

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LYNOZYFIC 5 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
LYNOZYFIC 200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

LYNOZYFIC 5 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Każda fiolka zawiera 5 mg linwoseltamabu w objętości 2,5 ml w stężeniu 2 mg/ml.

LYNOZYFIC 200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Każda fiolka zawiera 200 mg linwoseltamabu w objętości 10 ml w stężeniu 20 mg/ml.

Linwoseltamab jest rekombinowanym dwuswoistym ludzkim przeciwciałem klasy IgG4 wytwarzanym na drodze technologii rekombinacji DNA w hodowli zawieszinowej komórek jajnika chemiczaka pręgowanego (CHO).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Fiolka 5 mg linwoseltamabu zawiera 2,5 mg polisorbátu 80 w każdej fiołce 2,5 ml, co odpowiada stężeniu 1 mg/ml.

Fiolka 200 mg linwoseltamabu zawiera 10 mg polisorbátu 80 w każdej fiołce 10 ml, co odpowiada stężeniu 1 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do białozółtego płyn, zasadniczo pozbawiony widocznych cząstek stałych, o pH 6,0 i osmolarności około 358 mmol/l (2 mg/ml) lub około 372 mmol/l (20 mg/ml).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy LYNOZYFIC jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy zostali poddani co najmniej 3 wcześniejszym terapiom, w tym terapii inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym i przeciwciałem monoklonalnym anty-CD38 i u których stwierdzono progresję choroby podczas ostatniej terapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Produkt leczniczy LYNOZYFIC powinien być podawany przez pracownika opieki zdrowotnej dysponującym natychmiastowym dostępem do sprzętu ratunkowego i odpowiednim wsparciem medycznym w celu opanowania ciężkich reakcji, takich jak zespół uwalniania cytokin (CRS), reakcje związane z wlewem (IRR) lub zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS) w razie ich wystąpienia (patrz punkt 4.4).

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badanie morfologiczne krwi. Należy wykluczyć jakiegokolwiek czynne zakażenie (patrz punkt 4.4). Należy również wykluczyć ciążę u kobiet zdolnych do posiadania potomstwa (patrz punkt 4.6).

Dawkowanie

Premedykacja

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia CRS lub IRR należy podać produkty lecznicze stosowane w premedykacji, które wymieniono w Tabeli 1 (patrz punkt 4.4 i 4.8). Produkty lecznicze stosowane w premedykacji należy podawać do chwili, gdy wystąpi tolerancja dwóch pełnych dawek, objawiająca się brakiem CRS lub IRR.

Tabela 1: Produkty lecznicze stosowane w premedykacji

Dawka	Produkty lecznicze stosowane w premedykacji	Podawanie w odniesieniu do wlewu produktu leczniczego LYNOZYFIC
Stopniowe zwiększanie dawki (w tym pierwsza dawka 200 mg)	Deksametazon 40 mg dożylnie	1 do 3 godzin przed wlewem
	Leki przeciwhistaminowe (np. difenhydramina 25 mg doustnie lub dożylnie)	30 do 60 minut przed wlewem
	Paracetamol (np. 500 do 1000 mg doustnie)	30 do 60 minut przed wlewem
Druga dawka 200 mg	Deksametazon	1 do 3 godzin przed wlewem
	40 mg deksametazonu dożylnie u pacjentów, u których wystąpiły CRS lub IRR po wcześniejszym wlewie.	
	10 mg deksametazonu dożylnie u pacjentów, u których nie wystąpiły CRS lub IRR po wcześniejszym wlewie.	
	Leki przeciwhistaminowe (np. difenhydramina 25 mg doustnie lub dożylnie)	30 do 60 minut przed wlewem
	Paracetamol (np. 500 do 1000 mg doustnie)	30 do 60 minut przed wlewem
Następna dawka 200 mg	• Jeśli u pacjenta wystąpiły CRS lub IRR po wcześniejszym wlewie, należy ponownie podać produkty lecznicze stosowane w premedykacji zgodnie z opisem dotyczącym drugiej dawki 200 mg powyżej, • Kiedy dawka 200 mg będzie tolerowana bez CRS i (lub) IRR: ○ Jeśli pacjent otrzymał 40 mg deksametazonu dożylnie z wcześniejszym wlewem, należy zmniejszać dawkę	

Dawka	Produkty lecznicze stosowane w premedykacji	Podawanie w odniesieniu do wlewu produktu leczniczego LYNOZYFIC
	podawanego dożylnie deksametazonu do 10 mg i kontynuować podawanie innych produktów leczniczych stosowanych w premedykacji, jak opisano powyżej. ○ Jeśli pacjent otrzymał 10 mg deksametazonu dożylnie z wcześniejszym wlewem, należy przerwać podawanie wszystkich produktów leczniczych stosowanych w premedykacji.	

Leczenie profilaktyczne

U wszystkich pacjentów zaleca się leczenie profilaktyczne zgodnie z miejscowymi wytycznymi obowiązującymi w instytucji dotyczącymi zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (PJP) oraz wirusy opryszczki zwykłej i półpaśca. Należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie leków przeciwbakteryjnych i przeciwvirusowych, w tym profilaktykę zakażenia cytomegalowirusem (CMV), w oparciu o miejscowe wytyczne obowiązujące w instytucji (patrz punkt 4.4).

Zalecane dawkowanie

Dawki zalecane przy stopniowym zwiększaniu dawki leczniczej, pełną dawkę leczniczą i częstotliwość podawania produktu przedstawiono w Tabeli 2. Każdą dawkę należy podawać tylko jeżeli poprzednia dawka jest tolerowana. W wypadku braku tolerancji dawek, patrz Tabela 3, Tabela 4 i Tabela 5.

Wszyscy pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ewentualnych CRS, IRR i ICANS w trakcie podawania wlewu oraz przez 24 godziny po zakończeniu wlewu pierwszej dawki podawanej w ramach stopniowego zwiększania dawki. Pacjentów należy poinstruować, aby przebywali z opiekunem w pobliżu ośrodka badawczego przez 24 godziny po podaniu pierwszej dawki leczniczej podawanej w ramach stopniowego zwiększania dawki (patrz punkt 4.4).

Pacjenci, u których wystąpiły CRS, IRR, neurologiczne działania niepożądane lub jakiekolwiek zdarzenie niepożądane stopnia ≥ 2 , przy podaniu pierwszej dawki leczniczej w ramach stopniowego zwiększania dawki, powinni być monitorowani w trakcie podawania wlewu oraz przez 24 godziny po podaniu drugiej dawki w ramach stopniowego zwiększania dawki leczniczej i powinni zostać poinstruowani, aby przebywali z opiekunem w pobliżu ośrodka badawczego przez 24 godziny (patrz punkt 4.4).

Tabela 2: Zalecane dawkowanie

Harmonogram dawkowania	Dzień ^a	Dawka produktu leczniczego LYNOZYFIC	
Schemat stopniowego zwiększania dawki	Tydzień 1, dzień 1	Dawka lecznicza 1 w ramach stopniowego zwiększania dawki	5 mg
	Tydzień 2, dzień 1	Dawka lecznicza 2 w ramach stopniowego zwiększania dawki	25 mg
	Tydzień 3, dzień 1	Pierwsza pełna dawka w ramach leczenia	200 mg
Schemat dawkowania raz w tygodniu	Tydzień 4 do tygodnia 13 dla 10 dawek leczenia	Pełne dawki w ramach leczenia	200 mg
Schemat dawkowania co 2 tygodnie	Tydzień 14, a następnie co 2 tygodnie	Pełne dawki w ramach leczenia	200 mg
Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 17 dawek 200 mg i potwierdzono u nich bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR) lub lepszą, zgodnie z kryteriami międzynarodowej grupy roboczej ds. szpiczaka (IMWG) w lub po tygodniu 24^b			

Harmonogram dawkowania	Dzień ^a	Dawka produktu leczniczego LYNOZYFIC	
Schemat dawkowania co 4 tygodnie	W tygodniu 24 lub później, a następnie co 4 tygodnie	Dawki w ramach leczenia	200 mg
^a Dawki cotygodniowe powinny być podawane w odstępie co najmniej 5 dni. ^b Pacjenci, którzy nie osiągnęli odpowiedzi VGPR lub lepszej w tygodniu 24, powinni nadal otrzymywać produkt leczniczy LYNOZYFIC co 2 tygodnie.			

Czas trwania leczenia

Leczenie należy kontynuować do momentu wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.

Postępowanie w przypadku działań niepożądanych

W Tabeli 3 opisano postępowanie w przypadku CRS. W Tabeli 4 opisano postępowanie w przypadku ICANS. W Tabeli 5 opisano postępowanie w przypadku innych zdarzeń niepożądanych.

Zespół uwalniania cytokin

Rozpoznanie CRS należy dokonać na podstawie obrazu klinicznego (patrz punkt 4.4). Należy ocenić i rozpocząć leczenie innych przyczyn gorączki, hipoksji i niedociśnienia. W przypadku podejrzenia CRS należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego LYNOZYFIC do czasu ustąpienia CRS. Leczenie CRS należy prowadzić zgodnie z zaleceniami podanymi w Tabeli 3 i zgodnie z aktualną praktyką kliniczną. Należy zastosować leczenie wspomagające CRS, które może obejmować intensywną opiekę w przypadku ciężkiego lub zagrażającego życiu CRS.

Tabela 3: Zalecenia dotyczące leczenia zespołu uwalniania cytokin

Stopień ^a	Występujące objawy	Zalecenia
Stopień 1	Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$	- Wstrzymać leczenie do czasu ustąpienia CRS. - Zapewnić leczenie wspomagające, które może obejmować intensywną opiekę. - Rozważyć terapię antycytokinową^c lub kortykosteroidy^d. - Przed ponownym rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z Tabelą 6.
Stopień 2	Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$ z: niedociśnieniem reagującym na płynoterapię i niewymagającym stosowania leków wazopresyjnych lub hipoksją wymagającą niskoprzepływowej tlenoterapii ^c przez kaniulę donosową lub nadmuch.	- Wstrzymać leczenie do czasu ustąpienia CRS. - Zapewnić leczenie wspomagające, które może obejmować intensywną opiekę. - Jeśli objawy nie ustępują w ciągu 4 godzin, należy zastosować terapię antycytokinową^c. - U pacjentów z toksycznością narządową należy zastosować kortykosteroidy^d. - Przed ponownym rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z Tabelą 6.
Stopień 3	Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$ z: niedociśnieniem wymagającym podania leku wazopresyjnego (z wazopresyną lub bez)	- Wstrzymać leczenie do czasu ustąpienia CRS. - Zapewnić leczenie wspomagające, która może obejmować intensywną

Stopień ^a	Występujące objawy	Zalecenia
	lub hipoksją wymagającą wysokoprzepływową tlenoterapię ^e przez kaniulę nosową, maskę twarzową, aparat oddechowy o obiegu zamkniętym lub maskę Venturiego.	opiekę, w tym zastosowanie terapii antycytokinowej ^c i kortykosteroidów ^d . • Przed ponownym rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z Tabelą 6. • Trwale przerwać leczenie, jeśli CRS stopnia 3. powróci podczas kolejnych wlewów.
Stopień 4	Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$ z: niedociśnieniem wymagającym stosowania wielu leków wazopresyjnych (z wyłączeniem wazopresyny) lub hipoksją wymagającą tlenoterapii dodatnim ciśnieniem (np. stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (CPAP), dwupoziomowe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (BiPAP), intubacja i wentylacja mechaniczna).	• Trwale przerwać leczenie. • CRS należy leczyć zgodnie z zaleceniami dla stopnia 3.
Inne	AST/ALT $> 5 \times \text{GGN}$ związane z CRS stopnia 3. lub niższego	• Wstrzymanie leczenia do czasu ustąpienia CRS i spadku AST/ALT $< 3 \times \text{GGN}$, jeżeli wartość w punkcie wyjściowym była w normie, lub 1,5 do $3 \times$ wartości w punkcie wyjściowym, jeżeli przekraczała normę. • Zapewnić leczenie wspomagające, które może obejmować intensywną opiekę i monitorować stan pacjenta. • Przed ponownym rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z Tabelą 6.
^a	Na podstawie kryteriów Lee dotyczących CRS (Lee et al., 2019).	
^b	Powiązane z CRS. Gorączka nie zawsze musi występować równocześnie z niedociśnieniem lub hipoksją, ponieważ mogą ją maskować interwencje takie jak steroidy, leki przeciwgorączkowe lub leczenie antycytokinowe.	
^c	Można rozważyć podanie tocilizumabu w dawce 8 mg/kg, nie wyższej niż 800 mg, we wlewie trwającym 1 godzinę.	
^d	Np. 20 mg deksametazonu na dobę w dawkach podzielonych lub równoważnik.	
^e	Niskoprzepływową tlenoterapię definiuje się jako dostarczanie tlenu z szybkością $< 6 \text{ l/minutę}$; wysokoprzepływową tlenoterapię definiuje się jako dostarczanie tlenu z szybkością $\geq 6 \text{ l/minutę}$.	

Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)

Zalecenia dotyczące leczenia ICANS zestawiono w Tabeli 4. Przy pierwszych objawach podejrzenia ICANS należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego LYNOSYFIC i rozważyć konsultację z neurologiem i innymi specjalistami w celu przeprowadzenia dalszej oceny i zastosowania leczenia. Należy wykluczyć inne przyczyny objawów neurologicznych. Zapewnić leczenie wspomagające, które może obejmować intensywną opiekę w przypadku ciężkiego lub zagrażającego życiu ICANS.

Tabela 4: Zalecenia dotyczące leczenia ICANS

Stopień^a	Występujące objawy^b	Zalecenia
Wszystkie stopnie	Patrz informacje dla każdego stopnia.	• Zapewnić leczenie wspomagające, które może obejmować intensywną opiekę. Należy postępować zgodnie z aktualną praktyką kliniczną. • Należy rozważyć stosowanie pozbawionych działania uspokajającego przeciwdrgawkowych produktów leczniczych w profilaktyce napadów padaczkowych.
Stopień 1	Wynik w skali oceny ICE ^c 7-9, lub obniżona świadomość ^d : budzi się spontanicznie.	• Wstrzymać leczenie do czasu ustąpienia objawów neurologicznych lub ich powrotu do stanu wyjściowego. • Przed ponownym rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z Tabelą 6.
Stopień 2	Wynik w skali oceny ICE ^c 3-6, lub obniżona świadomość ^d : budzi się po usłyszeniu głosu.	• Wstrzymać leczenie do czasu ustąpienia objawów neurologicznych lub ich powrotu do stanu wyjściowego. • Deksametazon^e należy podawać w dawce 10 mg i.v. co 6 godzin. Kontynuować stosowanie deksametazonu do momentu ustąpienia objawów do stopnia 1. lub niższego, a następnie zmniejszyć dawkę. • Przed ponownym rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z Tabelą 6.
Stopień 3	Wynik w skali oceny ICE ^c 0-2, lub obniżona świadomość ^d : budzi się tylko po bodźcu dotykowym, lub napady drgawkowe: • napady kliniczne, ogniskowe lub uogólnione, które szybko ustępują albo • napady niedrgawkowe widoczne na elektroencefalogramie (EEG), które ustępują po interwencji, albo podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe: obrzęk ogniskowy/miejscowy w badaniu obrazowym.	• Wstrzymać leczenie do czasu ustąpienia objawów neurologicznych lub ich powrotu do stanu wyjściowego. • Należy rozważyć badanie neurologiczne. • Deksametazon^e należy podawać w dawce 10 mg i.v. co 6 godzin. Kontynuować stosowanie deksametazonu do momentu ustąpienia objawów do stopnia 1. lub niższego, a następnie zmniejszyć dawkę. • Przed ponownym rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z Tabelą 6. • Trwałe przerwanie leczenia z powodu nawracającego ICANS stopnia 3.
Stopień 4	Wynik w skali oceny ICE ^c 0, lub obniżona świadomość ^a : • pacjenta nie można obudzić lub wymaga energicznego lub powtarzającego się bodźca dotykowego do przebudzenia, albo • występuje otępienie lub śpiączka,	• Trwałe przerwać leczenie. • Należy rozważyć badanie neurologiczne. • Deksametazon^e należy podawać w dawce 10 mg i.v. co 6 godzin. Kontynuować stosowanie deksametazonu do momentu ustąpienia objawów do stopnia 1. lub niższego, a następnie zmniejszyć dawkę.

Stopień ^a	Występujące objawy ^b	Zalecenia
	lub napady drgawkowe: • zagrażający życiu przedłużający się napad drgawkowy (>5 minut) albo • powtarzające się napady objawiające się kliniczne lub w EEG bez powrotu do punktu wyjściowego pomiędzy napadami, albo zaburzenia motoryczne: • głębokie ogniskowe osłabienie motoryczne, takie jak niedowład połowiczny lub niedowład poprzeczny, albo podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe/obrzęk mózgu, z takimi objawami jak: • rozlany obrzęk mózgu w badaniu obrazowym lub • pozycja ciała w stanie odmóżdżenia lub odkorowania, albo • porażenie nerwu odwodzącego, albo • obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, albo • triada Cushinga.	
^a	Na podstawie klasyfikacji ICANS Amerykańskiego Towarzystwa Transplantologii i Terapii Komórkowej (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) z 2019 r.	
^b	Leczenie jest określone przez najcięższe zdarzenie, które nie jest związane z żadną inną przyczyną.	
^c	Jeżeli pacjenta można wybudzić i przeprowadzić ocenę encefalopatii wywołanej przez komórki efektorowe układu odpornościowego (ICE), należy ocenić: orientację (orientacja co do roku, miesiąca, miasta, szpitala = 4 punkty); nazywanie (nazwanie 3 przedmiotów, np. proszę wskazać zegar, długopis, guzik = 3 punkty); wykonywanie poleceń (np. „proszę pokazać mi 2 palce” lub „proszę zamknąć oczy i pokazać język” = 1 punkt); pisanie (zdolność do napisania standardowego zdania = 1 punkt); uwaga (odliczanie w dół od 100 co 10 = 1 punkt). Jeżeli pacjenta nie można wybudzić i nie ma możliwości przeprowadzenia oceny ICE (ICANS stopnia 4.) = 0 punktów.	
^d	Brak związku z inną przyczyną.	
^e	Wszystkie odniesienia do podawania deksametazonu dotyczą deksametazonu lub równoważnika.	

Inne działania niepożądane

Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku innych działań niepożądanych zestawiono w Tabeli 5.

Tabela 5: Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku innych działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Stopień	Zalecenia
	Stopień 2.	• Przerwać wlew i leczyć objawy.

Działanie niepożądane	Stopień	Zalecenia
Reakcje związane z wlewem (IRR)		- Można wznowić leczenie, podając pozostałą część wlewu (całkowity czas wlewu nie może przekroczyć łącznie 6 godzin), gdy objawy są stopnia 1. lub odpowiadają objawom występującym w punkcie wyjściowym. - Przed ponownym rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z Tabelą 6.
	Stopień 3.	- Przerwać wlew i leczyć objawy. - Można wznowić leczenie, gdy objawy będą stopnia 1. lub będą odpowiadać objawom w punkcie wyjściowym. - Przed ponownym rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z Tabelą 6. - Trwale przerwać leczenie, jeśli IRR stopnia 3 powróci podczas kolejnych wlewów.
	Stopień 4.	Trwale przerwać leczenie i leczyć objawy.
Neurologiczne zdarzenie niepożądane (z wyłączeniem ICANS)	Stopień 2.	- Wstrzymać leczenie do czasu ustąpienia objawów do stopnia 1. lub ich powrotu do stanu wyjściowego. - Przed ponownym rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z Tabelą 6.
	Stopień 3.	- Wstrzymać leczenie do czasu ustąpienia objawów do stopnia 1. lub do stanu w punkcie wyjściowym. - Przed ponownym rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z Tabelą 6.
	Stopień 4.	- Rozważyć trwale przerwanie leczenia. - Jeżeli leczenie nie zostanie trwale przerwane, należy wstrzymać podawanie kolejnych dawek do czasu ustąpienia objawów do stopnia 1. lub do stanu w punkcie wyjściowym i ponownie rozpocząć leczenie zgodnie z Tabelą 6.
Zakażenia	Stopień 3.	- Wstrzymać leczenie u pacjentów z czynną infekcją do momentu ustąpienia zakażenia do stopnia 1. lub niższego. - Przed ponownym rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z Tabelą 6.

Działanie niepożądane	Stopień	Zalecenia
	Stopień 4.	Rozważyć trwałe przerwanie leczenia. Jeżeli leczenie nie zostanie trwałe przerwane, należy wstrzymać podawanie kolejnych dawek do czasu ustąpienia objawów do stopnia 1. lub do stanu w punkcie wyjściowym i ponownie rozpocząć leczenie zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Tabeli 6.
Inne niehematologiczne działania niepożądane	Stopień 3.	- Wstrzymać leczenie do czasu ustąpienia objawów do stopnia 1. lub do stanu w punkcie wyjściowym. - Przed ponownym rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z Tabelą 6.
	Stopień 4.	- Rozważyć trwałe przerwanie leczenia. - Jeżeli leczenie nie zostanie trwałe przerwane, należy wstrzymać podawanie kolejnych dawek do czasu ustąpienia objawów do stopnia 1. lub do stanu w punkcie wyjściowym i ponownie rozpocząć leczenie zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Tabeli 6.
Hematologiczne działania niepożądane	Liczba płytek krwi poniżej 50 000/ μ l z krwawieniem LUB poniżej 25 000/ μ l	- Wstrzymać leczenie do osiągnięcia co najmniej 25 000/μl i braku oznak krwawienia. - Przed ponownym rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z Tabelą 6.
	Bezwzględna liczba neutrofili mniejsza niż $1,0 \times 10^9/l$ z zakażeniem stopnia 2. lub wyższego LUB poniżej $0,5 \times 10^9/l$	- Wstrzymać leczenie do osiągnięcia co najmniej $0,5 \times 10^9/l$ oraz do czasu ustąpienia objawów do stopnia 1. lub niższego. - Przed ponownym rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z Tabelą 6.
	Gorączka neutropeniczna	- Wstrzymać leczenie do momentu, gdy liczba neutrofili przekroczy $1,0 \times 10^9/l$ i gorączka ustąpi. - Przed ponownym rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z Tabelą 6.

Modyfikacje dawki na podstawie działań niepożądanych

W celu leczenia toksyczności związanej z produktem leczniczym LYNOZYFIC może być konieczne opóźnienie podania dawki (patrz punkt 4.4). W Tabelach 3, 4 i 5 podano sposób postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Zalecenia dotyczące wznowienia leczenia produktem leczniczym LYNOZYFIC po wystąpieniu działań niepożądanych zestawiono w Tabeli 6.

W przypadku wznowienia leczenia, dawkę produktu należy podać co najmniej 5 dni po podaniu poprzedniej dawki. Lecznicze dawki rosnące można powtarzać na podstawie oceny klinicznej. Dawki nie powinny przekraczać tych zalecanych w Tabeli 2. Podać produkty lecznicze stosowane w premedykacji zgodnie z Tabelą 1. Po wznowieniu leczenia, jeżeli podana dawka jest tolerowana, kontynuować podawanie kolejnej dawki zalecanego schematu dawkowania zgodnie z Tabelą 2.

Tabela 6: Zalecenia dotyczące wznowienia leczenia produktem leczniczym LINOZYFIC po wystąpieniu działań niepożądanych

Ostatnia podana dawka	Działanie niepożądane i stopień	Dawka w celu wznowienia leczenia w następnej zaplanowanej dawce ^a	Dodatkowe zalecenia dotyczące wznowienia leczenia ^b
5 mg	Stopień 1.: CRS, i ICANS	Jeżeli od ostatniej dawki upłynęło ≤ 14 dni, podać 25 mg	Wlew należy podawać z tą samą prędkością, co poprzednią dawkę
		Jeżeli od przyjęcia ostatniej dawki upłynęło > 14 dni, wznowić podawanie produktu, stopniowo zwiększając dawkę od 5 mg	
	Stopień 2.: CRS, IRR lub ICANS	Jeżeli od ostatniej dawki upłynęło ≤ 14 dni, podać 25 mg	- W przypadku wystąpienia CRS lub IRR w przeszłości podczas wznowiania leczenia należy rozważyć zmniejszenie prędkości wlewu do maksymalnie 50% (łącznie nie dłużej niż 6 godzin). - W przypadku wystąpienia CRS lub ICANS w przeszłości monitorować przez 24 godziny.
		Jeżeli od przyjęcia ostatniej dawki upłynęło > 14 dni, wznowić podawanie produktu stopniowo zwiększając dawkę od 5 mg	
	Stopień 3.: CRS, IRR lub ICANS	Podać 2,5 mg.	- W przypadku wystąpienia CRS lub IRR w przeszłości podczas wznowiania leczenia zmniejszyć prędkość wlewu do maksymalnie 50% (łącznie nie dłużej niż 6 godzin). Zwiększyć szybkość kolejnych wlewów, jeśli będą tolerowane. - W przypadku wystąpienia CRS lub ICANS w przeszłości hospitalizować przez 24 godziny.
	Nawracające, stopnia 3.: CRS, IRR lub ICANS	Należy trwale przerwać leczenie.	Nd.
	Stopień 4.: CRS, IRR lub ICANS		
	AST/ALT $> 5 \times$ GGN związane z CRS stopnia 2. lub niższego	Aktywność transaminaz zbliżająca się do aktywności w punkcie wyjściowym w ciągu 7 dni od wystąpienia podwyższonej aktywności, podać 25 mg	W przypadku CRS stopnia 2., podczas wznowienia leczenia należy rozważyć zmniejszenie prędkości wlewu do maksymalnie 50% (łącznie nie dłużej niż 6 godzin).
		Aktywność transaminaz, która nie zbliża się do aktywności w punkcie wyjściowym w ciągu 7 dni od wystąpienia podwyższonej aktywności, podać 2,5 mg	

Ostatnia podana dawka	Działanie niepożądane i stopień	Dawka w celu wznowienia leczenia w następnej zaplanowanej dawce ^a	Dodatkowe zalecenia dotyczące wznowienia leczenia ^b
	Wszystkie inne działania niepożądane w Tabeli 5	Jeżeli od ostatniej dawki upłynęło ≤14 dni, podać 25 mg Jeżeli od przyjęcia ostatniej dawki upłynęło >14 dni, wznowić podawanie produktu stopniowo zwiększając dawkę od 5 mg	Podawać przy takiej samej prędkości wlewu, co poprzednią dawkę.
25 mg	Stopień 1.: CRS i ICANS	Jeżeli od ostatniej dawki upłynęło ≤14 dni, podać 200 mg	Wlew należy podawać z tą samą prędkością, co poprzednią dawkę
		Jeżeli od ostatniej dawki upłynęło >14, ale ≤28 dni, wznowić podawanie produktu, stopniowo zwiększając dawkę od 25 mg	
		Jeżeli od przyjęcia ostatniej dawki upłynęło >28 dni, wznowić podawanie produktu, stopniowo zwiększając dawkę od 5 mg	
	Stopień 2.: CRS, IRR lub ICANS	Jeżeli od ostatniej dawki upłynęło ≤ 14 dni, podać 200 mg	- W przypadku wystąpienia CRS lub IRR w przeszłości podczas wznowiania leczenia należy rozważyć zmniejszenie prędkości wlewu do maksymalnie 50% (łącznie nie dłużej niż 6 godzin). - W przypadku wystąpienia CRS lub ICANS w przeszłości monitorować przez 24 godziny.
		Jeżeli od przyjęcia ostatniej dawki upłynęło > 14 dni ale ≤ 28 dni, wznowić podawanie produktu, stopniowo zwiększając dawkę od 25 mg	
		Jeżeli od przyjęcia ostatniej dawki upłynęło > 28 dni, wznowić podawanie produktu, stopniowo zwiększając dawkę od 5 mg	
	Stopień 3.: CRS, IRR lub ICANS	Podać 5 mg	- W przypadku wystąpienia CRS lub IRR w przeszłości podczas wznowiania leczenia zmniejszyć prędkość wlewu do maksymalnie 50% (łącznie nie dłużej niż 6 godzin). - W przypadku wystąpienia CRS lub ICANS w przeszłości hospitalizować przez 24 godziny.
	Nawracające, stopnia 3.: CRS, IRR lub ICANS	Należy trwale przerwać leczenie.	Nd.
	Stopień 4.: CRS, IRR lub ICANS		
	AST/ALT > 5 × GGN związane z CRS stopnia 2. lub niższego	Aktywność transaminaz zbliżająca się do aktywności w punkcie wyjściowym w ciągu 7 dni od wystąpienia podwyższonej aktywności, podać 200 mg	W przypadku CRS stopnia 2., podczas wznowienia leczenia należy rozważyć zmniejszenie prędkości wlewu do maksymalnie 50% (łącznie nie dłużej niż 6 godzin).
		Aktywność transaminaz, która nie zbliża się do aktywności w punkcie wyjściowym	

Ostatnia podana dawka	Działanie niepożądane i stopień	Dawka w celu wznowienia leczenia w następnej zaplanowanej dawce ^a	Dodatkowe zalecenia dotyczące wznowienia leczenia ^b
	Wszystkie inne działania niepożądane w Tabeli 5	w ciągu 7 dni od wystąpienia podwyższonej aktywności, wznowić leczenie, stopniowo zwiększając dawkę od 5 mg	Podawać przy takiej samej prędkości wlewu, co poprzednią dawkę.
		Jeżeli od ostatniej dawki upłynęło ≤ 14 dni, podać 200 mg	
		Jeżeli od przyjęcia ostatniej dawki upłynęło > 14 dni ale ≤ 28 dni, wznowić podawanie produktu, stopniowo zwiększając dawkę od 25 mg	
		Jeżeli od przyjęcia ostatniej dawki upłynęło > 28 dni, wznowić podawanie produktu, stopniowo zwiększając dawkę od 5 mg	
200 mg	Stopień 1.: CRS i ICANS	Jeżeli od ostatniej dawki upłynęło ≤ 49 dni, podać 200 mg	Wlew należy podawać z tą samą prędkością, co poprzednią dawkę
		Jeżeli od przyjęcia ostatniej dawki upłynęło > 49 dni, wznowić podawanie produktu, stopniowo zwiększając dawkę od 5 mg	
	Stopień 2.: CRS, IRR lub ICANS	Jeżeli od ostatniej dawki upłynęło ≤ 49 dni, podać 200 mg	- W przypadku wystąpienia CRS lub IRR w przeszłości podczas wznowiania leczenia należy rozważyć zmniejszenie prędkości wlewu do maksymalnie 50% (łącznie nie dłużej niż 6 godzin). - W przypadku wystąpienia CRS lub ICANS w przeszłości monitorować przez 24 godziny.
		Jeżeli od przyjęcia ostatniej dawki upłynęło > 49 dni, wznowić podawanie produktu, stopniowo zwiększając dawkę od 5 mg	
	Stopień 3.: CRS, IRR lub ICANS	Jeżeli od ostatniej dawki upłynęło ≤ 49 dni, podać 25 mg	- W przypadku wystąpienia CRS lub IRR w przeszłości podczas wznowiania leczenia zmniejszyć prędkość wlewu do maksymalnie 50% (łącznie nie dłużej niż 6 godzin). - W przypadku wystąpienia CRS lub ICANS w przeszłości hospitalizować przez 24 godziny.
		Jeżeli od przyjęcia ostatniej dawki upłynęło > 49 dni, wznowić podawanie produktu, stopniowo zwiększając dawkę od 5 mg	
	Nawracające, stopnia 3.: CRS, IRR lub ICANS	Należy trwale przerwać leczenie.	Nd.
	Stopień 4.: CRS, IRR lub ICANS		
	AST/ALT > 5 × GGN związane z CRS stopnia 2. lub niższego	Aktywność transaminaz zbliżająca się do aktywności w punkcie wyjściowym w ciągu 7 dni, podać 200 mg	W przypadku CRS stopnia 2., podczas wznowienia leczenia należy rozważyć zmniejszenie prędkości wlewu do maksymalnie 50% (łącznie nie dłużej niż 6 godzin).
		Aktywność transaminaz, która nie zbliża się do aktywności w punkcie wyjściowym	

Ostatnia podana dawka	Działanie niepożądane i stopień	Dawka w celu wznowienia leczenia w następnej zaplanowanej dawce ^a	Dodatkowe zalecenia dotyczące wznowienia leczenia ^b
		w ciągu 7 dni, a od przyjęcia ostatniej dawki minęło ≤ 49 dni, podać 25 mg	
		Aktywność transaminaz, która nie zbliża się do aktywności w punkcie wyjściowym w ciągu 7 dni, a od przyjęcia ostatniej dawki minęło > 49 dni, wznowić leczenie, stopniowo zwiększając dawkę od 5 mg	
	Wszystkie inne działania niepożądane w Tabeli 5	Jeżeli od ostatniej dawki upłynęło ≤ 49 dni, podać 200 mg	Podawać przy takiej samej prędkości wlewu, co poprzednią dawkę.
		Jeżeli od przyjęcia ostatniej dawki upłynęło > 49 dni, wznowić podawanie produktu, stopniowo zwiększając dawkę od 5 mg	
^a	W przypadku wznowienia leczenia, dawkę produktu należy podać co najmniej 5 dni po podaniu poprzedniej dawki.		
^b	Jeśli prędkość wlewu została zmniejszona, a dawka lecznicza jest tolerowana, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać na podstawie oceny klinicznej podczas kolejnych wlewów (minimalny czas trwania 30 minut).		

Pominięte dawki

W przypadku pominięcia dawki z powodu nieuwzględnionego w Tabeli 3, 4 lub 5, dawkę należy podać jak najszybciej, zgodnie z Tabelą 7.

Tabela 7: Zalecenia dotyczące wznowienia leczenia produktem leczniczym LYNOZYFIC po pominięciu dawki

Ostatnia podana dawka	Czas od podania ostatniej dawki ^a	Działanie w przypadku kolejnej dawki.
5 mg	≤ 14 dni	Podać 25 mg
	> 14 dni	Wznowić leczenie, stopniowo zwiększając dawkę od 5 mg
25 mg	≤ 14 dni	Podać 200 mg
	> 14 dni i ≤ 28 dni	Wznowić leczenie, stopniowo zwiększając dawkę od 25 mg
	> 28 dni	Wznowić leczenie, stopniowo zwiększając dawkę od 5 mg
200 mg	≤ 49 dni	Podać 200 mg
	> 49 dni	Wznowić leczenie, stopniowo zwiększając dawkę od 5 mg
UWAGA: Podać produkty lecznicze stosowane w premedykacji zgodnie z Tabelą 1. ^a Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka w przypadku wznowienia stosowania produktu leczniczego LYNOZYFIC u pacjentów, którzy wymagają opóźnienia podania dawki o ponad 30 dni.		

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi ($\text{CrCL} \geq 60$ do < 90 ml/min), umiarkowanymi ($\text{CrCL} \geq 30$ do < 60 ml/min) lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCL} \geq 15$ do < 30 ml/min) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $> \text{GGN}$ do $1,5 \times \text{GGN}$ lub $\text{AST} > \text{GGN}$). Produkt leczniczy LYNOZYFIC nie był badany u pacjentów z umiarkowanymi (stężenie bilirubiny całkowitej $> 1,5$ do $3 \times \text{GGN}$, jakkolwiek wartość aktywności AST) lub ciężkimi (stężenie bilirubiny całkowitej > 3 do $10 \times \text{GGN}$, jakkolwiek wartość aktywności AST) zaburzeniami czynności wątroby. Nie można zalecać dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego LYNOZYFIC u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Sposób podawania

Produkt leczniczy LYNOZYFIC jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnie.

Produkt leczniczy LYNOZYFIC należy podawać we wlewie dożylnym, wykorzystując przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Zaleca się stosowanie filtra polieterosulfonowego (PES) o średnicy porów od 0,2 mikrona do 5 mikronów (patrz punkt 6.6).

- Dawka lecznicza 1 w ramach stopniowego zwiększania dawki leczniczej, dawka lecznicza 2 w ramach stopniowego zwiększania dawki i pierwsza pełna dawka produktu leczniczego LYNOZYFIC są podawane w postaci wlewu trwającego 4 godziny. Jeżeli pierwsza pełna dawka produktu leczniczego LYNOZYFIC będzie tolerowana, czas wlewu można skrócić do 1 godziny dla kolejnej pełnej dawki leczniczej, a następnie do 30 minut dla wszystkich kolejnych pełnych dawek leczniczych.
- Zalecenia dotyczące wlewu podczas ponownego rozpoczynania leczenia po wystąpieniu działania niepożądanego podano w Tabeli 6.
- Produktu leczniczego LYNOZYFIC nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

Zespół uwalniania cytokin (CRS)

Zgłaszano przypadki CRS u pacjentów przyjmujących linwoseltamab (patrz punkt 4.8). CRS jest schorzeniem, które może być poważne lub zagrażające życiu.

Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS obejmowały, między innymi, gorączkę, dreszcze, niedotlenienie, tachykardię i niedociśnienie.

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia CRS należy podać produkty lecznicze stosowane w premedykacji (patrz Tabela 1) i rozpocząć leczenie zgodnie ze schematem stopniowego zwiększenia dawki produktu leczniczego LYNOZYFIC (patrz Tabela 2).

Należy monitorować wszystkich pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS w trakcie wlewu i po wlewie. Należy poinstruować wszystkich pacjentów, aby zwrócili się o natychmiastową pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS.

W przypadku pierwszej zwiększonej dawki produktu leczniczego LYNOZYFIC wszyscy pacjenci powinni zostać poinstruowani, aby przebywali z opiekunem w pobliżu ośrodka leczenia przez 24 godziny po zakończeniu wlewu.

W przypadku drugiej dawki leczenia etapowego i kolejnych dawek, pacjenci powinni zostać poinstruowani, aby przebywali z opiekunem w pobliżu ośrodka leczenia przez 24 godziny po zakończeniu wlewu.

- W przypadku drugiej dawki produktu leczniczego LYNOZYFIC, jeśli u pacjenta wystąpił CRS po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego.
- Dla kolejnej dawki, jeśli u pacjenta wystąpił CRS stopnia 2. po podaniu poprzedniej dawki.

Pacjenci, u których wystąpi pierwsze zdarzenie CRS stopnia 3. w dowolnym momencie, powinni być hospitalizowani przez 24 godziny po otrzymaniu kolejnej dawki.

Przy pierwszych oznakach CRS należy natychmiast ocenić pacjentów pod kątem hospitalizacji, postępować zgodnie z aktualną praktyką i zastosować leczenie wspomagające; wstrzymać podawanie produktu leczniczego LYNOZYFIC do czasu ustąpienia objawów CRS oraz zmodyfikować następną dawkę lub trwale przerwać podawanie produktu leczniczego LYNOZYFIC, zależnie od nasilenia objawów (patrz Tabela 3).

Reakcja związana z wlewem (IRR)

IRR może być klinicznie nierozróżnialna od objawów CRS. W przypadku IRR należy przerwać lub spowolnić prędkość wlewu lub trwale przerwać podawanie produktu leczniczego LYNOZYFIC zależnie od nasilenia reakcji (patrz Tabela 5).

Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)

Zgłaszano przypadki ICANS u pacjentów przyjmujących linwoseltamab (patrz punkt 4.8).

Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe ICANS mogą obejmować między innymi afazję, obrzęk mózgu, splątanie, obniżony poziom świadomości, dezorientację, encefalopatię i napady drgawkowe.

Należy monitorować wszystkich pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ICANS podczas leczenia.

W przypadku pierwszej zwiększonej dawki produktu leczniczego LYNOZYFIC wszyscy pacjenci powinni zostać poinstruowani, aby przebywali z opiekunem w pobliżu ośrodka leczenia przez 24 godziny po zakończeniu wlewu.

W przypadku drugiej dawki leczenia etapowego i kolejnych dawek, pacjenci powinni zostać poinstruowani, aby przebywali z opiekunem w pobliżu ośrodka leczenia przez 24 godziny po zakończeniu wlewu.

- W przypadku drugiej dawki produktu leczniczego LYNOZYFIC, jeśli u pacjenta wystąpił ICANS po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego.
- Dla kolejnej dawki, jeśli u pacjenta wystąpił ICANS stopnia 2. po podaniu poprzedniej dawki.

Pacjenci, u których wystąpi pierwsze zdarzenie ICANS stopnia 3. w dowolnym momencie, powinni być hospitalizowani przez 24 godziny po otrzymaniu kolejnej dawki.

Przy pierwszym objawie ICANS należy natychmiast ocenić stan pacjenta; zastosować leczenie wspomagające i rozważyć dalsze postępowanie zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Należy wstrzymać stosowanie produktu leczniczego LYNOZYFIC do czasu ustąpienia objawów ICANS i zmiany kolejnej dawki lub trwałego odstawienia produktu leczniczego LYNOZYFIC w zależności od nasilenia (patrz Tabela 4). Należy poinstruować pacjentów, aby zwrócili się o natychmiastową pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych ICANS w dowolnym momencie.

Ze względu na możliwość wystąpienia ICANS, pacjenci stosujący produkt leczniczy LYNOZYFIC są narażeni na splątanie i obniżenie świadomości. Poinstruować pacjentów, aby powstrzymali się od prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie ciężkich lub potencjalnie niebezpiecznych maszyn przez 24 godziny po zakończeniu przyjmowania każdej z dawek leczniczych podawanych w schemacie stopniowego zwiększania dawki oraz w przypadku pojawienia się nowych objawów neurologicznych do czasu ustąpienia objawów (patrz punkt 4.7).

Zakażenia

U pacjentów przyjmujących linwoseltamab zgłaszano przypadki ciężkich, zagrażających życiu lub śmiertelnych zakażeń. Podczas leczenia produktem leczniczym LYNOZYFIC występowała również postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML) (patrz punkt 4.8).

Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów z czynnymi zakażeniami. Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia przed i w trakcie leczenia produktem leczniczym LYNOZYFIC oraz odpowiednio je leczyć. U wszystkich pacjentów zaleca się leczenie profilaktyczne zgodnie z miejscowymi wytycznymi obowiązującymi w instytucji dotyczącymi zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (PJP) oraz wirusy opryszczki zwykłej i półpaśca. Profilaktyczne stosowanie leków przeciwbakteryjnych i przeciwwirusowych, w tym profilaktykę zakażeń CMV, należy stosować zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucji. Szczepienie przeciwko grypie sezonowej, COVID-19, *Haemophilus influenzae* i *Pneumococcus* należy podawać wszystkim pacjentom zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucji.

Należy wstrzymać stosowanie produktu leczniczego LYNOZYFIC lub rozważyć trwałe przerwanie leczenia produktem leczniczym LYNOZYFIC zależnie od nasilenia zakażenia (patrz Tabela 5).

Hipogammaglobulinemia

Zgłaszano przypadki hipogammaglobulinemii u pacjentów przyjmujących linwoseltamab (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy monitorować stężenie immunoglobulin (Ig). Podawanie Ig podskórne lub i.v. można rozważyć, jeśli stężenie IgG spadnie poniżej 400 mg/dl, a pacjenci powinni być leczeni zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucji, zachowując środki ostrożności w zakresie zakażeń i profilaktyki przeciwbakteryjnej.

Neutropenia

U pacjentów przyjmujących linwoseltamab zgłaszano przypadki neutropenii i gorączki neutropenicznej (patrz punkt 4.8). Należy monitorować morfologię krwi w punkcie wyjściowym i okresowo podczas leczenia oraz zapewnić leczenie wspomagające zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Należy monitorować pacjentów z neutropenią pod kątem objawów zakażeń. Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego LYNOZYFIC zależnie od nasilenia (patrz Tabela 5).

Szczepionki

Podczas przyjmowania produktu leczniczego LYNOZYFIC odpowiedź immunologiczna na szczepionki może być zmniejszona.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania szczepionek zawierających żywe wirusy w trakcie lub po zakończeniu leczenia produktem LYNOZYFIC. Szczepionki zawierające żywe wirusy należy podawać wyłącznie co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia lub po powrocie układu odpornościowego do pełnej sprawności po zakończeniu leczenia.

Karta pacjenta

Lekarz przepisujący produkt musi omówić z pacjentem zagrożenia związane ze stosowaniem produktu leczniczego LYNOZYFIC. Pacjenci powinni otrzymać Kartę pacjenta, którą powinni mieć zawsze przy sobie i okazywać ją wszystkim pracownikom opieki zdrowotnej, którzy się nimi opiekują. W Karcie pacjenta znajduje się opis częstych objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS i ICANS oraz informacje, kiedy pacjent powinien uzyskać natychmiastową pomoc medyczną. Karta zawiera instrukcje dotyczące monitorowania pacjenta oraz dane kontaktowe lekarza przepisującego.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera polisorbat 80, który może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji leków z produktem leczniczym LYNOZYFIC.

Przejściowe podwyższenie poziomu cytokin może hamować aktywność enzymów CYP450. Największe ryzyko interakcji z lekami występuje podczas stopniowego zwiększania dawki i zastosowania pierwszej pełnej dawki 200 mg u pacjentów otrzymujących jednocześnie substraty CYP450. Należy monitorować toksyczność lub stężenia produktów leczniczych będących substratami CYP, w wypadku których niewielkie zmiany stężenia mogą prowadzić do poważnych działań niepożądanych (np. cyklosporyny, fenytoiny, syrolimusu i warfaryny).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym LYNOZYFIC należy zweryfikować status ciąży u pacjentek zdolnych do posiadania potomstwa.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i do co najmniej 5 miesięcy po okresie leczenia produktem leczniczym LYNOZYFIC.

Ciąża

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego LYNOZYFIC u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań szkodliwego wpływu linwoseltamabu na reprodukcję lub rozwój zarodka i płodu u zwierząt. Linwoseltamab powoduje aktywację limfocytów T i uwalnianie cytokin; aktywacja układu odpornościowego może upośledzać utrzymanie ciąży. Wiadomo, że ludzka immunoglobulina G (IgG) przenika przez łożysko, dlatego też linwoseltamab może być przenoszony z kobiety w ciąży do rozwijającego się płodu. Produkt leczniczy LYNOZYFIC nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Ze względu na swój mechanizm działania produkt leczniczy LYNOZYFIC może powodować uszkodzenie płodu, w tym limfocytopenię typu B i komórek plazmatycznych, gdy jest podawany ciężarnej pacjentce.

Karmienie piersią

Brak informacji dotyczących przenikania linwoseltamabu do mleka matki, wpływu na niemowlę karmione piersią oraz wpływu na wytwarzanie mleka. Wiadomo, że ludzkie IgG mogą przenikać do mleka matki. Należy przerwać karmienie piersią w trakcie oraz przez co najmniej 5 miesięcy po okresie stosowania produktu leczniczego LYNOZYFIC z powodu potencjalnego ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dziecka karmionego piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu linwoseltamabu na płodność u ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

LYNOZYFIC wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ze względu na możliwość wystąpienia ICANS, pacjenci stosujący produkt leczniczy LYNOZYFIC są narażeni na splątanie i obniżenie świadomości (patrz punkt 4.4). Należy poinstruować pacjentów, aby powstrzymali się od prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie ciężkich lub potencjalnie niebezpiecznych maszyn przez 24 godziny po zakończeniu przyjmowania każdej z dawek podawanych w schemacie stopniowego zwiększania dawki leczniczej oraz w przypadku pojawienia się nowych objawów neurologicznych do czasu ustąpienia objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były ból mięśniowo-szkieletowy (52%), zespół uwalniania cytokin (46%), neutropenia (43%), kaszel (42%), biegunka (39%), niedokrwistość (38%), zmęczenie (36%), zapalenie płuc (32%) i zakażenie górnych dróg oddechowych (30%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 75% pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy LYNOZYFIC. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były zespół uwalniania cytokin (27%), zapalenie płuc (13%), COVID-19 (7%) i ostre uszkodzenie nerek (5%).

Produkt leczniczy LYNOZYFIC został trwale odstawiony z powodu działań niepożądanych u 19% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia było zapalenie płuc wywołane przez COVID-19 (1,7%), zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (1,7%) i posocznica wywołana przez *Pseudomonas* (1,7%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Opisana populacja oceny bezpieczeństwa obejmuje 117 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali produkt leczniczy LYNOZYFIC w zalecanej stopniowo zwiększanej dawce leczniczej i pełnej dawce leczniczej (patrz punkt 5.1). O ile nie zaznaczono inaczej, częstość występowania działań niepożądanych w Tabeli 8 jest oparta na częstości występowania zdarzeń niepożądanych z dowolnej przyczyny u 117 pacjentów przyjmujących linwoseltamab przez okres 53 tygodni (mediana; zakres 1 do 167) w ramach badania klinicznego.

Działania niepożądane zaobserwowane w trakcie badania klinicznego zestawiono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz ze względu na częstość występowania. Kategorie częstotliwości zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane przedstawiono w kolejności malejącej ciężkości.

Tabela 8: Działania niepożądane występujące u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych produktem leczniczym LYNOZYFIC

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Kategorie częstotliwości (wszystkie stopnie)	Dowolny stopień (%)	Stopień 3. lub 4. (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc ^a	Bardzo często	32	21
	COVID-19	Bardzo często	17	7
	Zakażenie górnych dróg oddechowych ^b	Bardzo często	30	2,6
	Zakażenie dróg moczowych ^c	Bardzo często	19	8
	Posocznica ^d	Często	8	3,4
	Zakażenie wirusem cytomegalii ^e	Często	4,2	2,6
	Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa	Niezbyt często	0,9	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	Bardzo często	43	42
	Małopłytkowość	Bardzo często	20	15
	Niedokrwistość	Bardzo często	38	31
	Limfopenia	Bardzo często	12	11
	Gorączka neutropeniczna	Często	7	7
Zaburzenia układu immunologicznego	Zespół uwalniania cytokin	Bardzo często	46	0,9
	Hipogammaglobulinemia	Bardzo często	16	0,9
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt	Bardzo często	15	0,9
	Hiperurykemia	Bardzo często	10	1,7
	Hipofosfatemia	Bardzo często	14	0,9
Zaburzenia psychiczne	Bezsensowność	Bardzo często	13	0
Zaburzenia układu nerwowego	Encefalopatia (z wyłączeniem ICANS) ^f	Bardzo często	16	3,4
	Ból mięśniowo-szkieletowy	Bardzo często	52	3,4
	Ból ^g	Bardzo często	22	1,7
	Zaburzenia motoryczne ^h	Bardzo często	18	1,7
	Ból głowy ⁱ	Bardzo często	23	0,9
	ICANS ^j	Często	8	2,6
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	Bardzo często	10	4,3
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Bardzo często	42	0
	Duszność	Bardzo często	23	0,9
	Przekrwienie nosa	Bardzo często	18	0
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często	39	1,7
	Zaparcie	Bardzo często	18	0

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Kategorie częstotliwości (wszystkie stopnie)	Dowolny stopień (%)	Stopień 3. lub 4. (%)
	Nudności	Bardzo często	23	0
	Wymioty	Bardzo często	20	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^k	Bardzo często	19	2,6
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk ^l	Bardzo często	21	0,9
	Gorączka	Bardzo często	17	0
	Zmęczenie ^m	Bardzo często	36	0
	Dreszcze	Bardzo często	10	0
Badania diagnostyczne	Wzrost stężenia kreatyniny we krwi	Bardzo często	12	0
	Spadek masy ciała	Bardzo często	10	0
	Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Często	9,4	2,6
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z wlewem ⁿ	Często	9	1,7

- ^a Zapalenie płuc obejmuje atypowe zapalenie płuc, zapalenie płuc w przebiegu COVID-19, zakażenie *Haemophilus*, grypę, zakażenie metapneumowirusem, PJP, zapalenie płuc, cytomegalowirusowe zapalenie płuc, grzybicze zapalenie płuc, grypowe zapalenie płuc i wirusowe zapalenie płuc.
- ^b Zakażenie górnych dróg oddechowych obejmuje ostre zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zapalenie nosogardła, zapalenie gardła, zakażenie dróg oddechowych, nieżyt nosa, zakażenie rinowirusem, zapalenie zatok i oskrzeli, zapalenie zatok, zakażenie górnych dróg oddechowych i wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych.
- ^c Zakażenie dróg moczowych obejmuje zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie pęcherza moczowego wywołane przez *Escherichia*, zakażenie dróg moczowych wywołane przez *Klebsiella*, zakażenie dróg moczowych, bakteryjne zakażenie dróg moczowych i enterokokowe zakażenie dróg moczowych oraz gronkowcowe zakażenie dróg moczowych.
- ^d Posocznica obejmuje posocznicę, wstrząs septyczny, posocznicę wywołaną przez *Pseudomonas*, posocznicę paciorkowcową, posocznicę wywołaną przez *Escherichia* i posocznicę wywołaną przez *Haemophilus*.
- ^e Zakażenie CMV obejmuje reaktywację zakażenia wirusem cytomegalii, zakażenie wirusem cytomegalii oraz wiremę wirusa cytomegalii z wyłączeniem cytomegalowirusowego zapalenia płuc.
- ^f Encefalopatia obejmuje pobudzenie, amnezję, afazję, zaburzenia funkcji poznawczych, stan splątania, majaczenie, obniżony poziom świadomości, encefalopatię, upośledzenie pamięci, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia nastroju, senność, toksyczną encefalopatię z wyłączeniem ICANS.
- ^g Ból obejmuje ból ucha, ból w boku, ból pachwiny, ból jamy ustnej i gardła, ból i ból zęba.
- ^h Zaburzenia motoryczne obejmują dyzartrię, dysfonię, zaburzenia chodu, skurcz mięśni, osłabienie mięśni i drżenie.
- ⁱ Ból głowy obejmuje ból głowy i migrenę.
- ^j ICANS opiera się na orzeczonej ICANS, którą zgłaszano pod nazwą ICANS, obniżony poziom świadomości, encefalopatia i toksyczna encefalopatia.
- ^k Wysypka obejmuje trądzikopodobne zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, osutkę polekową, rumień, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę świądową i zastoinowe zapalenie skóry.
- ^l Obrzęk obejmuje obrzęk twarzy, obrzęk warg, miejscowy obrzęk, obrzęk i obrzęk obwodowy.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Kategorie częstotliwości (wszystkie stopnie)	Dowolny stopień (%)	Stopień 3. lub 4. (%)
^m	Zmęczenie obejmuje zmęczenie, ospałość i złe samopoczucie.			
ⁿ	Reakcje związane z infuzją związane z podaniem IVIG nie są uwzględnione.			

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół uwalniania cytokin

Zespół uwalniania cytokin (CRS) wystąpił u 46% pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy LYNOZYFIC w zalecanej dawce; CRS stopnia 1. wystąpił u 35%, stopnia 2. u 10%, a stopnia 3. u 0,9% pacjentów. U trzydziestu ośmiu procent wszystkich pacjentów po dawce leczniczej 1 w ramach schematu stopniowego zwiększania dawki wystąpił CRS; u 8% wszystkich pacjentów wystąpiło pierwsze zdarzenie CRS po kolejnej dawce. U siedemnastu procent pacjentów otrzymujących dawkę leczniczą 2 w ramach schematu stopniowego zwiększania dawki CRS wystąpił po dawce leczniczej 2 w ramach schematu stopniowego zwiększania dawki, u 10% CRS wystąpił po podaniu pierwszej pełnej dawki produktu leczniczego LYNOZYFIC, a u 3,6% pacjentów, którzy otrzymali drugą pełną dawkę leczniczą CRS wystąpił po podaniu drugiej pełnej dawki leczniczej. Przypadek CRS stopnia 3. zgłoszono po podaniu pierwszej dawki leczniczej w ramach schematu stopniowego zwiększania dawki. U dziewięciu pacjentów wystąpił CRS stopnia 2. po podaniu dawki leczniczej 1 lub dawki leczniczej 2 w ramach schematu stopniowego zwiększania dawki, a u trzech pacjentów wystąpił CRS stopnia 2. po podaniu dawki leczniczej 2 w ramach schematu stopniowego zwiększania dawki. Nawracający CRS wystąpił u 20% pacjentów. CRS ustąpił u wszystkich pacjentów, a mediana czasu do wystąpienia CRS od zakończenia wlewu wynosiła 11 (zakres: -1,1 do 184) godzin po przyjęciu ostatniej dawki z medianą czasu trwania wynoszącą 16 (zakres: 1 do 96) godzin.

Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS obejmowały, między innymi, gorączkę, dreszcze, niedotlenienie, tachykardię i niedociśnienie.

W badaniu klinicznym 19% pacjentów otrzymywało tocilizumab, a 11% otrzymywało kortykosteroidy w leczeniu CRS.

Reakcje związane z wlewem

IRR może być klinicznie nierozróżnialna od objawów CRS. U pacjentów, którzy byli leczeni zgodnie z zalecanym schematem stopniowego zwiększania dawki i produktami leczniczymi stosowanymi w ramach premedykacji, odsetek IRR wynosił 9%, w tym 4,3% IRR stopnia 2. i 1,7% IRR stopnia 3. W przypadku podejrzenia IRR, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami podanymi w Tabeli 5.

Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)

ICANS wystąpił u 8% pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy LYNOZYFIC zgodnie z zalecanym schematem dawkowania, w tym zdarzenia stopnia 3. u 2,6% pacjentów. U większości pacjentów po podaniu dawki leczniczej 1 w ramach schematu stopniowego zwiększania dawki (5%) wystąpiła ICANS. U 1,8% pacjentów ICANS wystąpiła po raz pierwszy po podaniu dawki leczniczej 2 w ramach schematu stopniowego zwiększania dawki, a u 0,9% pacjentów ICANS wystąpił po raz pierwszy po kolejnej pełnej dawce produktu leczniczego LYNOZYFIC. Nawracająca ICANS wystąpiła u 0,9% pacjentów. ICANS ustąpiła u wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego pacjenta, który wycofał zgodę na obserwację kontrolną. Mediana czasu do wystąpienia ICANS wynosiła 1 (zakres: 1 do 4) dzień po przyjęciu ostatniej dawki, a mediana czasu trwania wynosiła 2 (zakres: 1 do 11) dni. Początek ICANS może występować jednocześnie z CRS, po ustąpieniu CRS lub przy braku CRS. Wszystkie przypadki ICANS wystąpiły u pacjentów jednocześnie z CRS lub IRR lub po ich ustąpieniu.

Zakażenia

Ciężkie zakażenia wystąpiły u 43% pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy LYNOZYFIC w zalecanej dawce, z zakażeniami stopnia 3. lub 4. występującymi u 36%. Zakażenia ze skutkiem śmiertelnym w ciągu 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki wystąpiły u 4% pacjentów. Ciężkie zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 6% pacjentów. U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy LYNOZYFIC wystąpiły dwa przypadki postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML); oba przypadki okazały się śmiertelne.

Neutropenia

U pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy LYNOZYFIC w zalecanej dawce w badaniu klinicznym, neutropenia (w tym obniżenie liczby neutrofili) wystąpiła u 43% pacjentów, w tym zdarzenia 3.–4. stopnia u 42%. Mediana czasu do wystąpienia neutropenii wynosiła 73 dni (zakres: 0 do 421 dni). Siedemdziesiąt cztery procent pacjentów, u których wystąpiła neutropenia, było poddanych terapii G-CSF. Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 8% pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych i wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciało-lek, kod ATC: **jeszcze nie przydzielony**

Mechanizm działania

Linwoseltamab jest dwuswoistym ludzkim przeciwciałem klasy IgG4, które wiąże się z CD3, antygenem limfocytów T związanym z kompleksem receptora limfocytów T i antygenem dojrzewania komórek B (BCMA), ulegającym ekspresji na powierzchni złośliwych komórek szpiczaka mnogiego typu B, a także późnych stadiów limfocytów B i komórek plazmatycznych. Jednoczesne związanie obu ramion linwoseltamabu skutkuje utworzeniem synapsy pomiędzy limfocytem T a komórką wykazującą ekspresję BCMA, co skutkuje aktywacją limfocytów T i wytworzeniem poliklonalnej cytotoksycznej odpowiedzi limfocytów T, co prowadzi do ukierunkowanej lizy komórek docelowych, w tym złośliwych limfocytów linii B szpiczaka mnogiego. Efekt ten występuje bez względu na swoistość receptora limfocytów T. Nie zależy też od cząsteczek głównego kompleksu zgodności tkankowej (MHC) klasy I znajdujących się na powierzchni komórek prezentujących antygen.

Działanie farmakodynamiczne

Przejściowe podwyższenie stężenia cytokin krążących (IL-2, IL-6 i IFN- γ) obserwowano głównie podczas stopniowego zwiększania dawki i stosowania pierwszej pełnej dawki 200 mg. Najwyższy wzrost stężenia cytokin obserwowano zazwyczaj 4 godziny po każdym wlewie i na ogół powrót do wartości wyjściowej następował przed podaniem kolejnej dawki. Po podaniu kolejnych dawek obserwowano ograniczone uwalnianie cytokin (patrz punkt 4.4).

Immunogenność

W trakcie leczenia w badaniu LINKER-MM1 (ocenianym przez 30 miesięcy), ogólna częstość występowania pojawiających się w trakcie leczenia przeciwciał przeciwko linwoseltamabowi wynosiła 1,0% (2/192) u pacjentów leczonych linwoseltamabem. Nie zaobserwowano żadnych dowodów na wpływ przeciwciał przeciwelektrowych na farmakokinetykę lub bezpieczeństwo; dane są jednak nadal ograniczone.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność linwoseltamabu oceniano u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim w wieloośrodkowym, wielokohortowym badaniu fazy I/II prowadzonym metodą otwartej próby: badanie LINKER-MM1. Badanie obejmowało pacjentów, którzy zostali wcześniej poddani co najmniej 3 terapiom, w tym terapii inhibitorem proteasomu (PI), lekiem immunomodulującym (IMiD) i przeciwciałem anti-CD38.

Z badania wykluczono pacjentów ze stwierdzonymi zmianami w mózgu związanymi ze szpiczakiem mnogim lub zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych, stwierdzoną w wywiadzie chorobą neurodegeneracyjną, zaburzeniami ruchu pochodzenia OUN, występowaniem napadów drgawkowych w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania w wywiadzie, wszelkimi zakażeniami wymagającymi hospitalizacji lub dożylnego podawania leków przeciwwirusowych w ciągu 2 tygodni poprzedzających pierwsze podanie badanego leku, niekontrolowanym zakażeniem HIV lub HBV, allogenicznym przeszczepem komórek macierzystych w dowolnym momencie w wywiadzie, lub autologicznym przeszczepem komórek macierzystych w ciągu 12 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia w ramach badania, białaczką plazmatycznokomórkową, pierwotną ogólnoustrojową amyloidozą łańcuchów lekkich, makroglobulinemią Waldenstroma, zespołem POEMS oraz pacjentów z oceną sprawności ≥ 2 w skali Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej (ECOG PS). Wykluczono pacjentów leczonych wcześniej dwuswoistymi przeciwciałami ukierunkowanymi na BCMA, dwuswoistymi przeciwciałami ukierunkowanymi na limfocyty T oraz poddawanych terapii CAR-T limfocytami T ukierunkowanymi na BCMA. Pacjenci mogli otrzymywać koniugat przeciwciała BCMA-lek.

Wszyscy pacjenci zarówno w fazie I, jak i fazie II badania otrzymywali pojedynczą zwiększaną dawkę leczniczą produktu leczniczego LYNOZYFIC wynoszącą 5 mg w tygodniu 1 i 25 mg w tygodniu 2 w postaci wlewu dożylnego. Po zastosowaniu schematu zwiększania dawki, pacjenci otrzymywali 200 mg produktu leczniczego LYNOZYFIC raz w tygodniu przez 14 tygodni w fazie I badania i przez 12 tygodni w fazie II badania. Następnie pacjenci otrzymywali 200 mg co dwa tygodnie. Po co najmniej 24 tygodniach pacjenci w fazie II, którzy osiągnęli co najmniej VGPR, otrzymywali LYNOZYFIC w dawce 200 mg co 4 tygodnie. Pacjenci byli leczeni do momentu wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Pacjenci biorący udział w badaniu mogli otrzymywać tocilizumab i kortykosteroidy w ramach leczenia CRS.

Populacja oceny skuteczności składała się z 12 pacjentów w fazie I i 105 pacjentów w fazie II badania, którzy otrzymali zalecaną dawkę produktu leczniczego LYNOZYFIC.

Mediana wieku wynosiła 70 lat (zakres: 37 do 91), 26% pacjentów było w wieku 75 lat lub starszych; 55% stanowili mężczyźni, a 45% kobiety; 71% było rasy białej, 17% rasy czarnej (w tym Afroamerykanie), a 9% rasy żółtej.

Zgodnie z międzynarodowym systemem klasyfikacji (ISS) szpiczaka mnogiego, w momencie włączenia do badania 42% pacjentów było w stadium I, 35% w stadium II, a 18% w stadium III. Badania cytogenetyczne wykazały wysokie ryzyko (obecność del(17p), t(4;14) i t(14;16)) u 39% pacjentów. U 16% pacjentów występowała plazmacytoma pozaszpikowa, a u 21% występowała plazmacytoma okołoszpikowa. U 20% pacjentów odsetek komórek plazmatycznych w szpiku kostnym wynosił $\geq 60\%$.

Mediana liczby wcześniejszych rzutów leczenia wynosiła 5 (zakres: 2 do 16); 97% pacjentów było poddanych co najmniej 3 wcześniejszym rzutom leczenia. U 66% pacjentów przeprowadzono wcześniej przeszczep komórek macierzystych. Wszyscy pacjenci byli wcześniej leczeni inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym i przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38. Osiemdziesiąt dwa procent pacjentów wykazywało oporność na trzy klasy leków (oporność na inhibitor proteasomu, środek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne anti-CD38). Dziewięć procent pacjentów było wcześniej leczonych koniugatem przeciwciało-lek BCMA. Osiemdziesiąt pięć procent pacjentów było opornych na ostatnią linię leczenia.

Skuteczność oceniano na podstawie odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR) określonego przez niezależną komisję oceniającą (IRC) nieznającą szczegółów leczenia, mierzonego za pomocą kryteriów międzynarodowej grupy roboczej ds. szpiczaka (IMWG). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas trwania odpowiedzi (DOR) i odsetek występowania ujemnego statusu minimalnej choroby resztkowej (MRD). Dane przedstawiono w Tabeli 9. Mediana (zakres) obserwacji kontrolnej od początkowej dawki dla pacjentów odpowiadających na leczenie wynosiła 16 (2,5, 38) miesięcy.

W fazie II badania 97% uczestników odpowiadających na leczenie po co najmniej 12 miesiącach przeszło na leczenie co 4 tygodnie.

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi całkowitej (CR) lub lepszej wynosiła 8 miesięcy (zakres 2 do 14 miesięcy).

Tabela 9: Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu LINKER-MM1

Punkty końcowe oceny skuteczności	LYNOZYFIC N = 117
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) % (n) (95% CI)	71% (83) (62, 79)
Odpowiedź całkowita (CR) lub lepsza, % (n) (95% CI)	50% (58) (40, 59)
Przekonująca odpowiedź całkowita (sCR), % (n)	44% (52)
Odpowiedź całkowita (CR), % (n)	5/6
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR), % (n)	14% (16)
Odpowiedź częściowa (PR), % (n)	8% (9)
Czas trwania odpowiedzi (DOR)^a	N = 83
Mediana, miesiące (95% CI)	29 (19, NE)
Czas do pierwszej odpowiedzi (miesiące)	N = 83
Mediana, miesiące (zakres)	0,95 (0,5, 6)
Odsetek ujemnych wyników MRD u pacjentów osiągających CR lub sCR, % (n) [N=58]^b (95% CI)	41% (24) (29, 55)
^a DOR definiuje się jako czas od pierwszego wystąpienia udokumentowanego PR lub CR do wystąpienia zdarzenia (udokumentowana progresja choroby lub zgon z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej).	
^b Brak MRD zdefiniowano jako odsetek pacjentów z CR lub sCR, u których nie stwierdzono MRD. Brak MRD oceniano przy użyciu testu sekwencjonowania nowej generacji (ClonoSEQ) przy progu 10 ⁻⁵ lub testu Euroflow przy progu 10 ⁻⁵ .	
CI = przedział ufności; MRD = minimalna choroba resztkowa; NE = nieoznaczalne	

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego LYNOZYFIC we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu szpiczaka mnogiego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Dopuszczenie warunkowe

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyściach wynikających ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę linwoseltamabu scharakteryzowano u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim w zakresie dawek od 1 mg do 800 mg po wlewie dożylnym. The C_{max} , C_{trough} , i $AUC\tau$ dla linwoseltamabu pod koniec tygodnia, co drugi tydzień oraz w stanie stacjonarnym co 4 tygodnie przedstawiono w Tabeli 10 dla dawki 200 mg.

Tabela 10: Średnia geometryczna (CV%) parametrów ekspozycji uzyskanych w oparciu o model dla zalecanej dawki linwoseltamabu

Okres dawkowania	C_{max} (mg/l)	C_{trough} (mg/l)	$AUC\tau^a$ (mg×dzień/l)
Zakończenie podawania cotygodniowej dawki 200 mg (tydzień 14)	124 (50,4)	61,8 (123)	592 (74,6)
Koniec przyjmowania dawki 200 mg co drugi tydzień (tydzień 24)	97,9 (52,7)	30,2 (213)	727 (95,3)
Koniec przyjmowania dawki 200 mg co 4 tygodnie (tydzień 48)	64,8 (45,1)	6,3 (362)	574 (84,6)
^a $AUC\tau$ dla określonego odstępu pomiędzy dawkami.			

Dystrybucja

Na podstawie populacyjnego modelu farmakokinetycznego szacowana średnia geometryczna (CV%) objętości dystrybucji linwoseltamabu w stanie stacjonarnym (V_{dss}) wynosi 7,05 l (33,6%).

Metabolizm

Oczekuje się, że linwoseltamab będzie metabolizowany do krótkich peptydów w szlakach katabolicznych.

Eliminacja

Za eliminację linwoseltamabu odpowiadają dwa równoległe procesy, liniowy, nienasyceniowy proces kataboliczny i nieliniowy, nasyceniowy szlak ukierunkowany.

W oparciu o populacyjny model farmakokinetyczny, czas do osiągnięcia dolnej granicy oznaczalności (LLOQ) (0,078 mg/l) po przyjęciu ostatniej dawki 200 mg raz w tygodniu, co drugi tydzień i co 4 tygodnie przedstawiono w Tabeli 11.

Tabela 11: Eliminacja zalecanej dawki linwoseltamabu

Okres dawkowania	Czas do osiągnięcia LLOQ (0,078 mg/l) ^a (tygodnie)
200 mg raz na tydzień	20,1 [5,86, 40,3]
200 mg co drugi tydzień	18,9 [5,43, 40,3]
200 mg co 4 tygodnie	15,6 [5,15, 36,4]
^a Wartości przedstawiono jako medianę [5 i 95 percentyl]	

Szczególne grupy pacjentów

Wyniki analiz farmakokinetyki populacyjnej nie wskazują na klinicznie istotne różnice w ekspozycji (takie jak C_{trough} , AUC_{τ}) na linwoseltamab zależnie od wieku (37 do 91 lat; N=282), płci i rasy [biała (N=205), żółta (N=18) lub czarna (N=44)].

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących stosowania linwoseltamabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Wyniki analiz farmakokinetyki populacyjnej nie wskazują na klinicznie istotne różnice w ekspozycji na linwoseltamab pomiędzy pacjentami z prawidłową czynnością nerek (N=78; $CrCL \geq 90$ ml/min) i z łagodnymi (N=116; $CrCL \geq 60$ do < 90 ml/min), umiarkowanymi (N=76; $CrCL \geq 30$ do < 60 ml/min) i ciężkimi (N=11; $CrCL \geq 15$ to < 30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących stosowania linwoseltamabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Wyniki analiz farmakokinetyki populacyjnej nie wskazują na klinicznie istotne różnice w ekspozycji na linwoseltamab pomiędzy pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (N=255) i łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (N=27; stężenie bilirubiny całkowitej $> GGN$ do $1,5 \times GGN$ lub $AST > GGN$). Wpływ umiarkowanych (stężenie bilirubiny całkowitej $> 1,5$ do $3 \times GGN$, dowolna wartość aktywności AST) i ciężkich (stężenie bilirubiny całkowitej > 3 do $10 \times GGN$, dowolna wartość aktywności AST) zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę linwoseltamabu nie jest znany.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości ani genotoksyczności linwoseltamabu.

Nie przeprowadzono żadnych ukierunkowanych badań w celu oceny potencjalnego wpływu linwoseltamabu na płodność.

Nie przeprowadzono badań toksycznego wpływu linwoseltamabu na rozwój u zwierząt. Wiadomo, że ludzka IgG przenika przez łożysko, dlatego też linwoseltamab może być przenoszony z matki do rozwijającego się płodu. Ze względu na swój mechanizm działania, linwoseltamab może powodować limfocytopenię B i komórek plazmatycznych u płodu, która może być szkodliwa dla płodu i przejściowy CRS, który może stanowić przeszkodę w utrzymaniu ciąży.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Sacharoza
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

30 miesięcy

Roztwór do infuzji

Po przygotowaniu natychmiast podać rozcieńczony roztwór. Wykazano następującą stabilność chemiczną i fizyczną rozcieńczonego roztworu do infuzji:

- Do 8 godzin w temperaturze pokojowej (20 do 25°C) od momentu przygotowania do rozpoczęcia infuzji.
- Do 48 godzin w lodówce w temperaturze 2 do 8°C od momentu przygotowania do rozpoczęcia infuzji.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Czas zwykle nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i sprawdzonych warunkach aseptycznych.

Podczas przechowywania należy chronić roztwór do infuzji przed światłem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 5 mg

2,5 ml koncentratu w fiolce z przezroczystego szkła typu 1 o pojemności 5 ml z szarym korkiem z gumy chlorobutyłowej, z 20-milimetrowym aluminiowymi kapsłem z białym wieczkiem typu flip-off.

Opakowanie zawierające jedną fiolkę.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 200 mg

10 ml koncentratu w fiolce z przezroczystego szkła typu 1 o pojemności 20 ml z szarym korkiem z gumy chlorobutyłowej, z 20-milimetrowym aluminiowymi kapsłem z białym wieczkiem typu flip-off.

Opakowanie zawierające jedną fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcje dotyczące rozcieńczania

Do przygotowania produktu leczniczego LYNZYFIC należy stosować technikę aseptyczną. Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do podania pojedynczej dawki. Wyrzucić niewykorzystany produkt pozostały w fiolce.

Nie wstrząsać fiolką.

Przed podaniem sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i odbarwień. Produkt leczniczy LYNOZYFIC to przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladożółtego płyn, który jest zasadniczo pozbawiony widocznych cząstek stałych. Wyrzucić fiolkę, jeśli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera cząstki stałe.

Pobrać żadaną dawkę z fiolki produktu leczniczego LYNOZYFIC zgodnie z Tabelą 12 i przenieść do worka do infuzji dożylny zawierającego chlorek sodu w stężeniu 9 mg/ml (0,9%), roztwór do wstrzykiwań. Produkt leczniczy LYNOZYFIC jest kompatybilny z workami infuzyjnymi wykonanymi z polichlorku winylu (PCW) niezawierającymi ftalanu bis(2-etyloheksylu) (DEHP), poliolefiny (PO) lub poli(etylen-co-octanu winylu) (EVA). Wymieszać rozcieńczony roztwór poprzez delikatne odwrócenie. Nie wstrząsać roztworu.

Tabela 12: Objętości produktu leczniczego LYNOZYFIC do dodania do worka infuzyjnego

Dawka produktu leczniczego LYNOZYFIC (mg)	Ilość produktu leczniczego LYNOZYFIC w fiolce (mg)	Stężenie w fiolce (mg/ml)	Liczba potrzebnych fiolek	Całkowita objętość produktu leczniczego LYNOZYFIC do przygotowania dawki (ml)	Chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań Objętość worka infuzyjnego USP (PVC lub PO) (ml)
5	5	2	1	2,5	50 lub 100
25	5	2	5	12,5	50 lub 100
200	200	20	1	10	50 lub 100
Dawka modyfikowana z powodu zdarzenia niepożądanego ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a Instrukcje dotyczące stosowania zmodyfikowanej dawki znajdują się w Tabelach 3, 4 i 5.					

Warunki przechowywania roztworu do infuzji, patrz punkt 6.3.

Po rozcieńczeniu produktu leczniczego LYNOZYFIC zgodnie z zaleceniami, należy go podać w następujący sposób:

- Podłączyć przygotowany worek infuzyjny zawierający końcowy roztwór produktu leczniczego LYNOZYFIC do kaniuli wykonanych z PVC, polietyleny (PE) lub poliuretanu (PU). Zaleca się stosowanie filtra polieterosulfonowego (PES) o średnicy porów od 0,2 mikrona do 5 mikronów.
- Zalać kaniule produktem leczniczym LYNOZYFIC do samego końca.
- Nie należy mieszać produktu leczniczego LYNOZYFIC z innymi lekami ani jednocześnie podawać innych leków za pomocą tej samej linii dożylny.
- Po zakończeniu wlewu produktu leczniczego LYNOZYFIC przepłukać linię infuzyjną odpowiednią objętością jałowego roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, aby upewnić się, że cała zawartość worka infuzyjnego została podana.
- Całkowity czas wlewu powinien obejmować przepłukanie linii infuzyjnej.

Utylizacja

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Regeneron Ireland DAC
One Warrington Place
Dublin 2
D02 HH27
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: środa, 23 kwietnia 2025

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO
WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY
POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST
UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA
WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Regeneron Pharmaceuticals Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii:

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Irlandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym, podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym państwie członkowskim, w którym sprzedawany jest produkt leczniczy LYNOZYFIC, wszyscy pacjenci/opiekunowie, którzy mają stosować produkt leczniczy LYNOZYFIC, będą mieli dostęp do / otrzymają Kartę pacjenta, która będzie zawierać informacje i objaśnienia dla pacjentów dotyczące zagrożeń związanych z zespołem uwalniania cytokin (CRS) i zespołem neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS). Karta pacjenta zawiera również komunikat ostrzegawczy dla fachowego personelu medycznego opiekującego się pacjentem otrzymującym produkt leczniczy LYNOZYFIC, który może wywoływać CRS lub ICANS.

Karta pacjenta będzie zawierać następujące najważniejsze komunikaty:

- Opis najważniejszych objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS i ICANS
- Opis, kiedy należy zwrócić się o pilną pomoc do lekarza lub uzyskać pomoc w nagłych wypadkach, jeśli wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe CRS lub ICANS.
- Przypomnienie, że po podaniu pierwszej dawki podawanej w ramach stopniowego zwiększania dawki produktu leczniczego LYNOZYFIC wszystkich pacjentów należy poinstruować, aby przebywali z opiekunem w pobliżu ośrodka badawczego przez 24 godziny po zakończeniu infuzji.
- Przypomnienie, że po podaniu drugiej dawki podawanej w ramach stopniowego zwiększania dawki produktu leczniczego LYNOZYFIC lub kolejnych dawek lekarz prowadzący poinformuje pacjenta, jeśli uzna za konieczne, aby przebywał on z opiekunem w pobliżu ośrodka badawczego przez 24 godziny po zakończeniu infuzji.
- Dane kontaktowe lekarza przepisującego lek.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu dalszego scharakteryzowania czasu trwania odpowiedzi i długoterminowego bezpieczeństwa u uczestników ze szpiczakiem mnogim, którzy zostali poddani co najmniej 3 wcześniejszym terapiom, w tym terapii inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym i przeciwciałem anti-CD38, podmiot odpowiedzialny przedłoży końcowe sprawozdanie z badania R5458-ONC-1826, fazy 1/2, prowadzonego metodą otwartej próby, pierwszego badania prowadzonego u ludzi, mającego na celu ocenę stosowania linwoseltamabu w monoterapii u uczestników z RRMM.	styczeń 2027 r.

Opis	Termin
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania linwoseltamabu w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy zostali poddani co najmniej 3 wcześniejszym terapiom, w tym terapii inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym, i przeciwciałem monoklonalnym anty-CD38, i wykazali progresję choroby podczas ostatniej terapii; podmiot odpowiedzialny przedłoży wyniki badania R5458-ONC-2245, randomizowanego badania fazy III prowadzonego metodą otwartej próby z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu, mającego na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania linwoseltamabu w monoterapii w porównaniu z elotuzumabem, pomalidomidem i deksametazonem (EPd) u uczestników z RRMM, którzy zostali poddani od 1 do 4 wcześniejszych rzutów leczenia, w tym leczenie inhibitorem proteasomu i lenalidomidem.	czerwiec 2027 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

LYNOZYFIC 5 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
linwoseltamab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 5 mg linwoseltamabu w objętości 2,5 ml w stężeniu 2 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
5 mg/2,5 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie pojedyncza dawka
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do wlewu dożylnego po rozcieńczeniu
Nie wstrząsać fiolką.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1917/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

LYNOZYFIC 5 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
linwoseltamab
Dożylnie po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 mg/2,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

LYNOZYFIC 200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
linwoseltamab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 200 mg linwoseltamabu w objętości 10 ml w stężeniu 20 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
200 mg/10 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie pojedyncza dawka
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do wlewu dożylnego po rozcieńczeniu
Nie wstrząsać fiolką.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1917/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

LYNOZYFIC 200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
linwoseltamab
Dożylnie po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

200 mg/10 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

LYNOZYFIC 5 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji LYNOZYFIC 200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji linwoseltamab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek LYNOZYFIC i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku LYNOZYFIC
3. Jak podawać lek LYNOZYFIC
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek LYNOZYFIC
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek LYNOZYFIC i w jakim celu się go stosuje

LYNOZYFIC to lek przeciwnowotworowy, który zawiera substancję czynną linwoseltamab.

Linwoseltamab stosuje się u osób dorosłych w leczeniu typu raka szpiku kostnego zwanego szpiczakiem mnogim. Linwoseltamab jest stosowany samodzielnie u pacjentów, którzy zostali poddani co najmniej trzem innym rodzajom leczenia tego nowotworu, w tym z zastosowaniem leku immunomodulującego, inhibitora proteasomu i przeciwciała anty-CD38, i u których nastąpiło pogorszenie stanu nowotworu od czasu otrzymania ostatniego leczenia.

Substancja czynna w LYNOZYFIC, linwoseltamab, jest dwuswoistym przeciwciałem monoklonalnym. Jest to rodzaj białka, które ma rozpoznawać i wiązać się z dwoma celami w organizmie: antygenem dojrzewania komórek B (BCMA) na powierzchni komórek szpiczaka mnogiego i CD3 na powierzchni limfocytów T (komórek układu odpornościowego). Wiążąc się z tymi białkami docelowymi linwoseltamab łączy komórki nowotworowe i limfocyty T. To aktywuje limfocyty T, które następnie niszczą komórki nowotworowe szpiczaka mnogiego.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku LYNOZYFIC

Nie należy stosować leku LYNOZYFIC jeśli:

- pacjent ma uczulenie na linwoseltamab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

W razie wątpliwości, czy pacjent ma uczulenie, przed zastosowaniem leku LYNOZYFIC należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed otrzymaniem leku LYNOZYFIC należy omówić z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli:

- w ciągu ostatnich 12 miesięcy u pacjenta wystąpił napad padaczkowy, ponieważ lek LYNOZYFIC może powodować neurologiczne działania niepożądane.

Testy i badania kontrolne

Przed podaniem leku LYNOZYFIC:

Lekarz zbada krew pacjenta pod kątem objawów zakażenia.

- W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek infekcji zostanie ona wyleczona przed rozpoczęciem stosowania leku LYNOZYFIC.
- Lekarz sprawdzi również, czy pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią. (patrz „Ciąża i karmienie piersią” w punkcie 2)

Podczas leczenia lekiem LYNOZYFIC

Lekarz będzie monitorować pacjenta pod kątem działań niepożądanych. Lekarz będzie regularnie sprawdzać liczbę krwinek, ponieważ liczba komórek krwi i innych składników krwi może się zmniejszyć.

Należy zwracać uwagę na poważne działania niepożądane

- Leczenie lekiem LYNOZYFIC może powodować zespół uwalniania cytokin (CRS). CRS to reakcja immunologiczna, która może być poważna lub zagrażać życiu. W przypadku wystąpienia objawów CRS, takich jak: gorączka, dreszcze, trudności w oddychaniu, przyspieszone bicie serca, zawroty głowy lub uczucie oszołomienia, należy natychmiast zgłosić się do lekarza.
- Leczenie lekiem LYNOZYFIC może wywołać poważną reakcję immunologiczną zwaną zespołem neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS). Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią objawy ICANS, w tym: trudności z mówieniem, pisanie lub rozumieniem, uczucie dezorientacji, zmniejszenie czujności lub świadomości, uczucie dezorientacji lub drgawki.

Ze względu na możliwość wystąpienia ICANS podczas stosowania leku LYNOZYFIC, nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać ciężkich maszyn przez 24 godziny po otrzymaniu pierwszej i drugiej dawki leku LYNOZYFIC lub w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów, takich jak uczucie zmęczenia, zawroty głowy lub dezorientacja podczas leczenia lekiem LYNOZYFIC.

- Leczenie lekiem LYNOZYFIC może powodować poważne, zagrażające życiu lub śmiertelne zakażenia, w tym rzadkie, ale poważne zakażenie mózgu zwane postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML). Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, w tym: gorączki, dreszczy, zmęczenia, kaszlu, duszności, przyspieszonego oddechu, przyspieszonego tętna, niezdarności, osłabienia, trudności z chodzeniem, zmian w widzeniu, utraty pamięci lub trudności w mówieniu lub myśleniu.
- Leczenie lekiem LYNOZYFIC może powodować hipogammaglobulinemię, stan, w którym organizm nie wytwarza wystarczającej ilości immunoglobulin (zwanych również przeciwciałami), które są ważne w zwalczaniu zakażeń.
- Leczenie lekiem LYNOZYFIC może powodować neutropenię (niski poziom neutrofili, rodzaju białych krwinek), co może zwiększać ryzyko zakażeń, oraz gorączkę neutropeniczną (niski poziom neutrofili z gorączką).

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli podczas leczenia lekiem LYNOZYFIC wystąpią którekolwiek z wymienionych powyżej działań niepożądanych – więcej informacji można znaleźć w punkcie 4 „Ciężkie działania niepożądane”. Pacjent otrzyma również kartę pacjenta zawierającą informacje na temat działań niepożądanych CRS i ICANS, które mogą wystąpić podczas stosowania leku LYNOZYFIC, oraz sposobu ich rozpoznawania. Kartę pacjenta należy nosić przy sobie przez cały czas i okazywać ją każdemu pracownikowi opieki zdrowotnej prowadzącemu leczenie pacjenta.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać leku LYNOZYFIC dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Wynika to z faktu, że lek LYNOZYFIC nie był badany w tej grupie wiekowej.

Lek LYNOZYFIC a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Obejmuje to leki dostępne bez recepty i leki ziołowe.

Przed przyjęciem leku LYNOZYFIC należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent otrzymał niedawno lub zamierza przyjąć szczepionkę.

Żywe szczepionki można przyjmować ponad cztery tygodnie przed podaniem pierwszej dawki leku LYNOZYFIC oraz w miesiącach po zaprzestaniu leczenia lekiem LYNOZYFIC. Lekarz sprawdzi, czy pacjent może otrzymać żywą szczepionkę po zaprzestaniu leczenia.

Ciąża i karmienie piersią

Nie wiadomo, czy LYNOZYFIC wpływa na nienarodzone dziecko lub czy przenika do mleka matki. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub pielęgniarce przed otrzymaniem leku LYNOZYFIC. Lekarz może również wykonać test ciążowy przed podaniem leku LYNOZYFIC.

Antykoncepcja

Jeżeli pacjentka może zajść w ciążę, musi stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 5 miesięcy po zakończeniu stosowania leku LYNOZYFIC.

Ciąża

Nie zaleca się stosowania leku LYNOZYFIC w okresie ciąży oraz u kobiet, które mogą zajść w ciążę i nie stosują antykoncepcji. Lek ten może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku, jeśli jest stosowany w czasie ciąży.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia tym lekiem, powinna natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią w trakcie leczenia i przez co najmniej 5 miesięcy po ostatnim leczeniu leku LYNOZYFIC. Wynika to z faktu, że nie wiadomo, czy LYNOZYFIC przenika do mleka matki i może mieć wpływ na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie narzędzi lub maszyn

Lek LYNOZYFIC wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie wolno prowadzić pojazdów, obsługiwać narzędzi, obsługiwać ciężkich maszyn ani wykonywać czynności, które mogłyby stanowić zagrożenie:

- przez 24 godziny po przyjęciu pierwszej i drugiej dawki leku LYNOZYFIC lub
- jeśli u pacjenta wystąpią nowe objawy, takie jak zawroty głowy lub dezorientacja w dowolnym czasie w trakcie leczenia lekiem LYNOZYFIC (patrz „Możliwe działania niepożądane” w punkcie 2) lub
- jeśli lekarz tego nie zaleci.

Lek LYNOZYFIC zawiera polisorbát 80

Fiolka 5 mg linwoseltamabu zawiera 2,5 mg polisorbátu 80 w kaŹdej fiołce 2,5 ml, co odpowiada stężeniu 1 mg/ml.

Fiolka 200 mg linwoseltamabu zawiera 10 mg polisorbátu 80 w kaŹdej fiołce 10 ml, co odpowiada stężeniu 1 mg/ml.

Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza w przypadku jakichkolwiek znanych alergii.

3. Jak podawać lek LYNOZYFIC

Lek LYNOZYFIC będzie podawany pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu szpiczaka mnogiego. Należy przestrzegać harmonogramu leczenia wyjaśnionego przez lekarza. W razie wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Po zastosowaniu leku LYNOZYFIC

Lek ten jest najpierw podawany w niższych dawkach, zwanych stopniowymi dawkami terapeutycznymi, przed podaniem pełnych dawek terapeutycznych.

- W tygodniu 1, w dniu 1, pacjent otrzyma pierwszą zwiększoną dawkę leczniczą wynoszącą 5 mg
- W tygodniu 2, w dniu 1, pacjent otrzyma drugą, zwiększoną dawkę leczniczą wynoszącą 25 mg
- W tygodniu 3, w dniu 1, pacjent otrzyma pierwszą pełną dawkę leczniczą wynoszącą 200 mg

Następnie pacjent otrzyma pełne dawki lecznicze 200 mg

- raz w tygodniu, łącznie 10 dawek (od tygodnia 4 do tygodnia 13)
- a następnie co drugi tydzień (od tygodnia 14 do tygodnia 24)

Jeżeli pacjent nadal odnosi korzyści ze stosowania leku LYNOZYFIC po co najmniej 17 dawkach leczniczych, lekarz zdecyduje, czy pacjent będzie otrzymywać lek LYNOZYFIC w pełnych dawkach leczniczych

- co 2 tygodnie lub
- co 4 tygodnie (jeśli odpowiedź pacjenta na leczenie jest bardzo dobra).

Lekarz może kontynuować leczenie tak długo, jak długo pacjent będzie nadal reagować na lek LYNOZYFIC lub dopóki działania niepożądane nie będą zbyt ciężkie. Lekarz może zmienić dawkę lub czas podania leku LYNOZYFIC, jeżeli u pacjenta wystąpią pewne działania niepożądane.

Sposób podawania i monitorowania leku LYNOZYFIC

Lek LYNOZYFIC jest podawany dożylnie w postaci kroplówki (wlewu dożylnego). Lekarz dostosuje czas potrzebny na wlew w zależności od odpowiedzi na leczenie.

- Dawka lecznicza 1 w ramach schematu zwiększania dawki, dawka lecznicza 2 w ramach schematu zwiększania dawki i pierwsza pełna dawka lecznicza będą podawane przez 4 godziny.
- Należy monitorować pacjenta pod kątem potencjalnych działań niepożądanych podczas pierwszego wlewu oraz przez 24 godziny po jego zakończeniu.
 - Ma to na celu obserwację pacjenta pod kątem wszelkich objawów podmiotowych i przedmiotowych CRS, reakcji związanych z infuzją (IRR) lub ICANS (patrz „Należy zwracać uwagę na poważne działania niepożądane” w punkcie 2).
- Jeśli po podaniu pierwszej dawki u pacjenta wystąpił CRS, ICANS lub jakiekolwiek inne umiarkowane lub ciężkie działania niepożądane, należy monitorować pacjenta przez 24 godziny po podaniu drugiej dawki.
- Należy zaplanować pozostanie w pobliżu miejsca, w którym pacjent otrzymał lek wraz z opiekunem podczas 24-godzinnego okresu monitorowania.

- Jeżeli po dawkach leczniczych w ramach schematu zwiększania dawki i pierwszej dawce leczniczej nie wystąpią żadne działania niepożądane, lekarz może podać kolejny wlew w czasie 1 godziny. Jeśli lek będzie tolerowany, lekarz może wtedy podać inne wlewy w czasie 30 minut.

Inne leki podawane przed rozpoczęciem leczenia lekiem LYNOZYFIC

Przed każdą z pierwszych czterech dawek leku LYNOZYFIC pacjent otrzyma inne leki. Pomagają one zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak zespół uwalniania cytokin lub reakcje związane z wlewem. Mogą one obejmować leki zmniejszające ryzyko wystąpienia:

- reakcji alergicznej (leki przeciwhistaminowe);
- stanu zapalnego (kortykosteroidy);
- gorączki (np. paracetamol).

Pacjent może również otrzymać te leki wraz z późniejszymi dawkami leku LYNOZYFIC w zależności od występujących u pacjenta działań niepożądanych.

Pacjent prawdopodobnie otrzyma dodatkowe leki w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zakażenia i (lub) zależnie od wszelkich działań niepożądanych występujących u pacjenta lub dotychczasowego przebiegu choroby.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku LYNOZYFIC

Lek ten będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę i jest mało prawdopodobne, aby pacjent otrzymał zbyt dużą dawkę leku. W przypadku podania zbyt dużej dawki (przedawkowania) lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują działania niepożądane.

Pominięcie wizyty w celu przyjęcia leku LYNOZYFIC

Bardzo ważne jest, aby przychodzić na wszystkie wizyty. W przypadku opuszczenia wizyty należy jak najszybciej umówić się na kolejną wizytę.

W razie jakichkolwiek dalszych pytań dotyczących stosowania tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

W przypadku przerwania otrzymywania leku LYNOZYFIC

Nie należy przerywać leczenia lekiem LYNOZYFIC, chyba że zostało to omówione z lekarzem. Przerwanie leczenia może bowiem pogorszyć stan pacjenta.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Należy natychmiast uzyskać pomoc medyczną w przypadku wystąpienia któregoś z następujących poważnych działań niepożądanych, które mogą być ciężkie a w rzadkich przypadkach nawet śmiertelne, jeśli nie zostanie we właściwym czasie zastosowane odpowiednie leczenie.

Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- zespół uwalniania cytokin (CRS) – mogący obejmować gorączkę, zawroty głowy, dreszcze, trudności z oddychaniem lub przyspieszone bicie serca;
- zakażenie płuc (zapalenie płuc) z objawami takimi jak kaszel, gorączka, trudności z oddychaniem i ból w klatce piersiowej;

- zakażenie COVID-19 z objawami takimi jak gorączka, dreszcze, trudności z oddychaniem, ból gardła, zmęczenie lub niedawna utrata smaku lub węchu;
- zakażenie dróg moczowych z objawami takimi jak gorączka, dreszcze, ból lub pieczenie podczas oddawania moczu, zwiększona potrzeba oddania moczu lub ból pleców;
- niski poziom przeciwciał zwanych „immunoglobulinami” we krwi (hipogammaglobulinemia), co może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia zakażeń;
- niski poziom pewnego rodzaju białych krwinek (neutropenia), co może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia zakażeń – wykazany w badaniach krwi.

Częste (mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 10)

- reakcje związane z wlewem (IRR), które mogą obejmować gorączkę, zawroty głowy lub uczucie oszołomienia, dreszcze, trudności z oddychaniem lub przyspieszone bicie serca;
- objawy ciężkiej reakcji immunologicznej zwanej zespołem neurotoksyczności związanym z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS) - niektóre z objawów to:
 - problemy z mówieniem, pisanie lub rozumieniem;
 - uczucie splątania, mniejsza czujność lub świadomość;
 - uczucie dezorientacji;
 - napady drgawkowe;
- niska liczba pewnego rodzaju białych krwinek z gorączką (gorączka neutropeniczna);
- ciężkie zakażenie całego organizmu (posocznica);
- zakażenie wirusem CMV (może powodować poważne zakażenia krwi i tkanek).

Niezbyt częste (mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 100)

- Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML). Objawy PML mogą obejmować niezdarność, osłabienie, trudności z chodzeniem, zmiany w widzeniu, utratę pamięci lub trudności z mówieniem lub myśleniem.

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi w przypadku zaobserwowania któregośkolwiek z ciężkich działań niepożądanych wymienionych powyżej.

Inne działania niepożądane

Inne działania niepożądane zostały wymienione poniżej. Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę o wystąpieniu któregośkolwiek z tych działań niepożądanych.

Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- zakażenie nosa, zatok lub gardła (zakażenie górnych dróg oddechowych);
- mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), która może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia zasinienia lub krwawienia;
- mała liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość);
- mała liczba białych krwinek (limfopenia);
- zmniejszony apetyt;
- podwyższone stężenie kwasu moczowego we krwi;
- niski poziom fosforanów (hipofosfatemia);
- problemy ze snem (bezsenność);
- zmiana czynności mózgu (encefalopatia);
- ból lub bóle mięśni;
- ból;
- osłabienie mięśni lub zmiany w ruchach mięśni;
- ból głowy;
- wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie);
- kaszel;
- zadyszka (duszność);
- przekrwienie nosa;

- biegunka,
- zaparcia;
- mdłości (nudności),
- wymioty;
- wysypka;
- obrzęk rąk, kostek lub stóp (opuchlizna);
- gorączka;
- uczucie silnego zmęczenia (męczliwość);
- dreszcze;
- podwyższone stężenie kreatyniny we krwi;
- spadek masy ciała;

Częste (mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 10)

- podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, transaminaz, we krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek LYNOZYFIC

Lek LYNOZYFIC będzie przechowywany w szpitalu lub poradni przez lekarza.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po: „Termin ważności EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nieotwarta fiolka

- Przechowywać w lodówce (od 2°C do 8°C).
- Nie zamrażać.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Roztwór do infuzji

Po przygotowaniu natychmiast podać rozcieńczony roztwór. Wykazano następującą stabilność chemiczną i fizyczną rozcieńczonego roztworu do infuzji:

- Do 8 godzin w temperaturze pokojowej (20 do 25°C) od momentu przygotowania do rozpoczęcia infuzji.
- Do 48 godzin w lodówce w temperaturze 2 do 8°C od momentu przygotowania do rozpoczęcia infuzji.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Czas zwykle nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i sprawdzonych warunkach aseptycznych.

Podczas przechowywania należy chronić roztwór do infuzji przed światłem.

Lekarz odpowiednio usunie wszelkie niepotrzebne leki. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Substancją czynną leku jest linwoseltamab.

- Każda fiolka zawiera 5 mg linwoseltamabu w objętości 2,5 ml (stężenie 2 mg/ml).
- Każda fiolka zawiera 200 mg linwoseltamabu w objętości 10 ml (20 mg/ml).

Pozostałe składniki to: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza, polisorbata 80 oraz woda do wstrzykiwań (Patrz „Lek LYNOZYFIC zawiera polisorbata 80” w punkcie 2).

Jak wygląda lek LYNOZYFIC i co zawiera opakowanie

Koncentrat LYNOZYFIC do sporządzania roztworu do infuzji dostarczany jest w postaci przezroczystego do lekko opalizującego, bezbarwnego do bladożółtego płynu, zasadniczo pozbawionego widocznych cząstek stałych, dostarczonego w szklanej fiolce.

LYNOZYFIC jest dostarczany w dwóch mocach dawki (5 mg i 200 mg). Każde opakowanie LYNOZYFIC zawiera jedną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 0800 89383

Lietuva

Regeneron Ireland DAC
Tel: 8 800 33598

България

Regeneron Ireland DAC
Тел.: 008002100419

Luxembourg/Luxemburg

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 8007-9000

Česká republika

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 050 148

Magyarország

Regeneron Ireland DAC
Tel.: 06-809-93029

Danmark

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 80 20 03 57

Malta

Regeneron Ireland DAC
Tel: 80065169

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

Italia

Regeneron Italy S.r.l.
Tel: 800180052

Κύπρος

Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 800 925 47

Latvija

Regeneron Ireland DAC
Tel: 8000 5874

Nederland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 020 0943

Norge

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 8003 15 33

Österreich

Regeneron Ireland DAC
Tel: 01206094094

Polska

Regeneron Ireland DAC
Tel.: 800 080 691

Portugal

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800783394

România

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 400670

Slovenija

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 83155

Slovenská republika

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 123 255

Suomi/Finland

Regeneron Ireland DAC
Puh/Tel: 0800 772223

Sverige

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0201 604786

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się więcej danych dotyczących leku. Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Należy uwzględnić procedury właściwego postępowania z przeciwnowotworowymi produktami

leczniczymi i ich usuwania.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania

Do przygotowania produktu leczniczego LYNOZYFIC należy stosować technikę aseptyczną. Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do podania pojedynczej dawki. Wyrzucić niewykorzystany produkt pozostały w fiolce.

Nie wstrząsać fiolką.

Przed podaniem sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i odbarwień. Produkt leczniczy LYNOZYFIC to przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do białego płyn, który jest zasadniczo pozbawiony widocznych cząstek stałych. Wyrzucić fiolkę, jeśli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera cząstki stałe.

Pobrać żadaną dawkę z fiolki produktu leczniczego LYNOZYFIC zgodnie z Tabelą 1 i przenieść do worka do infuzji dożylny zawierającego chlorek sodu w stężeniu 9 mg/ml (0,9%), roztwór do wstrzykiwań. Produkt leczniczy LYNOZYFIC jest kompatybilny z workami infuzyjnymi wykonanymi z polichlorku winylu (PCW) niezawierającymi ftalanu bis(2-etyloheksylu) (DEHP), poliolefiny (PO) lub poli(etyleno-co-octanu winylu) (EVA). Wymieszać rozcieńczony roztwór poprzez delikatne odwrócenie. Nie wstrząsać roztworu.

Tabela 1: Objętości produktu leczniczego LYNOZYFIC do dodania do worka infuzyjnego

Dawka produktu leczniczego LYNOZYFIC (mg)	Ilość produktu leczniczego LYNOZYFIC w fiolce (mg)	Stężenie w fiolce (mg/ml)	Liczba potrzebnych fiolek	Całkowita objętość produktu leczniczego LYNOZYFIC do przygotowania dawki (ml)	Chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, Objętość worka infuzyjnego USP (PVC lub PO (ml)
5	5	2	1	2,5	50 lub 100
25	5	2	5	12,5	50 lub 100
200	200	20	1	10	50 lub 100
Dawka modyfikowana z powodu zdarzenia niepożądanego ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a Instrukcje dotyczące stosowania zmodyfikowanej dawki znajdują się w Tabeli 3, Tabeli 4 i Tabeli 5 ChPL.					

Po rozcieńczeniu produktu leczniczego LYNOZYFIC zgodnie z zaleceniami, należy go podać w następujący sposób:

- Podłączyć przygotowany worek infuzyjny zawierający roztwór produktu leczniczego LYNOZYFIC do przewodów dożylnych zbudowanych z PVC, PVC (PE) lub poliuretanu (PU). Zaleca się stosowanie filtra polieterosulfonowego (PES) o średnicy porów od 0,2 mikrona do 5 mikronów.
- Zalać kaniule produktem leczniczym LYNOZYFIC do samego końca.
- Nie należy mieszać produktu leczniczego LYNOZYFIC z innymi lekami ani jednocześnie podawać innych leków za pomocą tej samej linii dożylny.
- Po zakończeniu wlewu produktu leczniczego LYNOZYFIC przepłukać linię infuzyjną odpowiednią objętością jałowego roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, aby upewnić się, że cała zawartość worka infuzyjnego została podana.
- Całkowity czas wlewu powinien obejmować przepłukanie linii infuzyjnej.

Po przygotowaniu natychmiast podać rozcieńczony roztwór. Wykazano następującą stabilność chemiczną i fizyczną rozcieńczonego roztworu do infuzji:

- Do 8 godzin w temperaturze pokojowej (20 do 25°C) od momentu przygotowania do rozpoczęcia infuzji.
- Do 48 godzin w lodówce w temperaturze 2 do 8°C od momentu przygotowania do rozpoczęcia infuzji.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Czas zwykle nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i sprawdzonych warunkach aseptycznych.

Podczas przechowywania należy chronić roztwór do infuzji przed światłem.

Utylizacja

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.