c -score 7–9, eller nedsatt bevissthetsnivå ^d : våkner spontant.	• Seponer behandlingen inntil nevrologiske symptomer forsvinner eller går tilbake til baseline. • Når behandlingen startes på nytt, se tabell 6.
Grad 2	ICE ^c -score 3-6, eller nedsatt bevissthetsnivå ^d : vekker til stemme.	• Seponer behandlingen inntil nevrologiske symptomer forsvinner eller går tilbake til baseline. • Administrer deksametason^e 10 mg i.v. hver 6. time. Fortsett deksametasonbruk til løst til grad 1 eller mindre, deretter avtrapp. • Når behandlingen startes på nytt, se tabell 6.
Grad 3	ICE ^c -score 0-2, eller nedsatt bevissthetsnivå ^d : våkner kun til taktil stimulus, eller anfall, enten: • eventuelle kliniske anfall, fokale eller generaliserte, som løses raskt, eller • ikke-konvulsive anfall på elektroencefalogram (EEG) som løses ved intervensjon, eller økt intrakranielt trykk: fokalt/lokalt ødem på nevroavbildning.	• Seponer behandlingen inntil nevrologiske symptomer forsvinner eller går tilbake til baseline. • Vurder nevrologievaluering. • Administrer deksametason^e 10 mg i.v. hver 6. time. Fortsett deksametasonbruk til løst til grad 1 eller mindre, deretter avtrapp. • Når behandlingen startes på nytt, se tabell 6. • Seponer behandlingen permanent for residiverende grad 3 ICANS.
Grad 4	ICE ^c -score 0, eller nedsatt bevissthetsnivå ^d : enten: • pasienten ikke kan vekkes eller krever kraftige eller repeterende taktile stimuli for å vekke, eller • er i stupor eller koma, eller anfall, enten:	• Seponer behandlingen permanent. • Vurder nevrologievaluering. • Administrer deksametason^e 10 mg i.v. hver 6. time. Fortsett deksametasonbruk til løst til grad 1 eller mindre, deretter avtrapp.

Grad ^a	Presenterende symptomer ^b	Anbefalinger
	• livstruende langvarig anfall (> 5 minutter), eller • gjentatte kliniske eller elektriske anfall uten å gå tilbake til baseline imellom, eller motoriske funn: • dyp fokal motorsvakhet som hemiparese eller paraparese, eller økt intrakranielt trykk/cerebral ødem, med tegn/symptomer som: • diffust cerebralt ødem på nevroavbildning, eller • decerebrerte eller dekortikerte stillinger, eller • kranienerve VI-parese, eller • papilleødem, eller • Cushings triade.	
^a	Basert på American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) 2019-gradering for ICANS.	
^b	Håndteringen bestemmes av den alvorligste hendelsen, som ikke kan tilskrives noen annen årsak.	
^c	Hvis pasienten er vekket og i stand til å utføre immuneffektorcelle-assosiert encefalopati (ICE)-vurdering, vurder: orientering (orientert til år, måned, by, sykehus = 4 poeng); navngiving (navngi 3 objekter, f.eks. pek til klokke, penn, knapp = 3 poeng); følge kommandoer (f.eks. «vis meg 2 fingre» eller «lukk øynene og stikk ut tungen» = 1 poeng); skriveevne (evne til å skrive en standard setning = 1 poeng); og oppmerksomhet (telle bakover fra 100 med ti = 1 poeng). Hvis pasienten ikke kan vekkes opp og ikke kan utføre ICE-vurdering (grad 4 ICANS) = 0 poeng.	
^d	Ikke tilskrives noen annen årsak.	
^e	Alle henvisninger til deksametasonadministrering er deksametason eller tilsvarende.	

Andre bivirkninger

Behandlingsanbefalinger for andre bivirkninger er oppsummert i tabell 5.

Tabell 5: Anbefalinger for håndtering av andre bivirkninger

Bivirkning	Grad	Anbefalinger
Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR)	Grad 2	• Stopp infusjonen og behandle symptomer. • Kan gjenoppta behandlingen med den gjenværende infusjonen (total infusjonstid må ikke overstige 6 timer totalt) når symptomene er grad 1 eller baseline. • Når behandlingen startes på nytt, se tabell 6.
	Grad 3	• Stopp infusjonen og behandle symptomer. • Kan gjenopptas når symptomene er grad 1 eller baseline. • Når behandlingen startes på nytt, se tabell 6.

Bivirkning	Grad	Anbefalinger
		Seponer behandlingen permanent hvis grad 3 IRR kommer tilbake med påfølgende infusjoner.
	Grad 4	Seponer behandlingen permanent og behandle symptomer.
Nevrologisk bivirkning (unntatt ICANS)	Grad 2	- Seponer behandlingen til symptomene forsvinner til grad 1 eller baseline. - Når behandlingen startes på nytt, se tabell 6.
	Grad 3	- Seponer behandling til grad 1 eller baseline. - Når behandlingen startes på nytt, se tabell 6.
	Grad 4	- Vurder permanent seponering av behandlingen. - Hvis behandlingen ikke seponeres permanent, hold påfølgende behandlingsdoser tilbake til grad 1 eller baseline og se tabell 6 for omstart av behandlingen.
Infeksjoner	Grad 3	- Seponer behandling hos pasienter med aktiv infeksjon til infeksjonen blir bedre enn grad 1 eller mindre. - Når behandlingen startes på nytt, se tabell 6.
	Grad 4	Vurder permanent seponering av behandlingen. Hvis behandlingen ikke seponeres permanent, tilbakehold påfølgende behandlingsdoser til grad 1 eller baseline og følg anbefalingene i tabell 6 for omstart av dosering.
Andre ikke-hematologiske bivirkninger	Grad 3	- Seponer behandling til grad 1 eller baseline. - Når behandlingen startes på nytt, se tabell 6.
	Grad 4	- Vurder permanent seponering av behandlingen. - Hvis behandlingen ikke seponeres permanent, tilbakehold påfølgende behandlingsdoser til grad 1 eller baseline og følg anbefalingene i tabell 6 for omstart av dosering.
Hematologiske bivirkninger	Blodplatetall mindre enn 50 000/mcl med blødning ELLER mindre enn 25 000/mcl	- Seponer behandling til 25 000/mcl eller høyere og ingen tegn på blødning. - Når behandlingen startes på nytt, se tabell 6.
	Absolutt nøytrofiltall mindre enn $1,0 \times 10^9/l$ med grad 2 eller høyere infeksjon ELLER mindre enn $0,5 \times 10^9/l$	- Seponer behandlingen til $0,5 \times 10^9/l$ eller høyere og infeksjonen forbedres til grad 1 eller lavere. - Når behandlingen startes på nytt, se tabell 6.

Bivirkning	Grad	Anbefalinger
	Febril neutropeni	- Seponer behandlingen til nøytrofiltallet er større enn $1,0 \times 10^9/l$ og feberen forsvinner. - Når behandlingen startet på nytt, se tabell 6.

Doseendringer basert på bivirkninger

Doseutsettelse kan være nødvendig for å håndtere toksisiteter relatert til LYNOZYFIC (se pkt. 4.4). Se tabell 3, 4 og 5 for behandling av bivirkninger. Anbefalingene for omstart av behandling med LYNOZYFIC etter en bivirkning er oppført i tabell 6.

Når behandlingen startes på nytt, skal dosene administreres minst 5 dager etter den tidligere administrerte dosen. Opptappingsbehandlingdoser kan gjentas basert på klinisk vurdering. Doser skal ikke overskride de som anbefales i tabell 2. Administrer forbehandlingslegemidler i henhold til tabell 1. Etter å ha gjenopptatt behandlingen, hvis den administrerte dosen tolereres, fortsett med neste dose av det anbefalte doseringsregimet i henhold til tabell 2.

Tabell 6: Anbefalinger for omstart av behandling med LYNOZYFIC etter en bivirkning

Siste dose administrert	Bivirkning og grad	Dose for å starte behandlingen på nytt ved neste planlagte dose ^a	Ytterligere anbefalinger for omstart av behandling ^b
5 mg	Grad 1: CRS og ICANS	Hvis ≤ 14 dager siden siste dose, administrer 25 mg	Administrer ved samme infusjonshastighet fra forrige dose.
		Hvis > 14 dager siden siste dose, start opptappingsdoseringen på nytt fra 5 mg	
	Grad 2: CRS, IRR eller ICANS	Hvis ≤ 14 dager siden siste dose, administrer 25 mg	- Hvis tidligere CRS eller IRR, vurder en reduksjon i infusjonshastigheten på opptil 50 % (ikke mer enn 6 timer totalt) når behandlingen gjenopptas. - Hvis tidligere CRS eller ICANS, overvåk i 24 timer
		Hvis > 14 dager siden siste dose, start opptappingsdoseringen på nytt fra 5 mg	
	Grad 3: CRS, IRR eller ICANS	Administrer 2,5 mg	- Hvis tidligere CRS eller IRR, reduser infusjonshastigheten med opptil 50 % (ikke mer enn 6 timer totalt) når behandlingen gjenopptas. Øk hastigheten på påfølgende infusjoner hvis tolerert. - Hvis tidligere CRS eller ICANS, innleggelse på sykehus i 24 timer
	Tilbakevendende grad 3: CRS, IRR eller ICANS	Seponer behandlingen permanent	I/A
	Grad 4: CRS, IRR eller ICANS		
	ASAT/ALAT $> 5 \times$ ULN forbundet med CRS grad 2 eller mindre	Transaminasenivåer som går tilbake mot baseline innen 7 dager fra økningen	For grad 2 CRS, vurder å redusere infusjonshastigheten med

Siste dose administrert	Bivirkning og grad	Dose for å starte behandlingen på nytt ved neste planlagte dose ^a	Ytterligere anbefalinger for omstart av behandling ^b
		begynner, administrer 25 mg	opptil 50 % (ikke mer enn 6 timer totalt) når behandlingen gjenopptas.
		Transaminasenivåer som ikke går tilbake mot baseline innen 7 dager fra økningen begynner, administrer 2,5 mg	
	Alle andre bivirkninger i tabell 5	Hvis ≤ 14 dager siden siste dose, administrer 25 mg	Administrer ved samme infusjonshastighet fra tidligere dose
		Hvis > 14 dager siden siste dose, start opptrappingsdoseringen på nytt fra 5 mg	
25 mg	Grad 1: CRS og ICANS	Hvis ≤ 14 dager siden siste dose, administrer 200 mg	Administrer ved samme infusjonshastighet fra tidligere dose
		Hvis > 14 og ≤ 28 dager siden siste dose, start opp opptrappingsdoseringen på nytt fra 25 mg	
		Hvis > 28 dager siden siste dose, start opp igjen opptrappingsdosering fra 5 mg	
	Grad 2: CRS, IRR eller ICANS	Hvis ≤ 14 dager siden siste dose, administrer 200 mg	- Hvis tidligere CRS eller IRR, vurder en reduksjon i infusjonshastigheten på opptil 50 % (ikke mer enn 6 timer totalt) når behandlingen gjenopptas. - Hvis tidligere CRS eller ICANS, overvåk i 24 timer
		Hvis > 14 og ≤ 28 dager siden siste dose, start opp opptrappingsdoseringen på nytt fra 25 mg	
		Hvis > 28 dager siden siste dose, start opp opptrappingsdoseringen på nytt fra 5 mg	
	Grad 3: CRS, IRR eller ICANS	Administrer 5 mg	- Hvis tidligere CRS eller IRR, reduser infusjonshastigheten med opptil 50 % (ikke mer enn 6 timer totalt) når behandlingen gjenopptas. - Hvis tidligere CRS eller ICANS, innleggelse på sykehus i 24 timer
	Tilbakevendende grad 3: CRS, IRR eller ICANS	Seponer behandlingen permanent	I/A
	Grad 4: CRS, IRR eller ICANS		
	ASAT/ALAT $> 5 \times$ ULN forbundet med CRS grad 2 eller mindre	Transaminasenivåer som går tilbake mot baseline innen 7 dager fra økningen, administrer 200 mg	For grad 2 CRS, vurder å redusere infusjonshastigheten med opptil 50 % (ikke mer enn 6 timer totalt) når behandlingen gjenopptas.
		Transaminasenivåer som ikke går tilbake mot baseline innen 7 dager fra	

Siste dose administrert	Bivirkning og grad	Dose for å starte behandlingen på nytt ved neste planlagte dose ^a	Ytterligere anbefalinger for omstart av behandling ^b
	Alle andre bivirkninger i tabell 5	økningen starter, start opptrappingsdoseringen på nytt fra 5 mg	Administrer ved samme infusjonshastighet fra tidligere dose
		Hvis ≤ 14 dager siden siste dose, administrer 200 mg	
		Hvis > 14 og ≤ 28 dager siden siste dose, start opp opptrappingsdosering fra 25 mg	
200 mg	Grad 1: CRS og ICANS	Hvis ≤ 28 dager siden siste dose, start opp igjen opptrappingsdoseringen på nytt fra 5 mg	Administrer ved samme infusjonshastighet fra tidligere dose
		Hvis > 28 dager siden siste dose, start opp igjen opptrappingsdoseringen på nytt fra 5 mg	
	Grad 2: CRS, IRR eller ICANS	Hvis ≤ 49 dager siden siste dose, administrer 200 mg	- Hvis tidligere CRS eller IRR, vurder en reduksjon i infusjonshastigheten på opptil 50 % (ikke mer enn 6 timer totalt) når behandlingen gjenopptas. - Hvis tidligere CRS eller ICANS, overvåk i 24 timer
		Hvis > 49 dager siden siste dose, start opp opptrappingsdoseringen på nytt fra 5 mg på nytt	
	Grad 3: CRS, IRR eller ICANS	Hvis ≤ 49 dager siden siste dose, administrer 25 mg	- Hvis tidligere CRS eller IRR, reduser infusjonshastigheten med opptil 50 % (ikke mer enn 6 timer totalt) når behandlingen gjenopptas. - Hvis tidligere CRS eller ICANS; innleggelse på sykehus i 24 timer
		Hvis > 49 dager siden siste dose, start oppopptrappingsdoseringen på nytt fra 5 mg på nytt	
	Tilbakevendende grad 3: CRS, IRR eller ICANS	Seponer behandlingen permanent	I/A
	Grad 4: CRS, IRR eller ICANS		
	ASAT/ALAT $> 5 \times$ ULN forbundet med CRS grad 2 eller mindre	Transaminasenivåer som går tilbake mot baseline innen 7 dager, administrer 200 mg	For grad 2 CRS, vurder å redusere infusjonshastigheten med opptil 50 % (ikke mer enn 6 timer totalt) når behandlingen gjenopptas.
		Transaminasenivåer som ikke går tilbake mot baseline på 7 dager og det har gått ≤ 49 dager siden siste dose, administrer 25 mg	
		Transaminasenivåer som ikke går tilbake mot baseline på 7 dager og det har gått > 49 dager siden siste dose, start opp opptrappingsdoseringen på nytt fra 5 mg	

Siste dose administrert	Bivirkning og grad	Dose for å starte behandlingen på nytt ved neste planlagte dose ^a	Ytterligere anbefalinger for omstart av behandling ^b
	Alle andre bivirkninger i tabell 5	Hvis ≤ 49 dager siden siste dose, administrer 200 mg Hvis > 49 dager siden siste dose, start opp opptrappingsdoseringen på nytt fra 5 mg på nytt	Administrer ved samme infusjonshastighet fra tidligere dose
^a Når behandlingen startes på nytt, bør doser administreres minst 5 dager fra den tidligere administrerte dosen. ^b Hvis infusjonshastigheten ble redusert og behandlingsdosen tolereres, kan infusjonshastigheten økes gradvis basert på klinisk vurdering av påfølgende infusjoner (minimum varighet på 30 minutter).			

Glemte doser

Hvis en dose glemmes av en årsak som ikke er inkludert i tabell 3, 4 og 5, skal dosen administreres så snart som mulig basert på tabell 7.

Tabell 7: Anbefalinger for omstart av behandling med LYNOZYFIC etter en glemt dose

Siste dose administrert	Tid siden siste administrerte dose ^a	Handling for neste dose.
5 mg	≤ 14 dager	Administrer 25 mg
	> 14 dager	Start opp opptrappingsdoseringen på nytt fra 5 mg
25 mg	≤ 14 dager	Administrer 200 mg
	> 14 dager og ≤ 28 dager	Start opp opptrappingsdoseringen på nytt fra 25 mg
	> 28 dager	Start opp opptrappingsdoseringen på nytt fra 5 mg
200 mg	≤ 49 dager	Administrer 200 mg
	> 49 dager	Start opp opptrappingsdoseringen på nytt fra 5 mg
MERK: Administrer forbehandlingslegemidler i henhold til tabell 1. ^a Vurder nytte-rikke for å starte LYNOZYFIC på nytt hos pasienter som trenger en doseutsettelse på mer enn 30 dager.		

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering anbefales for eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering anbefales for pasienter med mild ($\text{CrCL} \geq 60$ til < 90 ml/min), moderat ($\text{CrCL} \geq 30$ til < 60 ml/min) eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{CrCL} \geq 15$ til < 30 ml/min) (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering anbefales for pasienter med mild nedsatt leverfunksjon (total bilirubin $> \text{ULN}$ til $1,5 \times \text{ULN}$ eller ASAT $> \text{ULN}$). LYNOZYFIC har ikke blitt studert hos pasienter med moderat (total bilirubin $> 1,5$ til $3 \times \text{ULN}$, enhver ASAT) eller alvorlig (total bilirubin > 3 til $10 \times \text{ULN}$, enhver ASAT) nedsatt leverfunksjon. Ingen doseanbefalinger kan gis for pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke LYNOZYFIC i den pediatriske populasjonen for behandling av myelomatose.

Administrasjonsmåte

LYNOZYFIC er kun til intravenøs bruk.

LYNOZYFIC skal administreres som en intravenøs infusjon gjennom en dedikert infusjonslinje. Det anbefales å bruke et 0,2-mikron til 5-mikron polyetersulfon (PES)-filter (se pkt. 6.6)

- Opptappingsbehandlingsdose 1, opptappingsbehandlingsdose 2 og første fulle behandlingsdose av LYNOZYFIC administreres som en 4-timers infusjon. Hvis den første fulle behandlingsdosen av LYNOZYFIC tolereres, kan infusjonstiden reduseres til 1 time for neste fulle behandlingsdose og deretter 30 minutter for alle påfølgende fulle behandlingsdoser.
- For infusjonsanbefalinger ved omstart etter en bivirkning, se tabell 6.
- LYNOZYFIC må ikke administreres som intravenøs push eller bolus.

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Cytokinfrigjøringssyndrom (CRS)

Tilfeller av CRS har blitt rapportert hos pasienter som mottar linvoseltamab (se pkt. 4.8). CRS er en tilstand som kan være alvorlig eller livstruende.

Kliniske tegn og symptomer på CRS inkluderte, men var ikke begrenset til, pyreksi, frysninger, hypoksi, takykardi og hypotensjon.

Administrer forbehandlingslegemidler (se tabell 1) og start behandling i henhold til LYNOZYFIC-opptappingsdosering (se tabell 2) for å redusere risikoen for CRS.

Alle pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på CRS under og etter infusjon. Alle pasienter skal rådes til å søke umiddelbar medisinsk hjelp dersom tegn eller symptomer på CRS oppstår.

For den første opptappingsbehandlingsdosen av LYNOZYFIC bør alle pasienter instrueres om å forbli sammen med en omsorgsperson i nærheten av det kvalifiserte behandlingssenteret i 24 timer etter avsluttet infusjon.

For den andre opptappingsbehandlingsdosen og påfølgende doser, bør pasienter instrueres om å forbli sammen med en omsorgsperson i nærheten av det kvalifiserte behandlingssenteret i 24 timer etter avsluttet infusjon:

- For den andre opptappingsbehandlingsdosen av LYNOZYFIC hvis pasienten opplevde CRS med den første opptappingsbehandlingsdosen
- For en påfølgende dose hvis pasienten opplevde grad 2 CRS med forrige dose.

Pasienter som opplever en første grad 3 CRS-hendelse på noe tidspunkt bør legges inn på sykehus i 24 timer etter å ha mottatt neste dose.

Ved første tegn på CRS skal pasienter umiddelbart bli evaluert for sykehusinnleggelse, håndtert i henhold til gjeldende retningslinjer for praksis og gitt støttende pleie; LYNOZYFIC skal tilbakeholdes

til CRS løser seg og neste dose endret eller LYNOZYFIC skal bli permanent seponert basert på alvorlighetsgrad (se tabell 3).

Infusjonsrelatert reaksjon (IRR)

IRR kan være klinisk umulig å skille fra manifestasjoner av CRS. For IRR, avbryt eller reduser infusjonshastigheten eller seponer LYNOZYFIC permanent basert på alvorlighetsgraden av reaksjonen (se tabell 5).

Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS)

Tilfeller av ICANS har blitt rapportert hos pasienter som mottar linvoseltamab (se pkt. 4.8).

Kliniske tegn og symptomer på ICANS kan inkludere, men er ikke begrenset til, afasi, cerebralt ødem, forvirring, nedsatt bevissthetsnivå, desorientering, encefalopati og anfall.

Alle pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på ICANS under behandling.

For den første opptrappingsbehandlingsdosen av LYNOZYFIC bør alle pasienter instrueres om å forbli sammen med en omsorgsperson i nærheten av det kvalifiserte behandlingssenteret i 24 timer etter avsluttet infusjon.

For den andre opptrappingsbehandlingsdosen og påfølgende doser, bør pasienter instrueres om å forbli sammen med en omsorgsperson i nærheten av det kvalifiserte behandlingssenteret i 24 timer etter avsluttet infusjon:

- For den andre opptrappingsbehandlingsdosen av LYNOZYFIC hvis pasienten opplevde ICANS med den første opptrappingsbehandlingsdosen
- For en påfølgende dose hvis pasienten opplevde grad 2 ICANS med den tidligere dosen.

Pasienter som opplever en første grad 3 ICANS-hendelse på noe tidspunkt bør legges inn på sykehus i 24 timer etter å ha mottatt neste dose.

Ved første tegn på ICANS skal pasienten evalueres umiddelbart. Støttebehandling skal gis og videre behandling vurdert i henhold til gjeldende retningslinjer for praksis. LYNOZYFIC skal seponeres til ICANS løser seg og neste dose endret eller LYNOZYFIC permanent seponert basert på alvorlighetsgrad (se tabell 4). Pasienter skal informeres om å søke umiddelbar medisinsk hjelp dersom tegn eller symptomer på ICANS oppstår når som helst.

På grunn av potensialet for ICANS er pasienter som får LYNOZYFIC i fare for forvirring og nedsatt bevissthet. Be pasienter om å avstå fra å kjøre bil, eller operere tunge eller potensielt farlige maskiner i 24 timer etter fullføring av hver av opptrappingsbehandlingsdosene og i tilfelle nye utbrudd av nevrologiske symptomer, inntil symptomene forsvinner (se pkt. 4.7).

Infeksjoner

Tilfeller av alvorlige, livstruende eller dødelige infeksjoner har blitt rapportert hos pasienter som får linvoseltamab. Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har også forekommet under behandling med LYNOZYFIC (se pkt. 4.8).

Behandling skal ikke startes hos pasienter med aktive infeksjoner. Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på infeksjon før og under behandling med LYNOZYFIC og behandles på riktig måte. Profylaktisk behandling i henhold til lokale institusjonelle retningslinjer for *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PJP) og herpes simplex- og zostervirus anbefales for alle pasienter. Profylaktiske antimikrobielle midler og antivirale midler, inkludert profylakse mot CMV, skal administreres i henhold til lokale retningslinjer for institusjoner. Vaksinasjon for sesonginfluensa, COVID-19, *Haemophilus influenzae* og *Pneumococcus* skal administreres for alle pasienter i henhold til lokale retningslinjer for institusjoner.

LYNOZYFIC skal tilbakeholdes eller permanent seponering av LYNOZYFIC skal vurderes basert på alvorlighetsgraden av infeksjonen (se tabell 5).

Hypogammaglobulinemi

Hypogammaglobulinemi har blitt rapportert hos pasienter som får linvoseltamab (se pkt. 4.8).

Immunoglobulinnivåer (Ig) bør overvåkes før og under behandling. Behandling med subkutan eller IV Ig kan vurderes hvis IgG-nivåene faller under 400 mg/dl, og pasientene skal behandles i henhold til lokale retningslinjer for institusjonen, inkludert forholdsregler for infeksjon og antimikrobiell profylakse.

Nøytropeni

Tilfeller av nøytropeni og febril nøytropeni har blitt rapportert hos pasienter som får linvoseltamab (se pkt. 4.8). Fullstendige blodcelletall skal overvåkes ved baseline og periodisk under behandling og støttende pleie skal gis i henhold til lokale retningslinjer. Pasienter med nøytropeni skal overvåkes for tegn på infeksjon. LYNOZYFIC skal tilbakeholdes basert på alvorlighetsgrad (se tabell 5).

Vaksiner

Immunrespons på vaksiner kan reduseres ved bruk av LYNOZYFIC.

Sikkerheten av immunisering med levende virusvaksiner under eller etter LYNOZYFIC-behandlingen har ikke blitt studert. Vaksinasjon med levende virusvaksiner skal kun administreres minst 4 uker før behandlingsstart eller etter immungjenoppretting som følger etter behandling.

Pasientkort

Forskriveren må diskutere risikoen ved LYNOZYFIC-behandling med pasienten. Pasientene skal gis pasientkortet og bes om å ha det med seg til enhver tid og vise det til alt deres behandlende helsepersonell. Pasientkortet beskriver vanlige tegn og symptomer på CRS og ICANS, gir instruksjoner om når en pasient skal oppsøke lege umiddelbart, gir overvåkingsinstruksjoner og har kontaktinformasjonen til forskrivende lege.

Hjelpestoffer

Dette legemiddelet inneholder polysorbat 80, som kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen legemiddelinteraksjonsstudier har blitt utført med LYNOZYFIC.

Forbigående økning av cytokiner kan undertrykke CYP450-enzymaktiviteter. Den høyeste risikoen for legemiddelinteraksjon er under det opptrappede doseringsregimet og den første fulle dosen på 200 mg hos pasienter som samtidig får CYP450-substrater. Overvåk for toksisitet eller konsentrasjoner av legemidler som er CYP-substrater der minimale endringer i konsentrasjon kan føre til alvorlige bivirkninger (f.eks. cyklosporin, fenytoin, sirolimus og warfarin).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/prevensjon

Graviditetsstatus for pasienter i fertil alder skal verifiseres før oppstart av behandling med LYNOZYFIC.

Pasienter i fertil alder bør bruke sikker prevensjon under behandling med LYNOZYFIC og i minst 5 måneder etter siste dose.

Graviditet

Det er ingen tilgjengelige data om bruk av LYNOZYFIC hos gravide kvinner. Ingen reproduktive eller utviklingsmessige toksisitetstudier hos dyr har blitt utført med linvoseltamab. Linvoseltamab forårsaker T-celleaktivering og cytokinfrigjøring; immunaktivering kan kompromittere opprettholdelse av graviditet. Humant immunglobulin G (IgG) er kjent for å krysse morkaken; derfor har linvoseltamab potensialet til å overføres fra den gravide kvinnen til det utviklende fosteret. LYNOZYFIC er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Basert på virkningsmekanismen kan LYNOZYFIC forårsake skade på fosteret, inkludert B-celle og plasmacellelymfocytopeni, når det administreres til en gravid pasient.

Amming

Det er ingen informasjon om utskillelse av linvoseltamab i morsmelk hos mennesker, effektene på spedbarnet som ammes, eller effekten på melkeproduksjonen. Det er kjent at humant IgG kan utskilles i morsmelk. Amming skal avbrytes under behandling med LYNOZYFIC og i minst 5 måneder etter siste dose på grunn av den potensielle risikoen for alvorlige bivirkninger hos det ammende barnet.

Fertilitet

Ingen data fra mennesker om effekten av linvoseltamab på fertilitet er tilgjengelig (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

LYNOZYFIC har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

På grunn av potensialet for ICANS er pasienter som får LYNOZYFIC i fare for forvirring og nedsatt bevissthet (se pkt. 4.4). Pasienter skal instrueres om å avstå fra å kjøre bil eller bruke tunge eller potensielt farlige maskiner i 24 timer etter fullføring av hver av opptrappingsbehandlingsdosene og i tilfelle nye nevrologiske symptomer oppstår, inntil symptomene forsvinner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De hyppigste bivirkningene var muskel- og skjelettsmerter (52 %), cytokinfrigjøringssyndrom (46 %), nøytropeni (43 %), hoste (42 %), diaré (39 %), anemi (38 %), tretthet (36 %), pneumoni (32 %) og øvre luftveisinfeksjon (30 %).

Alvorlige bivirkninger forekom hos 75 % av pasientene som fikk LYNOZYFIC. De hyppigste alvorlige bivirkningene var cytokinfrigjøringssyndrom (27 %), lungebetennelse (13 %), COVID-19 (7 %) og akutt nyreskade (5 %).

Permanent seponering av LYNOZYFIC på grunn av bivirkninger hos 19 % av pasientene. De hyppigste bivirkningene som førte til seponering var COVID-19 pneumoni (1,7 %), *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (1,7 %) og pseudomonas sepsis (1,7 %).

Liste over bivirkninger

Sikkerhetspopulasjonen beskrevet inkluderer 117 pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose som fikk LYNOZYFIC ved anbefalt opptrappingsbehandlings- og full behandlingsdose (se pkt. 5.1). Med mindre annet er oppgitt, er frekvensen av bivirkninger i tabell 8 basert på bivirkningsfrekvenser av alle årsaker identifisert hos 117 pasienter eksponert for linvoseltamab i løpet av en median varighet på 53 uker (område 1, 167) i den kliniske studien.

Bivirkninger observert under den kliniske studien er listet opp nedenfor etter MedDRA organklasser og etter frekvens. Frekvenskategorier er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering presenteres bivirkninger etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 8: Bivirkninger som oppstår hos pasienter med myelomatose behandlet med LYNZOZYFIC

MedDRA organklasser	Bivirkning	Frekvenskategorier (alle grader)	Alle grader (%)	Grad 3 eller 4 (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Pneumoni ^a	Svært vanlige	32	21
	COVID-19	Svært vanlige	17	7
	Øvre luftveisinfeksjon ^b	Svært vanlige	30	2,6
	Urinveisinfeksjon ^{cc}	Svært vanlige	19	8
	Sepsis ^d	Vanlige	8	3,4
	Cytomegalovirusinfeksjon ^e	Vanlige	4,2	2,6
	Progressiv multifokal leukoencefalopati	Mindre vanlige	0,9	0
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni	Svært vanlige	43	42
	Trombocytopeni	Svært vanlige	20	15
	Anemi	Svært vanlige	38	31
	Lymfopeni	Svært vanlige	12	11
	Febril neutropeni	Vanlige	7	7
Forstyrrelser i immunsystemet	Cytokinfrigjøringsyndrom	Svært vanlige	46	0,9
	Hypogammaglobulinemi	Svært vanlige	16	0,9
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Redusert matlyst	Svært vanlige	15	0,9
	Hyperurikemi	Svært vanlige	10	1,7
	Hypofosfatemi	Svært vanlige	14	0,9
Psykiatriske lidelser	Insomni	Svært vanlige	13	0
Nevrologiske sykdommer	Encefalopati (ekskl. ICANS) ^f	Svært vanlige	16	3,4
	Muskel- og skjelettsmerter	Svært vanlige	52	3,4
	Smerte ^g	Svært vanlige	22	1,7
	Motorisk dysfunksjon ^h	Svært vanlige	18	1,7
	Hodepine ⁱ	Svært vanlige	23	0,9
	ICANS ^j	Vanlige	8	2,6
Karsykdommer	Hypertensjon	Svært vanlige	10	4,3
Sykdommer i respirasjonsorgane	Hoste	Svært vanlige	42	0
	Dyspné	Svært vanlige	23	0,9

MedDRA organklassesy- stem	Bivirkning	Frekvenskate- gorier (alle grader)	Alle grader (%)	Grad 3 eller 4 (%)
r, thorax og mediastinum	Nesetetthet	Svært vanlige	18	0
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige	39	1,7
	Forstoppelse	Svært vanlige	18	0
	Kvalme	Svært vanlige	23	0
	Oppkast	Svært vanlige	20	0
Hud- og underhudssykdom- mer	Utslett ^k	Svært vanlige	19	2,6
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsste- det	Ødem ^l	Svært vanlige	21	0,9
	Pyreksi	Svært vanlige	17	0
	Fatigue ^m	Svært vanlige	36	0
	Frysninger	Svært vanlige	10	0
Undersøkelser	Økt blodkreatinin	Svært vanlige	12	0
	Redusert vekt	Svært vanlige	10	0
	Økt transaminase	Vanlige	9,4	2,6
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Infusjonsrelaterte reaksjoner ⁿ	Vanlige	9	1,7

^a Pneumoni inkluderer atypisk pneumoni, COVID-19 pneumoni, hemofilusinfeksjon, influensa, metapneumovirusinfeksjon, PJP, pneumoni, pneumoni cytomegaloviral, pneumoni fungal, pneumoni influensa og pneumoni viral.

^b Øvre luftveisinfeksjon inkluderer akutt sinusitt, bronkitt, nasofaryngitt, faryngitt, luftveisinfeksjon, rhinitt, rhinovirusinfeksjon, sinobronkitt, sinusitt, øvre luftveisinfeksjon og viral øvre luftveisinfeksjon.

^c Urinveisinfeksjon inkluderer cystitt, escherichia urinveisinfeksjon, klebsiella urinveisinfeksjon, urinveisinfeksjon, bakteriell urinveisinfeksjon og urinveisinfeksjon enterococcal, og urinveisinfeksjon stafylokokkal.

^d Sepsis inkluderer sepsis, septisk sjokk, pseudomonas sepsis, streptokokkal sepsis, escherichia sepsis og haemophilus sepsis.

^e CMV-infeksjon inkluderer reaktivering av cytomegalovirusinfeksjon, cytomegalovirusinfeksjon og cytomegalovirus viremi og ekskluderer pneumoni cytomegaloviral.

^f Encefalopati inkluderer agitasjon, hukommelsestap, afasi, kognitiv forstyrrelse, forvirringstilstand, delirium, nedsatt bevissthetsnivå, encefalopati, hukommelsessvikt, mental statusendringer, humørsvingninger, somnolens, toksisk encefalopati, og ekskluderer ICANS.

^g Smerte inkluderer øresmerte, flanksmerter, lyskesmerter, orofaryngeal smerte, smerte og tannverk.

^h Motorisk dysfunksjon inkluderer dysartri, dysfoni, gangeforstyrrelse, muskelspasme, muskelsvakhet og skjelving.

ⁱ Hodepine inkluderer hodepine og migræne.

^j ICANS er basert på bedømte ICANS som ble rapportert med begrepene ICANS, nedsatt bevissthetsnivå, encefalopati og toksisk encefalopati.

^k Utslett inkluderer dermatitt akneiform, kontaktdermatitt, legemiddelutslett, erytem, utslett, erytematøst utslett, makulopapulært utslett, kløutslett og stasesdermatitt.

^l Ødem inkluderer ansiktsødem, leppeødem, lokalisert ødem, ødem og perifer ødem.

^m Fatigue inkluderer tretthet, letargi og ubehag.

MedDRA organklassesy- stem	Bivirkning	Frekvenskate- gorier (alle grader)	Alle grader (%)	Grad 3 eller 4 (%)
ⁿ Infusjonsrelaterte reaksjoner relatert til IVIG-administrasjon er ikke inkludert.				

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Cytokinfrigjøringsyndrom

Det forekom CRS hos 46 % av pasientene som fikk LYNOZYFIC ved anbefalt dose, med CRS grad 1 på 35 % av pasientene, grad 2 på 10 % og grad 3 på 0,9 %. Trettiåtte prosent av pasientene hadde CRS etter første opptrappingsbehandlingsdose, 8 % av alle pasienter hadde en innledende CRS-hendelse etter en påfølgende dose. Sytten prosent av pasientene som mottok opptrappingsbehandlingsdose 2 utviklet CRS etter andre opptrappingsbehandlingsdose, 10 % av pasientene som mottok den første fulle behandlingsdosen utviklet CRS etter den første fulle behandlingsdosen med LYNOZYFIC, og 3,6 % av pasienter som mottok den andre fulle behandlingsdosen utviklet CRS etter den andre fulle behandlingsdosen. Grad 3-tilfeller av CRS ble rapportert etter den første opptrappingsbehandlingsdosen. Ni pasienter opplevde grad 2 CRS etter å ha mottatt enten opptrappingsbehandlingsdose 1 eller opptrappingsbehandlingsdose 2, og tre pasienter opplevde grad 2 CRS med en dose etter opptrappingsbehandlingsdose 2. Tilbakevendende CRS forekom hos 20 % av pasientene. CRS løste seg hos alle pasienter, og median tid for oppstart av CRS fra slutten av infusjonen var 11 (variasjon: -1,1 til 184) timer etter den siste dosen med en median varighet på 16 (variasjon: 1 til 96) timer.

Kliniske tegn og symptomer på CRS inkluderte, men var ikke begrenset til, pyreksi, frysninger, hypoksi, takykardi og hypotensjon.

I den kliniske studien mottok 19 % av pasientene tocilizumab og 11 % mottok kortikosteroider for behandling av CRS.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

IRR kan være klinisk umulig å skille fra manifestasjoner av CRS. Hos pasientene som ble behandlet med det anbefalte doseringsregimet for opptrapping og forbehandlingslegemidler, var graden av IRR 9 %, inkludert 4,3 % grad 2 IRR og 1,7 % grad 3 IRR. Hvis det mistenkes IRR, skal pasienter håndteres i henhold til anbefalingene i tabell 5.

Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS)

Det forekom ICANS hos 8 % av pasientene som fikk LYNOZYFIC med anbefalt doseringsregime, inkludert grad 3 hendelser hos 2,6 % av pasientene. De fleste pasientene opplevde ICANS etter opptrappingsbehandlingsdose 1 (5 %). 1,8 % av pasientene opplevde første ICANS etter opptrappingsbehandlingsdose 2 og 0,9 % av pasientene utviklet den første forekomsten av ICANS etter påfølgende full behandlingsdose av LYNOZYFIC. Tilbakevendende ICANS forekom hos 0,9 % av pasientene. ICANS løste seg hos alle pasienter unntatt én som trakk tilbake sitt samtykke til oppfølging. Median tid til begynnelse av ICANS var 1 (variasjon: 1 til 4) dag etter den siste dosen med en median varighet på 2 (område: 1 til 11) dager. Begynnelsen av ICANS kan være samtidig med CRS, etter løsning av CRS, eller i fravær av CRS. Alle ICANS forekom hos pasienter samtidig med eller etter løsning av CRS eller IRR.

Infeksjoner

Det forekom alvorlige infeksjoner hos 43 % av pasientene som fikk LYNOZYFIC ved anbefalt dose, med grad 3- eller 4-infeksjoner som forekom hos 36 %. Infeksjoner som var dødelige innen 30 dager etter siste dose forekom hos 4 % av pasientene. Alvorlige opportunistiske infeksjoner forekom hos 6 % av pasientene. To tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) forekom hos pasienter som fikk LYNOZYFIC; begge tilfeller hadde et dødelig utfall.

Nøytropeni

Nøytropeni (inkludert nøytrofiltall redusert) forekom hos 43 % av pasientene pasienter som fikk LYNOZYFIC ved anbefalt dose i den kliniske studien, inkludert 42 % grad 3-4 hendelser. Median tid til start av nøytropeni var 73 dager (variasjon: 0 til 421 dager). Syttifire prosent av pasienter som hadde nøytropenimottok behandling med G-CSF. Febril nøytropeni forekom hos 8 % av pasientene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved overdosering bør pasientene overvåkes nøye for tegn eller symptomer på bivirkninger, og egnet symptomatisk behandling skal innledes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer og antistoff-legemiddelkonjugater, ATC-kode: **ennå ikke tildelt**

Virkningsmekanisme

Linvoseltamab er et humant IgG4-basert bispesifikt antistoff som binder seg til grupper av differensiering 3 (CD3), et T-celleantigen assosiert med T-cellereseptorkomplekset og B-cellemodningsantigen (BCMA), som uttrykkes på overflaten av maligne myelomatose B-avstammingsceller, så vel som B-celler og plasmaceller i sent stadium. Samtidig engasjement av begge armer av linvoseltamab resulterer i dannelsen av en synapse mellom T-cellen og BCMA-uttrykkende celler, noe som resulterer i T-celleaktivering og generering av polyklonal cytotoksisk T-cellerespons, som resulterer i omrettet lysing av de målrettede cellene, inkludert ondartede myelomatose B-avstammingsceller. Denne effekten oppstår uten hensyn til spesifisiteten til T-cellereseptoren eller avhengigheten av de viktigste histokompatibilitetskompleks-molekylene (MHC) klasse I på overflaten av antigenfremkallende celler.

Farmakodynamiske effekter

Forbigående økning i sirkulerende cytokiner (IL-2, IL-6 og IFN- γ) ble primært observert under opptrappingsdoseregimet og den første fulle dosen på 200 mg. Den høyeste økningen av cytokiner ble generelt observert 4 timer etter hver infusjon og ble generelt returnert til baseline før neste dose. Begrenset cytokinfrigivelse ble observert etter påfølgende doser (se pkt. 4.4).

Immunogenisitet

Under behandling i LINKER-MM1 (evaluert gjennom 30 måneder) var den totale forekomsten av behandlingsrelaterte anti-linvoseltamab antistoffer 1,0 % (2/192) hos pasienter behandlet med linvoseltamab. Ingen tegn på anti-legemiddel antistoffpåvirkning på farmakokinetikk eller sikkerhet ble observert, men data er fortsatt begrenset.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av linvoseltamab ble evaluert hos pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose i en åpen, multisenter, multi-kohort, fase 1/2-studie: Studie LINKER-MM1. Studien inkluderte pasienter som hadde mottatt minst 3 tidligere behandlinger, inkludert en proteasomhemmer (PI), et immunmodulerende middel (IMiD) og et anti-CD38-antistoff.

Studien ekskluderte pasienter med kjente myelomatose hjerneslesjoner eller meningeal involvering, historie med en nevrodegenerativ tilstand, CNS-bevegelsesforstyrrelse, historie med et anfall innen 12 måneder før studieregistrering, enhver infeksjon som krever sykehusinnleggelse eller IV-anti-infeksjoner innen 2 uker etter første administrering av studielegemidlet, ukontrollert infeksjon med HIV eller HBV, en historie med en allogene stamcelletransplantasjon når som helst, eller autolog stamcelletransplantasjon innen 12 uker etter starten av studiebehandlingen, plasmacelleleukemi, primær systemisk lyskjedeamyloidose, Waldenström makroglobulinemi, POEMS-syndrom, og pasienter med en Eastern Cooperative Oncology Group ytelsesscore (ECOG PS) ≥ 2 . Pasienter behandlet med tidligere BCMA-rettete bispesifikke antistoffer, bispesifikke T-celle engasjerende behandlinger og BCMA CAR T-celler ble ekskludert. Pasienter kunne ha fått et BCMA-antistoffkonjugat.

Alle pasienter i både Fase 1- og Fase 2-delene av studien fikk en enkelt opptrappingsbehandlingsdose på 5 mg i uke 1 og 25 mg i uke 2 av LYNOZYFIC ved IV-infusjon. Etter opptrappingsdosering fikk pasientene 200 mg LYNOZYFIC ukentlig i 14 uker i fase 1-delen av studien og 12 uker for fase 2-delen av studien. Pasienter fikk deretter 200 mg annenhver uke. Etter minst 24 uker fikk fase 2-pasienter som oppnådde en VGPR eller større, 200 mg LYNOZYFIC hver 4. uke. Pasienter ble behandlet inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pasienter i studien kan få tocilizumab og kortikosteroider for behandling av CRS.

Effektpopulasjonen inkluderte 12 pasienter fra Fase 1 og 105 pasienter fra Fase 2-delene av studien som fikk den anbefalte dosen av LYNOZYFIC.

Median alder var 70 (område: 37 til 91) år med 26 % av pasientene 75 år eller eldre; 55 % var menn og 45 % var kvinner; 71 % var hvite, 17 % var svarte eller afroamerikanere og 9 % var asiatiske.

International Staging System (ISS) for myelomatose ved studiestart var stadium I i 42 %, stadium II i 35 % og stadium III i 18 %. Høyrisikocytogenetikk (tilstedeværelse av del(17p), t(4;14) og t(14;16)) var til stede hos 39 % av pasientene. 16 % av pasientene hadde ekstramedullære plasmacytomer og 21 % hadde paramedullære plasmacytomer. Tjue prosent av pasientene hadde benmarg plasmacelleprosent ≥ 60 %.

Median antall tidligere behandlingslinjer var 5 (område: 2 til 16), 97 % av pasientene fikk minst 3 tidligere behandlingslinjer. 66 % av pasientene fikk tidligere stamcelletransplantasjon. Alle pasienter fikk tidligere behandling med en proteasomhemmer, et immunmodulerende middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff. 82 % av pasientene var trippelklasserefraktær (refraktær mot en proteasomhemmer, et immunmodulerende middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff). 9 % av pasientene ble tidligere behandlet med et BCMA-antistoffkonjugat. Åttifem prosent av pasientene var refraktære overfor siste behandlingslinje.

Effekt ble vurdert basert på objektiv responsrate (ORR) bestemt av blindet uavhengig gjennomgangskomiteé (IRC), som målt ved hjelp av kriteriene for den internasjonale myelomarbeidsgruppen (IMWG). Sekundære endepunkter inkluderte varighet av respons (DOR) og rate av minimal restsykdom (MRD) negativ status. Data vises i tabell 9. Median (variasjon) oppfølging fra innledende dose for respondere var 16 (2,5, 38) måneder.

I Fase 2-delen av studien hadde 97 % av de som responderte på behandling etter minst 12 måneder gått over til dosering hver 4. uke.

Median tid til fullstendig respons (CR) eller bedre var 8 måneder (variasjon: 2 til 14 måneder).

Tabell 9: Effekresultater for LINKER-MM1

Effektendepunkter	LYNOZYFIC N = 17
Objektiv responsrate (ORR) % (n) (95 % KI)	71 % (83) (62, 79)
Fullstendig respons (CR) eller bedre, % (n) (95 % KI)	50 % (58) (40, 59)
Stringent fullstendig respons (sCR), % (n)	44 % (52)
Fullstendig respons (CR), % (n)	5 % (6)
Svært god delvis respons (VGPR), % (n)	14 % (16)
Delvis respons (PR), % (n)	8 % (9)
Responsvarighet (DOR)^a	N = 83
Median, måneder (95 % KI)	29 (19, NE)
Tid til første respons (måneder)	N = 83
Median, måneder (variasjon)	0,95 (0,5, 6)
MRD-negativitetsrate hos pasienter som oppnår CR eller sCR, % (n) [N=58]^b (95 % KI)	41 % (24) (29, 55)
^a DOR ble definert som tiden fra den første forekomsten av en dokumentert PR eller CR til pasienten opplever en hendelse (dokumentert sykdomsprogresjon eller død på grunn av hvilken som helst årsak, avhengig av hva som inntreffer først). ^b MRD-negativitet ble definert som andelen av pasienter i CR eller sCR som tester MRD-negativ. MRD-negativitet ble vurdert ved bruk av en neste generasjons sekvenseringsanalyse (ClonoSEQ) basert på en terskel på 10 ⁻⁵ eller Euroflow-analysen ved bruk av en terskel på 10 ⁻⁵ . CI= konfidensintervall; MRD=minimal restsykdom; NE=ikke estimerbar	

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultatene fra studiere med LYNOZYFIC i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av myelomatose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikk av linvoseltamab ble karakterisert hos pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose over et doseområde på 1 mg til 800 mg etter intravenøs infusjon. C_{max}, C_{trough} og AUC_τ av linvoseltamab ved slutten av uken, annenhver ukes doseringsregimer og ved steady state på hver 4. uke doseringsregime er presentert ved dosenivået på 200 mg i tabell 10.

Tabell 10: Geometrisk gjennomsnitt (CV %) av modellbaserte eksponeringsparametre for anbefalt dose for linvoseltamab

Doseringsperiode	C _{max} (mg/l)	C _{trough} (mg/l)	AUC τ^a (mg*dag/l)
Slutt på 200 mg dose ukentlig (uke 14)	124 (50,4)	61,8 (123)	592 (74,6)
Slutt på 200 mg dose annenhver uke (uke 24)	97,9 (52,7)	30,2 (213)	727 (95,3)

Doseringsperiode	C _{max} (mg/l)	C _{trough} (mg/l)	AUC τ ^a (mg*dag/l)
Slutt på 200 mg dose hver 4. uke (uke 48)	64,8 (45,1)	6,3 (362)	574 (84,6)
^a AUCτ for det angitte doseringsintervallet.			

Distribusjon

Basert på populasjonens farmakokinetiske modell er det estimerte geometriske gjennomsnittet (CV %) av distribusjonsvolumet ved steady-state (V_{d_{ss}}) av linvoseltamab 7,05 l (33,6 %).

Biotransformasjon

Linvoseltamab forventes å metaboliseres til små peptider ved katabolske veier.

Eliminasjon

Eliminasjon av linvoseltamab medieres av to parallelle prosesser, en lineær, ikke-metningsbar katabolsk prosess og en ikke-lineær, mettet målmediert vei.

Basert på populasjonens farmakokinetiske modell, er tiden det tar å nå nedre grense for kvantifisering (LLOQ) (0,078 mg/l) etter den siste dosen på 200 mg ukentlig, annenhver uke, og hver 4. uke er presentert i tabell 11.

Tabell 11: Eliminasjon av anbefalt dose for linvoseltamab

Doseringsperiode	Tid for å nå LLOQ (0,078 mg/l) ^a (uke)
200 mg ukentlig	20,1 [5,86, 40,3]
200 mg annenhver uke	18,9 [5,43, 40,3]
200 mg hver 4. uke	15,6 [5,15, 36,4]
^a Verdiene er median [5. og 95. persentil]	

Spesielle populasjoner

Resultater av farmakokinetiske populasjonsanalyser indikerer ingen klinisk relevante forskjeller i eksponering (som C_{trough}, AUCτ) til linvoseltamab basert på alder (37 til 91 år; N=282), kjønn og rase [hvit (N=205), asiatisk (N=18) eller svart (N=44)].

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført formelle studier av linvoseltamab hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Resultatene av farmakokinetiske populasjonsanalyser indikerer ingen klinisk relevante forskjeller i eksponering for linvoseltamab mellom pasienter med normal nyrefunksjon (N=78; CrCL ≥ 90 ml/min) og med mild (N=116; CrCL ≥ 60 til < 90 ml/min), moderat (N=76; CrCL ≥ 30 til < 60 ml/min) og alvorlig (N=11; CrCL ≥ 15 til < 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført formelle studier av linvoseltamab hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Resultater av farmakokinetiske populasjonsanalyser indikerer ingen klinisk relevante forskjeller i eksponering for linvoseltamab mellom pasienter med normal (N=255) og med mild leverfunksjon (N=27; total bilirubin > ULN til 1,5 × ULN eller ASAT >ULN). Effektene av moderat (total bilirubin > 1,5 til 3 × ULN, enhver ASAT) og alvorlig (total bilirubin > 3 til 10 × ULN, enhver ASAT) nedsatt leverfunksjon på PK i linvoseltamab er ukjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen karsinogenisitet eller genotoksisitetsstudier har blitt utført med linvoseltamab.

Ingen spesifikke studier har blitt utført for å evaluere potensielle effekter av linvoseltamab på fertilitet.

Ingen utviklingstoksisitetsstudier hos dyr har blitt utført med linvoseltamab. Humant IgG er kjent for å krysse morkaken; derfor har linvoseltamab potensialet til å overføres fra moren til fosteret som utvikler seg. Basert på virkningsmekanismen kan linvoseltamab forårsake føtal B-celle- og plasmacellelymfocytopeni som kan være skadelig for fosteret og forbigående CRS som kan være skadelig for opprettholdelse av graviditeten.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Histidin
Histidinhydrokloridmonohydrat
Sukrose
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

30 måneder

Infusjonsløsning

Når den er klargjort, administrer fortynnet oppløsning umiddelbart. Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk har blitt vist for den fortynnede infusjonsløsningen som følger:

- Opptil 8 timer ved romtemperatur (20 til 25 °C) fra klargjøring til start av infusjonen.
- Opptil 48 timer i kjøleskap ved 2 til 8 °C fra klargjøring til start av infusjonen.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og forhold før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Beskytt infusjonsløsningen mot lys under lagring.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2,5 ml konsentrat i et 5 ml Type 1 klart glass hetteglass med en grå klorbutylpropp med belegg og en 20 mm-aluminiumsforseglingshette med en hvit flip-off-propp.

Eske med ett hetteglass.

200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

10 ml konsentrat i et 20 ml Type 1 klart glass hetteglass med en grå klorbutylpropp med belegg og en 20 mm-aluminiumsforseglingshette med en hvit flip-off-propp.

Eske med ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner for fortynning

Bruk aseptisk teknikk for å klargjøre LYNOZYFIC. Hvert hetteglass er kun beregnet til enkeltdoser. Kast eventuell ubrukt del som er igjen i hetteglasset.

Ikke rist hetteglasset.

Inspiser visuelt for partikler og misfarging før administrering. LYNOZYFIC er en klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul væske som i det vesentlige er fri for synlige partikler. Kast hetteglasset hvis oppløsningen er uklar, misfarget eller inneholder partikler.

Trekk ut ønsket dose fra hetteglasset med LYNOZYFIC basert på tabell 12, og overfør til en intravenøs infusjonspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) til injeksjonsvæske, oppløsning. LYNOZYFIC er kompatibel med infusjonsposer med polyvinylklorid (PVC) ikke-dietylheksylftalat (ikke-DEHP), polyolefin (PO) eller etylvinylacetat (EVA). Bland fortynnet oppløsning ved å vende forsiktig. Ikke rist oppløsningen.

Tabell 12: LYNOZYFIC-volumer for tilsetning i infusjonsposen

LYNOZYFIC dose (mg)	Mengde LYNOZYFIC per hetteglass (mg)	Konsentrasjon av hetteglass (mg/ml)	Antall hetteglass som kreves	Totalt volum av LYNOZYFIC for å forberede dose (ml)	Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjon, USP infusjonspose (PVC eller PO) volum (ml)
5	5	2	1	2,5	50 eller 100
25	5	2	5	12,5	50 eller 100
200	200	20	1	10	50 eller 100
Endret dose på grunn av bivirkning ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a For instruksjoner om når du skal bruke den endrede dosen, se tabell 3, 4 og 5.					

For oppbevaringsbetingelser for infusjonsløsningen, se pkt. 6.3.

Etter at LYNOZYFIC er fortynnet som anvist, administreres som følger:

- Koble den klargjorte i.v.-infusjonsposen som inneholder den endelige LYNOZYFIC-oppløsningen til i.v.-slinger laget av PVC, polyetylen (PE)-foret PVC eller polyuretan (PU). Det anbefales å bruke et 0,2-mikron til 5-mikron polyetersulfon (PES)-filter.
- Fyll med LYNOZYFIC til enden av i.v.-slangen.
- Ikke bland LYNOZYFIC med andre legemidler eller administrer andre legemidler samtidig gjennom samme intravenøse slange.
- Når LYNOZYFIC-infusjonen er fullført, skal infusjonsslangen skylles med et tilstrekkelig volum med sterilt natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å sikre at hele innholdet i infusjonsposen blir administrert.
- Total infusjonstid skal inkludere skylling av infusjonsslangen.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Regeneron Irland DAC.
One Warrington Place,
Dublin 2
D02 HH27
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. april 2025

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkeren av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Irland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EF) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6 måned.

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at i hver medlemsstat der LYNOZYFIC markedsføres, har alle pasienter/omsorgspersoner som forventes å bruke LYNOZYFIC tilgang til/får pasientkortet som vil informere og forklare pasientene risikoen for cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) og immuneffektorcelleassosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS). Pasientkortet inneholder også en advarsel for helsepersonell som behandler pasienten om at pasienten mottar LYNOZYFIC, som kan forårsake CRS eller ICANS.

Pasientkortet vil inneholde følgende hovedmeldinger:

- En beskrivelse av de viktigste tegnene og symptomene på CRS og ICANS
- En beskrivelse av når du skal søke øyeblikkelig hjelp fra helsepersonell eller søke nødhjelp, dersom tegn og symptomer på CRS eller ICANS viser seg
- En påminnelse om at for de n første opptrappingsdosen av LYNOZYFIC, skal alle pasienter instrueres om å holde seg sammen med en omsorgsperson i nærheten av det kvalifiserte behandlingssenteret i 24 timer etter avslutning av infusjonen.
- En påminnelse for den andre opptrappingsbehandlingsdosen med LYNOZYFIC, eller hvilke som helst påfølgende doser, at den behandlende legen vil informere pasienten om det anses å være nødvendig for dem å holde seg sammen med en omsorgsperson i nærheten av det kvalifiserte behandlingssenteret i 24 timer etter avslutning av infusjonen.
- Foreskrivende leges kontaktopplysninger

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a iforordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For ytterligere å karakterisere varigheten av respons og langsiktig sikkerhet hos personer med myelomatose som har mottatt minst 3 tidligere behandlinger, inkludert en proteasomhemmer, et immunmodulerende middel og et anti-CD38-antistoff, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn den endelige studierapport av R5458-ONC-1826, en fase 1/2, åpen, første-i-menneskestudie av linvoseltamab monoterapi hos deltakere med RRMM.	Januar 2027
For å bekrefte effekten og sikkerheten av linvoseltamab indikert som monoterapi for behandling av voksne pasienter med tilbakefall og refraktær myelomatose som har fått minst 3 tidligere behandlinger, inkludert en proteasomhemmer, et immunmodulerende middel, og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og har vist sykdomsprogresjon ved siste behandling; skal innehaveren av markedsføringstillatelsen fremlegge resultatene av studie R5458-ONC-2245, en åpen fase 3 randomisert aktiv kontrollert studie utformet for å evaluere effekten og sikkerheten av linvoseltamab monoterapi kontra elotuzumab, pomalidomid og deksametason (EPd) hos deltakere med RRMM som har fått 1 til 4 tidligere behandlingslinjer, inkludert en proteasomhemmer og lenalidomid.	Juni 2027

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

LYNOZYFIC 5 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
linvoseltamab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 5 mg linvoseltamab i 2,5 ml ved en konsentrasjon på 2 mg/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, sukrose, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

5 mg /2,5 ml

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun for enkeltdose

Les pakningsvedlegget før bruk.

For intravenøs infusjon etter fortynning

Ikke rist hetteglasset.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Regeneron Irland DAC
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27, Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1917/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

LYNOZYFIC 5 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
linvoseltamab
i.v. etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 mg/2,5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

LYNOZYFIC 200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
linvoseltamab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 200 mg linvoseltamab i 10 ml ved en konsentrasjon på 20 mg/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, sukrose, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
200 mg/10 ml
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun for enkeltdose
Les pakningsvedlegget før bruk.
For intravenøs infusjon etter fortynning
Ikke rist hetteglasset.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Regeneron Irland DAC
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27, Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1917/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

LYNOZYFIC 200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
linvoseltamab
i.v. etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

200 mg/10 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

LYNOZYFIC 5 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning LYNOZYFIC 200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning linvoseltamab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du blir gitt dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva LYNOZYFIC er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt LYNOZYFIC
3. Hvordan du blir gitt LYNOZYFIC
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer LYNOZYFIC
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva LYNOZYFIC er og hva det brukes mot

LYNOZYFIC er et kreftlegemiddel som inneholder virkestoffet linvoseltamab.

Linvoseltamab brukes hos voksne til å behandle en type kreft i benmargen som kalles «multipelt myelomatose». Linvoseltamab brukes alene hos pasienter som har mottatt minst tre andre typer tidligere behandlinger for sin kreftsykdom, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og hvis kreft har forverret seg siden siste behandling.

Virkestoffet i LYNOZYFIC, linvoseltamab, er et bispesifikt monoklonalt antistoff. Det er en type protein som er utformet til å gjenkjenne og feste seg til to mål i kroppen: B-cellemodningsantigenet (BCMA) på overflaten av multipelt myelomatose, kreftceller og CD3 på overflaten av T-celler (celler i immunsystemet). Ved å feste seg til disse målproteinene, bringer linvoseltamab kreftcellene og T-cellene sammen. Dette aktiverer T-cellene, som deretter dreper myelomatosekreftcellene.

2. Hva du må vite før du blir gitt LYNOZYFIC

Du skal ikke bli gitt LYNOZYFIC dersom:

- du er allergisk overfor linvoseltamab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Hvis du ikke er sikker på om du er allergisk, snakk med lege eller sykepleier før du får LYNOZYFIC.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du blir gitt LYNOZYFIC hvis:

- du har hatt et anfall i løpet av de siste 12 månedene fordi LYNOZYFIC kan forårsake neurologiske bivirkninger.

Tester og kontroller

Før du får LYNOZYFIC:

- Legen din vil sjekke blodet ditt for tegn på infeksjon. Hvis du har en infeksjon, vil den bli behandlet før du starter LYNOZYFIC.
- Legen din vil også sjekke om du er gravid eller ammer (se avsnittet "Graviditet og amming" i avsnitt 2).

Under behandling med LYNOZYFIC,

vil legen din overvåke deg for bivirkninger. Legen din vil regelmessig sjekke blodtallene dine, fordi nivået av antall blodceller og andre blodkomponenter kan gå ned.

Se etter alvorlige bivirkninger

- Behandling med LYNOZYFIC kan forårsake «cytokinfrigjøringsyndrom» (CRS). CRS er en immunreaksjon som kan være alvorlig eller livstruende. Kontakt lege umiddelbart hvis du utvikler symptomer på CRS, inkludert: feber, frysninger, pustevansker, rask hjerterytme eller svimmelhet eller ørhet.
- Behandling med LYNOZYFIC kan forårsake en alvorlig immunreaksjon som kalles «immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom» (ICANS). Kontakt lege umiddelbart hvis du utvikler symptomer på ICANS, inkludert: problemer med å snakke, skrive eller forstå ting, føle seg forvirret eller være mindre våken eller bevisst, føle seg desorientert eller får anfall.

På grunn av muligheten for å utvikle ICANS med LYNOZYFIC, kan du ikke kjøre bil eller betjene tunge maskiner i 24 timer etter at du har mottatt behandling med den første og andre dosen av LYNOZYFIC eller hvis du har symptomer som å føle deg trett, svimmel eller forvirret mens du får behandling med LYNOZYFIC.

- Behandling med LYNOZYFIC kan forårsake alvorlige, livstruende eller dødelige infeksjoner, inkludert en sjelden, men alvorlig hjerneinfeksjon kalt progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Kontakt legen din umiddelbart hvis du utvikler tegn og symptomer på en infeksjon, inkludert: feber, frysninger, skjelving, tretthet, hoste, kortpustethet, rask pust, rask puls, klønete, svakhet, vansker med å gå, endringer i syn, hukommelsestap eller problemer med å snakke eller tenke.
- Behandling med LYNOZYFIC kan forårsake hypogammaglobulinemi, en tilstand der kroppen ikke produserer nok immunglobuliner (også kjent som antistoffer), som er viktige for å bekjempe infeksjoner.
- Behandling med LYNOZYFIC kan forårsake nøytropeni (lave nivåer av nøytrofiler, en type hvite blodlegemer), som kan øke risikoen for infeksjon, og febril nøytropeni (lave nivåer av nøytrofiler med feber).

Informér legen eller sykepleieren umiddelbart hvis du har noen av bivirkningene som er nevnt ovenfor under behandling med LYNOZYFIC – se «Alvorlige bivirkninger» i avsnitt 4 for mer informasjon. Du vil også få et pasientkort som inneholder informasjon om bivirkninger av CRS og ICANS som kan oppstå med LYNOZYFIC og hvordan du gjenkjenner dem. Du bør alltid ha med deg pasientkortet og vise det til helsepersonell som behandler deg.

Barn og ungdom

Ikke gi LYNOZYFIC til barn eller ungdom under 18 år. Dette er fordi LYNOZYFIC ikke har blitt studert i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og LYNOZYFIC

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette inkluderer legemidler du kan få uten resept og plantebaserte legemidler.

Snakk med legen eller sykepleieren før du får LYNOZYFIC hvis du har hatt en nylig vaksinasjon eller skal bli vaksinert.

Du kan få levende vaksiner mer enn fire uker før din første dose av LYNOZYFIC og i månedene etter avsluttet behandling med LYNOZYFIC. Legen din vil sjekke om du kan få en levende vaksine etter avsluttet behandling.

Graviditet og amming

Det er ikke kjent om LYNOZYFIC påvirker et ufødt barn eller om det går over i morsmelk. Snakk med lege eller sykepleier før du får LYNOZYFIC dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Legen din kan også utføre en graviditetstest før du blir gitt LYNOZYFIC.

Prevensjon

Hvis du kan bli gravid, må du bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i minst 5 måneder etter at behandlingen med LYNOZYFIC er avsluttet.

Graviditet

LYNOZYFIC er ikke anbefalt under graviditet og til kvinner som kan bli gravide og ikke bruker prevensjon. Dette legemiddelet kan skade det ufødte barnet hvis det brukes under graviditet. Informer legen eller sykepleieren umiddelbart hvis du blir gravid mens du behandles med dette legemidlet.

Amming

Du bør ikke amme under behandling og i minst 5 måneder etter din siste behandling med LYNOZYFIC. Dette er fordi det ikke er kjent om noe LYNOZYFIC går over i morsmelken og kan påvirke barnet.

Kjøring og bruk av verktøy eller maskiner

LYNOZYFIC har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ikke kjør, bruk verktøy, bruk tunge maskiner eller gjør ting som kan utgjøre en fare for deg selv:

- i 24 timer etter at du har fått dine første og andre doser av LYNOZYFIC, eller
- hvis du får nye symptomer som svimmelhet eller forvirring på noe tidspunkt under behandling med LYNOZYFIC (se «Mulige bivirkninger» i avsnitt 2), eller
- dersom legen din har fortalt deg det.

LYNOZYFIC inneholder polysorbat 80

5 mg hetteglass med linvoseltamab inneholder 2,5 mg polysorbat 80 i hvert 2,5 ml hetteglass som tilsvarer 1 mg/ml.

200 mg hetteglass med linvoseltamab inneholder 10 mg polysorbat 80 i hvert 10 ml hetteglass som tilsvarer 1 mg/ml.

Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

3. Hvordan du blir gitt LYNOZYFIC

LYNOZYFIC vil bli gitt til deg under tilsyn av en lege som har erfaring med behandling av myelomatose. Følg behandlingsplanen som legen har forklart deg. Snakk med legen din hvis du er usikker.

Når LYNOZYFIC gis

Dette legemidlet gis først i lavere doser, kalt opptrappingsbehandlingsdoser, før du får fulle behandlingsdoser.

- I Uke 1 Dag 1 vil du gitt den første opptrappingsbehandlingsdosen på 5 mg
- I Uke 2 Dag 1 vil du bli gitt den andre opptrappingsbehandlingsdosen på 25 mg
- I Uke 3 Dag 1 vil du bli gitt den første fulle behandlingsdosen på 200 mg

Du vil deretter motta «fulle behandlingsdoser» på 200 mg:

- en gang i uken for 10 doser (uke 4 til uke 13)
- og deretter annenhver uke (uke 14 til uke 24)

Hvis du fortsatt drar nytte av LYNOZYFIC etter minst 17 behandlingsdoser, vil legen bestemme at du vil få fulle behandlingsdoser:

- hver 2. uke eller
- hver 4. uke (hvis du responderer svært godt på behandlingen).

Legen din kan fortsette behandlingen så lenge du fortsetter å respondere på LYNOZYFIC eller så lenge bivirkningene ikke er for alvorlige. Legen din kan endre dosen eller når du får LYNOZYFIC, hvis du har visse bivirkninger.

Hvordan LYNOZYFIC blir gitt og overvåking

LYNOZYFIC gis i en vene, som et drypp (intravenøs infusjon). Legen din vil justere tiden som kreves for infusjon, avhengig av hvordan du reagerer på behandlingen.

- Opptrappingsbehandlingsdose 1, opptrappingsbehandlingsdose 2 og den første fulle behandlingsdosen vil bli gitt over 4 timer.
- Du skal overvåkes for mulige bivirkninger under administreringen og i 24 timer etter den første infusjonen.
 - Dette er for å se etter tegn eller symptomer på CRS, «infusjonsrelaterte reaksjoner» (IRR) eller ICANS (se avsnittet «Vær oppmerksom på alvorlige bivirkninger» i avsnitt 2).
- Hvis du har hatt CRS, ICANS eller andre moderate eller alvorlige bivirkninger etter den første dosen, skal du overvåkes i 24 timer etter den andre dosen.
- Du bør planlegge å holde deg i nærheten av stedet der du fikk behandling med en omsorgsperson i løpet av 24-timers overvåkingsperioden.
- Hvis du ikke har noen bivirkninger etter opptrappingsbehandlingsdosene og den første fulle behandlingsdosen, kan legen gi den neste infusjonen over 1 time. Hvis det tolereres, kan legen gi deg andre infusjoner i løpet av 30 minutter.

Andre legemidler gitt før behandling med LYNOZYFIC

Du vil få andre legemidler før hver av de første fire dosene av LYNOZYFIC. Disse bidrar til å redusere sjansen for bivirkninger, som cytokinfrigjøringssyndrom eller infusjonsrelaterte reaksjoner. Disse kan inkludere legemidler for å redusere risikoen for:

- en allergisk reaksjon (antihistaminer)
- betennelse (kortikosteroider)
- feber (som paracetamol)

Du kan også få disse legemidlene for senere doser av LYNOZYFIC basert på eventuelle bivirkninger du har.

Du vil sannsynligvis også bli gitt ekstra legemidler for å redusere sjansen for å få en infeksjon og/eller basert på eventuelle bivirkninger du har eller din medisinske historie.

Hvis du får mer LYNOZYFIC enn du skal

Dette legemidlet vil bli gitt av legen eller sykepleieren din, og det er usannsynlig at du vil få for mye. I tilfelle du blir gitt for mye (en overdose), vil legen din kontrollere deg for bivirkninger.

Dersom du har glemt timeavtalen din for å få LYNOZYFIC

Det er svært viktig å møte opp til alle avtalene dine. Hvis du går glipp av en avtale, gjør en til så snart som mulig.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

Dersom du avbryter LYNOZYFIC

Ikke avbryt behandling med LYNOZYFIC med mindre du har diskutert dette med legen din. Dette er fordi det å avbryte behandlingen din kan gjøre tilstanden din verre.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Få medisinsk hjelp med en gang hvis du får noen av de følgende alvorlige bivirkningene, som kan være alvorlige og kan i sjeldne tilfeller være dødelige når ikke behandlet riktig og i tide.

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- cytokinfrigjøringsyndrom (CRS)– som kan inkludere feber, svimmelhet eller ørhet, frysninger, pustevansker eller rask hjerterytme
- lungebetennelse (pneumoni), med symptomer så som hoste, feber, pustevansker, sår hals, tretthet eller nytt tap av smaks- eller luktesans
- COVID-19 infeksjon, med symptomer som feber, frysninger, hoste, pustevansker, sår hals, fatigue eller nytt tap av smaks- eller luktesans
- urinveisinfeksjon, med symptomer som feber, frysninger, smerte eller brennende følelse ved urinering, økt trang til å urinere eller ryggsmerte
- lave nivåer av antistoffer som kalles «immunglobuliner» i blodet (hypogammaglobulinemi), som kan gjøre infeksjoner mer sannsynlige
- lave nivåer av en type hvite blodceller (nøytropeni) som kan gjøre infeksjoner mer sannsynlige – vist i blodprøver

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR), som kan inkludere feber, svimmelhet eller ørhet, frysninger, pustevansker eller rask hjerterytme
- tegn på en alvorlig immunreaksjon som kalles «immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom» (ICANS) – noen av tegnene er:
 - problemer med å snakke, skrive eller forstå ting
 - føler seg forvirret eller mindre våken eller bevisst
 - følelse av å være desorientert
 - anfall
- lavt antall av en type hvite blodceller med feber (febril nøytropeni)
- alvorlig infeksjon i hele kroppen (sepsis)
- cytomegalovirus (CMV)-infeksjon (kan forårsake alvorlige blod- og vevsinfeksjoner)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Symptomene på PML kan inkludere klossethet, svakhet, vanskeligheter med å gå, endringer i syn, tap av hukommelse eller vanskeligheter med å snakke eller tenke.

Informer legen din umiddelbart hvis du merker noen av de alvorlige bivirkningene som er nevnt ovenfor.

Andre bivirkninger

Andre bivirkninger er oppført nedenfor. Snakk med lege eller sykepleier hvis du opplever noen av disse bivirkningene.

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- infeksjon i nese, bihuler eller hals (øvre luftveisinfeksjon)
- lave nivåer av blodplater (trombocytopeni) som kan gjøre det mer sannsynlig at du får blåmerker eller blødninger
- lave nivåer av røde blodceller (anemi)
- lavt antall hvite blodceller (lymfopeni)
- nedsatt matlyst
- økte nivåer av urinsyre i blodet
- lave nivåer av fosfat (hypofosfatemi)
- søvnvansker (insomni)
- endring i hjernefunksjon (encefalopati)
- smerte eller muskelømheter
- smerte
- muskelsvakhet eller endringer i muskelbevegelse
- hodepine
- høyt blodtrykk (hypertensjon)
- hoste
- kortpustethet (dyspné)
- tett nese
- diaré
- forstoppelse
- kvalme
- oppkast
- utslett
- hovne hender, ankler eller føtter (ødem)
- feber
- utmattelse (fatigue)
- frysninger
- økte nivåer av kreatinin i blodet
- redusert vekt

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- økt nivå av leverenzym transaminase i blodet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer LYNOZYFIC

LYNOZYFIC vil bli oppbevart på sykehuset eller klinikken av legen din.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Uåpnet hetteglass

- Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C).
- Skal ikke fryses.
- Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Infusjonsløsning

Når den er klargjort, administrer fortynnet oppløsning umiddelbart. Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk har blitt vist for den fortynnede infusjonsløsningen som følger:

- Opptil 8 timer ved romtemperatur (20 til 25 °C) fra klargjøring til start av infusjonen.
- Opptil 48 timer i kjøleskap ved 2 til 8 °C fra klargjøring til start av infusjonen.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og forhold før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Beskytt infusjonsløsningen mot lys under lagring.

Legen din vil kaste alle legemidler som ikke er nødvendig på riktig måte. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Virkestoffet er linvoseltamab.

- Hvert hetteglass inneholder 5 mg linvoseltamab i 2,5 ml (2 mg/ml).
- Hvert hetteglass inneholder 200 mg linvoseltamab i 10 ml (20 mg/ml).

Andre innholdsstoffer er histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, sukrose, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker (se «LYNOZYFIC inneholder polysorbat 80» i avsnitt 2).

Hvordan LYNOZYFIC ser ut og innholdet i pakningen

LYNOZYFIC konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning leveres som en klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul væske som i all vesentlighet er fri for partikler som leveres i et hetteglass.

LYNOZYFIC leveres i to styrker (5 mg og 200 mg). Hver eske med LYNOZYFIC inneholder ett hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Regeneron Irland DAC
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Irland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere

informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 0800 89383

България

Regeneron Ireland DAC
Тел.: 008002100419

Česká republika

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 050 148

Danmark

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 80 20 03 57

Deutschland

Regeneron GmbH
Tel.: 0800 330 4267

Eesti

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 004 4845

Ελλάδα

Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 00800 44146336

España

Regeneron Spain S.L.U.
Tel: 900031311

France

Regeneron France SAS
Tél: 080 554 3951

Hrvatska

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 787 074

Ireland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 1800800920

Ísland

Regeneron Ireland DAC
Sími: 800 4431

Lietuva

Regeneron Ireland DAC
Tel: 8 800 33598

Luxembourg/Luxemburg

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 8007-9000

Magyarország

Regeneron Ireland DAC
Tel.: 06-809-93029

Malta

Regeneron Ireland DAC
Tel: 80065169

Nederland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 020 0943

Norge

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 8003 15 33

Österreich

Regeneron Ireland DAC
Tel: 01206094094

Polska

Regeneron Ireland DAC
Tel.: 800 080 691

Portugal

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800783394

România

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 400670

Slovenija

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 83155

Slovenská republika

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 123 255

Italia

Regeneron Italy S.r.l.
Tel: 800180052

Suomi/Finland

Regeneron Ireland DAC
Puh/Tel: 0800 772223

Κύπρος

Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 800 925 47

Sverige

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0201 604786

Latvija

Regeneron Ireland DAC
Tel: 8000 5874

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:
Prosedyrer for riktig håndtering og destruksjon av legemidler mot kreft bør vurderes.

Instruksjoner for fortynning

Bruk aseptisk teknikk for å klargjøre LYNOZYFIC. Hvert hetteglass er kun beregnet til enkeltdoser. Kast eventuell ubrukt del som er igjen i hetteglasset.

Ikke rist hetteglasset.

Inspiser visuelt for partikler og misfarging før administrering. LYNOZYFIC er en klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning som i all vesentlighet er fri for synlige partikler. Kast hetteglasset hvis oppløsningen er uklar, misfarget eller inneholder partikler.

Trekk ut ønsket dose fra hetteglasset med LYNOZYFIC basert på tabell 1, og overfør til en intravenøs infusjonspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) til injeksjonsvæske, oppløsning. LYNOZYFIC er kompatibel med infusjonsposer med polyvinylklorid (PVC) ikke-dietylheksylftalat (ikke-DEHP), polyolefin (PO) eller etylvinylacetat (EVA). Bland fortynnet oppløsning ved å vende forsiktig. Ikke rist oppløsningen.

Tabell 1: LYNOZYFIC-volumer for tilsetning i infusjonsposen

LYNOZYFIC dose (mg)	Mengde LYNOZYFIC per hetteglass (mg)	Konsentrasjon av hetteglass (mg/ml)	Antall hetteglass som kreves	Totalt volum av LYNOZYFIC for å forberede dose (ml)	Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjon, USP infusjonspose (PVC eller PO) volum (ml)
5	5	2	1	2,5	50 eller 100
25	5	2	5	12,5	50 eller 100
200	200	20	1	10	50 eller 100
Endret dose på grunn av bivirkning^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a For instruksjoner om når du skal bruke den endrede dosen, se tabell 3, tabell 4 og tabell 5 i preparatomtalen.					

Etter at LYNOZYFIC er fortynnet som anvist, administreres som følger:

- Koble den klargjorte IV-infusjonsposen som inneholder den endelige LYNOZYFIC-oppløsningen til IV-slanger laget av PVC, polyetylen (PE)-foret PVC eller polyuretan (PU). Det anbefales å bruke et 0,2-mikron til 5-mikron polyetersulfon (PES)-filter.
- Fyll med LYNOZYFIC til enden av IV-slangen.
- Ikke bland LYNOZYFIC med andre legemidler eller administrer andre legemidler samtidig gjennom samme intravenøse slange.
- Når LYNOZYFIC-infusjonen er fullført, skal infusjonsslangen skylles med et tilstrekkelig volum med sterilt natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å sikre at hele innholdet i infusjonsposen blir administrert.
- Total infusjonstid skal inkludere skylling av infusjonsslangen.

Når den er klargjort, administrer fortynnet oppløsning umiddelbart. Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk har blitt demonstrert for den fortynnete infusjonsløsningen som følger:

- Opptil 8 timer ved romtemperatur (20 til 25 °C) fra klargjøring til start av infusjonen.
- Opptil 48 timer i kjøleskap ved 2 til 8 °C fra klargjøring til start av infusjonen.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og forhold før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Beskytt infusjonsløsningen mot lys under lagring.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.