

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

LYNOZYFIC 5 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
LYNOZYFIC 200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIE CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

LYNOZYFIC 5 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon conține linvoseltamab 5 mg în 2,5 ml la o concentrație de 2 mg/ml.

LYNOZYFIC 200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon conține linvoseltamab 200 mg în 10 ml la o concentrație de 20 mg/ml.

Linvoseltamabul este un anticorp bispecific recombinant uman pe bază de imunoglobulină (Ig)G4, produs prin tehnologia ADN-ului recombinant, în cultură de suspensie de celule ovariene de hamster chinezesc (CHO).

Excipient cu efect cunoscut

Flaconul de linvoseltamab 5 mg conține 2,5 mg de polisorbitat 80 în fiecare flacon de 2,5 ml, echivalentul a 1 mg/ml.

Flaconul de linvoseltamab 200 mg conține 10 mg de polisorbitat 80 în fiecare flacon de 10 ml, echivalentul a 1 mg/ml.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMĂ FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Lichid limpede până la ușor opalescent, incolor până la galben pal, care practic nu conține particule vizibile, cu un pH de 6,0 și osmolaritate de aproximativ 358 mmol/l (2 mg/ml) și aproximativ 372 mmol/l (20 mg/ml).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

LYNOZYFIC este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, cărora li s-au administrat cel puțin 3 terapii anterioare, inclusiv un inhibitor de proteazom, un medicament imunomodulator și un anticorp monoclonal anti-CD38 și care au înregistrat progresia bolii sub ultima schemă terapeutică.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiență în tratamentul mielomului multiplu.

LYNOZYFIC trebuie administrat de un profesionist din domeniul sănătății cu acces imediat la echipamente de urgență și asistență medicală adecvată pentru gestionarea reacțiilor severe, cum ar fi sindromul de eliberare de citokine (CRS), reacții asociate perfuziei (RAP) sau sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune (SNCEI), dacă apar (vezi pct. 4.4).

Înainte de inițierea tratamentului, trebuie efectuată hemoleucograma completă. Trebuie exclusă orice infecție activă (vezi pct. 4.4). Trebuie exclusă sarcina la femeile aflate la vârsta fertilă (vezi pct. 4.6).

Doze

Terapie pretratament

Trebuie administrate pretratament medicamentele din Tabelul 1 pentru a reduce riscul de CRS și/sau RAP (vezi pct. 4.4 și 4.8). Medicamentele pretratament trebuie administrate până când sunt tolerate două doze complete fără CRS și/sau RAP.

Tabelul 1: Medicamente pretratament

Doză	Medicamente pretratament	Administrare în raport cu perfuzia cu LYNOZYFIC
Creșterea progresivă a dozei (inclusiv prima doză de 200 mg)	Dexametazonă 40 mg i.v.	Cu 1 până la 3 ore înainte de perfuzie
	Antihistaminice (de exemplu, difenhidramină 25 mg pe cale orală sau i.v.)	Cu 30 până la 60 de minute înainte de perfuzie
	Paracetamol (de exemplu, 500 până la 1 000 mg pe cale orală)	Cu 30 până la 60 de minute înainte de perfuzie
A doua doză de 200 mg	Dexametazonă	Cu 1 până la 3 ore înainte de perfuzie
	Dexametazonă 40 mg i.v. la pacienții care au prezentat CRS și/sau RAP la perfuzia anterioară	
	Dexametazonă 10 mg i.v. la pacienții care nu au prezentat CRS și/sau RAP la perfuzia anterioară	
	Antihistaminice (de exemplu, difenhidramină 25 mg pe cale orală sau i.v.)	Cu 30 până la 60 de minute înainte de perfuzie
	Paracetamol (de exemplu, 500 până la 1 000 mg pe cale orală)	Cu 30 până la 60 de minute înainte de perfuzie
Dozele de 200 mg ulterioare	• Dacă pacientul a prezentat CRS și/sau RAP, la perfuzia anterioară, repetați medicamentele pretratament conform descrierii de mai sus pentru a 2-a doză de 200 mg. • După ce doza de 200 mg este tolerată fără CRS și/sau RAP: ○ Dacă pacientului i s-au administrat 40 mg de dexametazonă i.v. cu perfuzia anterioară, se reduce doza la 10 mg dexametazonă i.v. și se continuă alte medicamente pretratament, conform descrierii de mai sus.	

Doză	Medicamente pretratament	Administrare în raport cu perfuzia cu LYNOZYFIC
	○ Dacă pacientului i s-au administrat 10 mg de dexametazonă i.v. cu perfuzia anterioară, se întrerupe toate medicamentele pretratament.	

Terapie profilactică

Tratamentul profilactic conform recomandărilor standard pentru pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (PJP) și virusurile herpes simplex și zoster este recomandat pentru toți pacienții. Trebuie luate în considerare antimicrobienele și antiviralele profilactice, inclusiv profilaxia împotriva infecției cu citomegalovirus (CMV), pe baza liniilor directoare instituționale locale (vezi pct. 4.4).

Doze recomandate

Dozele de tratament cu creșterea progresivă a dozei recomandate, doza de tratament completă și frecvența tratamentului sunt prezentate în Tabelul 2. Fiecare doză trebuie administrată numai dacă doza anterioară este tolerată. Pentru dozele care nu sunt tolerate, consultați Tabelul 3, Tabelul 4 și Tabelul 5.

Toți pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de CRS, RAP și SNCESI potențiale în timpul administrării și timp de 24 de ore după finalizarea perfuziei cu prima doză de tratament cu creșterea progresivă a dozei. Pacienții trebuie instruiți să rămână cu un aparținător în imediata apropiere a centrului de tratament calificat timp de 24 de ore după prima doză de tratament cu creșterea progresivă a dozei (vezi pct. 4.4).

Pacienții care au prezentat CRS, RAP, o reacție adversă neurologică sau orice eveniment advers de grad ≥ 2 la administrarea primei doze de tratament cu creșterea progresivă a dozei trebuie monitorizați în timpul administrării și timp de 24 de ore după administrarea celei de-a doua doze de tratament cu creșterea progresivă a dozei și trebuie instruiți să rămână cu un aparținător în imediata apropiere a centrului de tratament calificat timp de 24 de ore (vezi pct. 4.4).

Tabelul 2: Doze recomandate

Schema de administrare	Ziua ^a	Doza de LYNOZYFIC	
Schema de administrare cu creșterea progresivă a dozei	Săptămâna 1 Ziua 1	Doza progresivă 1	5 mg
	Săptămâna 2 Ziua 1	Doza progresivă 2	25 mg
	Săptămâna 3 Ziua 1	Prima doză completă de tratament	200 mg
Schema de administrare săptămânală	Din Săptămâna 4 până în Săptămâna 13 pentru 10 doze de tratament	Doze complete de tratament	200 mg
Schema de administrare o dată la 2 săptămâni	Săptămâna 14 și o dată la 2 săptămâni ulterior	Doze complete de tratament	200 mg
Pacienții cărora li s-a administrat cel puțin 17 doze de 200 mg și care au un răspuns confirmat de răspuns parțial foarte bun (RPFB) sau mai bun conform criteriilor grupului de lucru internațional pentru mielom în Săptămâna 24^b sau după aceasta			
Schema de administrare a dozelor o dată la 4 săptămâni	În săptămâna 24 sau după și o dată la 4 săptămâni ulterior	Doze de tratament	200 mg
^a Dozele săptămânale trebuie să fie la interval de cel puțin 5 zile.			
^b Pacienților care nu au obținut RPFB sau mai bun în Săptămâna 24 li se va administra în continuare LYNOZYFIC o dată la 2 săptămâni.			

Durata tratamentului

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile.

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse

Tabelul 3 descrie abordarea terapeutică a CRS. Tabelul 4 descrie abordarea terapeutică SNCEI.

Tabelul 5 descrie gestionarea altor evenimente adverse.

Sindromul de eliberare de citokine

Identificați CRS pe baza prezentării clinice (vezi pct. 4.4). Evaluarea și tratarea altor cauze de febră, hipoxie și hipotensiune. Dacă se suspectează CRS, opriți administrarea LYNOSYFIC până la remiterea CRS. CRS trebuie gestionat în conformitate cu recomandările din Tabelul 3 și recomandările standard. Trebuie administrat tratament de susținere pentru CRS, care poate include terapie intensivă pentru CRS sever sau cu risc letal.

Tabelul 3: Recomandări pentru gestionarea sindromului de eliberare de citokine

Gradul ^a	Simptomele de prezentare	Recomandări
Gradul 1	Febră $\geq 38^\circ\text{C}^b$	• Întrerupeți tratamentul până la remiterea CRS. • Se oferă îngrijire de susținere, care poate include terapie intensivă. • Se ia în considerare terapia anticitokine^c și/sau cu corticosteroizi^d. • La reluarea tratamentului, a se consulta Tabelul 6.
Gradul 2	Febră $\geq 38^\circ\text{C}^b$ cu: Hipotensiune arterială care răspunde la lichide și nu necesită vasopresoare și/sau hipoxie care necesită oxigen ^c cu debit redus prin canulă nazală sau suflare	• Întrerupeți tratamentul până la remiterea CRS. • Se oferă îngrijire de susținere, care poate include terapie intensivă. • Dacă simptomele nu se ameliorează în decurs de 4 ore, se administrează terapie anticitokine^c. • La pacienții cu toxicități de organe se administrează corticosteroizi^d. • La reluarea tratamentului, a se consulta Tabelul 6.
Gradul 3	Febră $\geq 38^\circ\text{C}^b$ cu: Hipotensiune arterială care necesită un vasopresor (cu sau fără vasopresină) și/sau hipoxie care necesită oxigen cu debit crescut ^c prin canulă nazală, mască facială, mască fără inhalare externă sau mască Venturi.	• Întrerupeți tratamentul până la remiterea CRS. • Furnizarea de îngrijire de susținere, care poate include terapie intensivă, inclusiv terapie anticitokine^c și corticosteroizi^d. • La reluarea tratamentului, a se consulta Tabelul 6. • Se întrerupe permanent tratamentul dacă reappare CRS de gradul 3 la perfuziile ulterioare.
Gradul 4	Febră $\geq 38^\circ\text{C}^b$ cu: Hipotensiune arterială care necesită mai multe vasopresoare (excluzând vasopresina) și/sau hipoxie care necesită oxigen prin presiune pozitivă (de exemplu, presiune pozitivă continuă în căile respiratorii (CPAP), presiune pozitivă în căile respiratorii pe două niveluri	• Se întrerupe definitiv tratamentul. • CRS trebuie gestionat conform recomandărilor de gradul 3.

Gradul ^a	Simptomele de prezentare	Recomandări
	(BiPAP), intubare și ventilație mecanică).	
Altele	AST/ALT >5× LSN asociat cu CRS de gradul 3 sau mai mic	- Se întrerupe tratamentul până când CRS se remite, iar AST/ALT sunt <3× LSN dacă valoarea inițială a fost normală sau de 1,5 până la 3× valoarea inițială dacă valoarea inițială era anormală. - Se oferă îngrijire de susținere, care poate include terapie intensivă și monitorizare. - La reluarea tratamentului, a se consulta Tabelul 6.
^a	Pe baza criteriilor Lee pentru clasificarea CRS (Lee et al., 2019).	
^b	Atribuită CRS. Febra poate să nu fie întotdeauna prezentă concomitent cu hipotensiunea arterială sau hipoxia, deoarece poate fi mascată prin intervenții cum ar fi steroizi, antipiretice sau terapie anticitokine.	
^c	Se poate lua în considerare administrarea a 8 mg/kg tocilizumab perfuzat în decurs de 1 oră, fără a depăși 800 mg	
^d	De exemplu. dexametazonă 20 mg pe zi în doze fracționate sau echivalent.	
^e	Oxygen cu debit redus definit ca oxigen administrat la <6 l/minut: oxigen cu debit crescut definit ca oxigen administrat la ≥ 6 l/minut.	

Sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune (SNCESI)

Recomandările de abordare terapeutică pentru SNCESI sunt rezumate în Tabelul 4. La primul semn de SNCESI suspectat, se suspendă administrarea LYNOSYFIC și se ia în considerare consultarea cu neurologul și alți specialiști pentru evaluare și gestionare suplimentară. Se exclud alte cauze ale simptomelor neurologice. Se administrează terapie de susținere, care poate include terapie intensivă pentru SNCESI sever sau cu risc letal.

Tabelul 4: Recomandări pentru gestionarea SNCESI

Gradul ^a	Simptomele de prezentare ^b	Recomandări
Toate gradele	Vezi informațiile per grad.	- Se oferă terapie de susținere, care poate include terapie intensivă. Se abordează terapeutic conform liniilor directe de practică curente. - Se iau în considerare medicamente anticonvulsive, fără sedare, pentru profilaxia convulsiilor.
Gradul 1	Scor ICE ^c 7-9, sau nivel scăzut de conștiență ^d : se trezește spontan.	- Se suspendă tratamentul până când simptomele neurologice se remit sau revin la nivelul inițial. - La reluarea tratamentului, a se consulta Tabelul 6.
Gradul 2	Scor ICE ^c 3-6, sau nivel scăzut de conștiență ^d : se trezește la voce.	- Se suspendă tratamentul până când simptomele neurologice se remit sau revin la nivelul inițial. - Se administrează dexametazonă^e 10 mg i.v., o dată la 6 ore. Se continuă utilizarea de dexametazonă până la remiterea la gradul 1 sau mai mic, apoi se reduce treptat doza.

Gradul ^a	Simptomele de prezentare ^b	Recomandări
		La reluarea tratamentului, a se consulta Tabelul 6.
Gradul 3	Scor ICE^c 0-2, sau nivel scăzut de conștiență^d: se trezește numai la stimul tactil, sau convulsii, fie: - orice convulsii clinice, focale sau generalizate, care se remite rapid, sau - crize neconvulsive la electroencefalogramă (EEG) care se remit prin intervenție, sau presiune intracraniană crescută: edem focal/local la neuroimagnostică.	- Se suspendă tratamentul până când simptomele neurologice se remit sau revin la nivelul inițial. - Se ia în considerare evaluarea neurologică. - Se administrează dexametazonă^c 10 mg i.v., o dată la 6 ore. Se continuă utilizarea de dexametazonă până la remiterea la gradul 1 sau mai mic, apoi se reduce treptat doza. - La reluarea tratamentului, a se consulta Tabelul 6. - Se întrerupe permanent tratamentul pentru SNCESI recurent de gradul 3.
Gradul 4	Scor ICE^c 0, sau nivel scăzut de conștiență^d: fie: - pacientul nu se trezește sau are nevoie de stimuli tactili viguroși sau repetitivi pentru a se trezi, fie - stupor sau comă, sau convulsii, fie: - convulsii prelungite cu risc letal (>5 minute), sau - crize clinice sau electrice repetitive fără revenirea la nivelul inițial între acestea, sau constatări motorii: - slăbiciune motorie focală profundă, cum ar fi hemipareza sau parapareza, sau presiune intracraniană/edem cerebral crescut, cu semne/simptome precum: - edem cerebral difuz la neuroimagnostică, sau - postură decerebrată sau decorticată, sau - paralizie a nervului cranian VI sau - edem papilar sau - Triada Cushing.	- Se întrerupe definitiv tratamentul. - Se ia în considerare evaluarea neurologică. - Se administrează dexametazonă^c 10 mg i.v., o dată la 6 ore. Se continuă utilizarea de dexametazonă până la remiterea la gradul 1 sau mai mic, apoi se reduce treptat doza.
^a	Pe baza clasificării din 2019 a Societății Americane de Transplant și Terapie Celulară (ASTCT) pentru SNCESI.	
^b	Abordarea terapeutică este determinată de cel mai sever eveniment, care nu poate fi atribuit niciunei alte cauze.	
^c	Dacă pacientul se trezește și poate efectua Evaluarea encefalopatiei asociate celulelor efectoare imune (CEI), se evaluează: Orientarea (orientat cu privire la an, lună, oraș, spital = 4 puncte); Numire (numiți 3 obiecte, de exemplu, indică ceasul, pixul, nasturele = 3 puncte); Urmărirea comenzilor (de exemplu, „arătați-mi 2 degete” sau „închideți ochii și scoateți limba” = 1 punct); Scriere (capacitatea de a scrie o propoziție standard = 1 punct); și Atenție (numărați înapoi de la	

Gradul ^a	Simptomele de prezentare ^b	Recomandări
100 din zece în zece = 1 punct). Dacă pacientul nu se poate trezi și nu poate efectua Evaluarea CIE (SNCESI de gradul 4)=0 puncte.		
^d Nu se poate atribui niciunei alte cauze.		
^e Toate referirile la administrarea de dexametazonă înseamnă dexametazonă sau echivalent.		

Alte reacții adverse

Recomandările privind abordarea terapeutică pentru alte reacții adverse sunt rezumate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Recomandări pentru abordarea terapeutică a altor reacții adverse

Reacție adversă	Grad	Recomandări
Reacții asociate perfuziei (RAP)	Gradul 2	- Se oprește perfuzia și se tratează simptomele. - Se poate relua tratamentul cu perfuzia rămasă (timpul total al perfuziei trebuie să nu depășească 6 ore în total) atunci când simptomele sunt de gradul 1 sau la nivelul inițial. - La reluarea tratamentului, a se consulta Tabelul 6.
	Gradul 3	- Se oprește perfuzia și se tratează simptomele. - Se poate relua atunci când simptomele sunt de gradul 1 sau la nivelul inițial. - La reluarea tratamentului, a se consulta Tabelul 6. - Se întrerupe definitiv tratamentul dacă RAP de gradul 3 reapare la perfuziile ulterioare.
	Gradul 4	Se întrerupe definitiv tratamentul și se tratează simptomele.
Eveniment advers neurologic (excluzând SNCESI)	Gradul 2	- Se întrerupe tratamentul până când simptomele se remit la gradul 1 sau la nivelul inițial. - La reluarea tratamentului, a se consulta Tabelul 6.
	Gradul 3	- Se întrerupe tratamentul până la Gradul 1 sau nivelul inițial. - La reluarea tratamentului, a se consulta Tabelul 6.
	Gradul 4	- Se ia în considerare oprirea definitivă a tratamentului. - Dacă tratamentul nu este oprit definitiv, se suspendă dozele ulterioare de tratament până la Gradul 1 sau până la nivelul inițial și se consultă Tabelul 6 pentru reluarea tratamentului.
Infecții	Gradul 3	- Se întrerupe tratamentul la pacienții cu infecție activă până când infecția se ameliorează până la gradul 1 sau mai mic. - La reluarea tratamentului, a se consulta Tabelul 6.
	Gradul 4	Se ia în considerare oprirea definitivă a tratamentului. Dacă tratamentul nu este oprit definitiv, se suspendă dozele de tratament ulterioare până la Gradul 1 sau până la nivelul

Reacție adversă	Grad	Recomandări
		inițial și urmează recomandările din Tabelul 6 pentru reluarea administrării.
Alte reacții adverse non-hematologice	Gradul 3	- Se întrerupe tratamentul până la Gradul 1 sau nivelul inițial. - La reluarea tratamentului, a se consulta Tabelul 6.
	Gradul 4	- Se ia în considerare oprirea definitivă a tratamentului. - Dacă tratamentul nu este oprit definitiv, se suspendă dozele de tratament ulterioare până la Gradul 1 sau până la nivelul inițial și urmează recomandările din Tabelul 6 pentru reluarea administrării.
Reacții adverse hematologice	Număr de trombocite mai mic de 50 000/microlitru, cu sângerare SAU mai mic de 25 000/microlitru	- Se suspendă tratamentul până la un număr de 25 000/microlitru sau mai mare și momentul la care nu mai există nicio dovadă de sângerare. - La reluarea tratamentului, a se consulta Tabelul 6.
	Număr absolut de neutrofile mai mic de $1,0 \times 10^9/l$ cu infecție de gradul 2 sau mai mare SAU mai puțin de $0,5 \times 10^9/l$	- Se suspendă tratamentul până la $0,5 \times 10^9/l$ sau un număr mai mare și ameliorarea infecției până la gradul 1 sau mai mic. - La reluarea tratamentului, a se consulta Tabelul 6.
	Neutropenie febrilă	- Se suspendă tratamentul până când numărul neutrofilelor este mai mare de $1,0 \times 10^9/l$ și febra se remite. - La reluarea tratamentului, a se consulta Tabelul 6.

Modificări ale dozei pe baza reacțiilor adverse

Pot fi necesare amânări ale dozelor pentru abordarea terapeutică toxicităților asociate cu LYNOZYFIC (vezi pct. 4.4). Vezi Tabelele 3, 4 și 5 pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse. Recomandările pentru reluarea terapiei cu LYNOZYFIC după o reacție adversă sunt enumerate în Tabelul 6.

La reluarea terapiei, dozele trebuie administrate la cel puțin 5 zile de la doza administrată anterior. Dozele de tratament cu creșterea progresivă a dozei pot fi repetate pe baza opiniei clinice. Dozele nu trebuie să le depășească pe cele recomandate în Tabelul 2. Se administrează medicamentele de pre-tratament conform Tabelului 1. După reluarea tratamentului, dacă doza administrată este tolerată, se continuă cu doza următoare din schema de administrare a dozelor recomandată conform Tabelului 2.

Tabelul 6: Recomandări pentru reluarea terapiei cu LYNOZYFIC după o reacție adversă

Ultima doză administrată	Reacție adversă și gradul	Doza pentru reluarea terapiei la următoarea doză programată ^a	Recomandări suplimentare pentru reluarea terapiei ^b
5 mg	Gradul 1: CRS și SNCESI	Dacă au trecut ≤ 14 zile de la ultima doză, se administrează 25 mg	Se administrează la aceeași viteză de perfuzie ca și doza anterioară.
		Dacă au trecut > 14 zile de la ultima doză, se reia administrarea cu creșterea progresivă a dozei de la 5 mg	

Ultima doză administrată	Reacție adversă și gradul	Doza pentru reluarea terapiei la următoarea doză programată ^a	Recomandări suplimentare pentru reluarea terapiei ^b
	Gradul 2: CRS, RAP sau SNCESI	Dacă au trecut ≤14 zile de la ultima doză, se administrează 25 mg	- În caz de CRS sau RAP anterioare, se ia în considerare o scădere a vitezei de perfuzie cu până la 50% (nu mai mult de 6 ore în total) atunci când se reia tratamentul. - În caz de CRS sau SNCESI anterior, se monitorizează timp de 24 de ore
		Dacă au trecut >14 zile de la ultima doză, se reia administrarea cu creșterea progresivă a dozei de la 5 mg	
	Gradul 3: CRS, RAP sau SNCESI	Se administrează 2,5 mg	- În caz de CRS sau RAP anterioare, se reduce viteza perfuziei cu până la 50% (cel mult 6 ore în total) atunci când se reia tratamentul. Se crește viteza la perfuziile ulterioare dacă este tolerată. - În caz de CRS sau SNCESI anterior, Se spitalizează timp de 24 de ore
	Grad 3 recurent: CRS, RAP sau SNCESI	Se întrerupe definitiv tratamentul.	Nu este cazul
	Gradul 4: CRS, RAP sau SNCESI		
	AST/ALT >5× LSN asociat cu CRS de gradul 2 sau mai mic	Niveluri ale transaminazelor care tind spre nivelul inițial în termen de 7 zile de la debutul creșterii, se administrează 25 mg	Pentru CRS de gradul 2, se ia în considerare scăderea vitezei de perfuzie cu până la 50% (cel mult 6 ore în total) atunci când se reia tratamentul.
		Niveluri ale transaminazelor care nu tind spre nivelul inițial în 7 zile de la debutul creșterii, se administrează 2,5 mg	
25 mg	Toate celelalte reacții adverse din Tabelul 5	Dacă au trecut ≤14 zile de la ultima doză, se administrează 25 mg	Se administrează la aceeași viteză de perfuzie ca și doza anterioară
		Dacă au trecut >14 zile de la ultima doză, se reia administrarea cu creșterea progresivă a dozei de la 5 mg	
	Gradul 1: CRS și SNCESI	Dacă au trecut ≤14 zile de la ultima doză, se administrează 200 mg	Se administrează la aceeași viteză de perfuzie față de doza anterioară
		Dacă au trecut >14 și ≤28 de zile de la ultima doză, se reia administrarea cu creșterea progresivă a dozei de la 25 mg	
		Dacă au trecut >28 de zile de la ultima doză, se reia administrarea cu creșterea progresivă a dozei de la 5 mg	
	Gradul 2: CRS, RAP sau SNCESI	Dacă au trecut ≤14 zile de la ultima doză, se administrează 200 mg	În caz de CRS sau RAP anterioare, se ia în

Ultima doză administrată	Reacție adversă și gradul	Doza pentru reluarea terapiei la următoarea doză programată ^a	Recomandări suplimentare pentru reluarea terapiei ^b
		Dacă au trecut >14 și ≤28 zile de la ultima doză, se reia administrarea cu creșterea progresivă a dozei de la 25 mg	considerare o scădere a vitezei de perfuzie cu până la 50% (cel mult 6 ore în total) atunci când se reia tratamentul. • În caz de CRS sau SNCESI anterior, se monitorizează timp de 24 de ore
		Dacă au trecut >28 zile de la ultima doză, se reia administrarea cu creșterea progresivă a dozei de la 5 mg	
	Gradul 3: CRS, RAP sau SNCESI	Se administrează 5 mg	• În caz de CRS sau RAP anterioare, se reduce viteza perfuziei cu până la 50% (cel mult 6 ore în total) atunci când se reia tratamentul. • În caz de CRS sau NCESI anterior, se spitalizează timp de 24 de ore
	Grad 3 recurent: CRS, RAP sau SNCESI	Se întrerupe definitiv tratamentul.	Nu este cazul
	Gradul 4: CRS, RAP sau SNCESI		
	AST/ALT >5× LSN asociat cu CRS de gradul 2 sau mai mic	Niveluri ale transaminazelor care tind spre nivelul inițial în termen de 7 zile de la debutul creșterii, se administrează 200 mg	• Pentru CRS de gradul 2, se ia în considerare scăderea vitezei de perfuzie cu până la 50% (cel mult 6 ore în total) atunci când se reia tratamentul.
		Niveluri ale transaminazelor care nu tind spre nivelul inițial în decurs de 7 zile de la debutul creșterii, se reia administrarea cu creșterea progresivă a dozei de la 5 mg	
	Toate celelalte reacții adverse din Tabelul 5	Dacă au trecut ≤14 zile de la ultima doză, se administrează 200 mg	• Se administrează la aceeași viteză de perfuzie ca și doza anterioară
Dacă au trecut >14 și ≤28 zile de la ultima doză, se reia administrarea cu creșterea progresivă a dozei crescătoare de la 25 mg			
Dacă au trecut >28 zile de la ultima doză, se reia administrarea cu creșterea progresivă a dozei de la 5 mg			
200 mg	Gradul 1: CRS și SNCESI	Dacă au trecut ≤49 de zile de la ultima doză, se administrează 200 mg	• Se administrează la aceeași viteză de perfuzie ca și doza anterioară
		Dacă au trecut >49 de zile de la ultima doză, se reia administrarea cu creșterea progresivă a dozei de la 5 mg	
	Gradul 2: CRS, RAP sau SNCESI	Dacă au trecut ≤49 zile de la ultima doză, se administrează 200 mg	• În caz de CRS sau RAP anterioare, se ia în considerare o scădere a vitezei de perfuzie cu până la 50% (cel mult 6 ore în total) atunci când se reia tratamentul.
		Dacă trec >49 zile de la ultima doză, se reia administrarea cu creșterea progresivă a dozei de la 5 mg	

Ultima doză administrată	Reacție adversă și gradul	Doza pentru reluarea terapiei la următoarea doză programată ^a	Recomandări suplimentare pentru reluarea terapiei ^b
			În caz de CRS sau NCESI anterior, se monitorizează timp de 24 de ore
	Gradul 3: CRS, RAP sau SNCESI	Dacă au trecut ≤49 zile de la ultima doză, se administrează 25 mg	- În caz de CRS sau RAP anterioare, se reduce viteza perfuziei cu până la 50% (cel mult 6 ore în total) atunci când se reia tratamentul. - În caz de CRS sau NCESI anterior, se spitalizează timp de 24 de ore
		Dacă au trecut >49 zile de la ultima doză, se reia administrarea cu creșterea progresivă a dozei de la 5 mg	
	Grad 3 recurent: CRS, RAP sau SNCESI	Se întrerupe definitiv tratamentul.	Nu este cazul
	Gradul 4: CRS, RAP sau SNCESI		
	AST/ALT >5× LSN asociat cu CRS de gradul 2 sau mai mic	Nivelurile transaminazelor care tind spre nivelul inițial în decurs de 7 zile, se administrează 200 mg	Pentru CRS de gradul 2, se ia în considerare scăderea vitezei de perfuzie cu până la 50% (cel mult 6 ore în total) atunci când se reia tratamentul.
		Niveluri ale transaminazelor care nu tind spre nivelul inițial în 7 zile și au trecut ≤49 zile de la ultima doză, se administrează 25 mg	
		Niveluri ale transaminazelor care nu tind spre nivelul inițial în 7 zile și au trecut >49 zile de la ultima doză, se reia administrarea cu creșterea progresivă a dozei de la 5 mg	
	Toate celelalte reacții adverse din Tabelul 5	Dacă au trecut ≤49 zile de la ultima doză, se administrează 200 mg	Se administrează la aceeași viteză de perfuzie ca și doza anterioară
		Dacă au trecut >49 zile de la ultima doză, se reia administrarea cu creșterea progresivă a dozei de la 5 mg	

^a La reluarea tratamentului, dozele trebuie administrate la cel puțin 5 zile de la doza administrată anterior.

^b Dacă viteza de perfuzie a fost redusă și doza de tratament este tolerată, viteza de perfuzie poate fi crescută treptat pe baza raționamentului clinic la perfuziile ulterioare (durată minimă de 30 de minute).

Doze omise

Dacă o doză este omisă dintr-un motiv neinclus în Tabelele 3, 4 și 5, doza trebuie administrată cât mai curând posibil pe baza Tabelului 7.

Tabelul 7: Recomandări pentru reluarea terapiei cu LYNOZYFIC după o doză omisă

Ultima doză administrată	Timpul de la ultima doză administrată ^a	Acțiune pentru doza următoare.
5 mg	≤14 zile	Se administrează 25 mg

Ultima doză administrată	Timpul de la ultima doză administrată ^a	Acțiune pentru doza următoare.
	>14 zile	Se reia administrarea crescătoare a dozelor de la 5 mg
25 mg	≤14 zile	Se administrează 200 mg
	>14 zile și ≤28 zile	Se reia administrarea crescătoare a dozelor de la 25 mg
	>28 zile	Se reia administrarea crescătoare a dozelor de la 5 mg
200 mg	≤49 zile	Se administrează 200 mg
	>49 zile	Se reia administrarea crescătoare a dozelor de la 5 mg
NOTĂ: Se administrează medicamentele de pre-tratament conform Tabelului 1.		
^a Se ia în considerare raportul beneficiu-risc al reluării LYNOZYFIC la pacienții care necesită o amânare a dozei mai mare de 30 de zile.		

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (ClCr ≥60 până la <90 ml/minut), moderată (ClCr ≥30 până la <60 ml/minut) sau severă (ClCr ≥15 până la <30 ml/minut) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubină totală >LSN până la 1,5 × LSN sau AST >LSN). LYNOZYFIC nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (bilirubina totală >1,5 până la 3 × LSN, orice valoare a AST) sau severă (bilirubina totală >3 până la 10 × LSN, orice valoare a AST). Nu se pot face recomandări privind dozele pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

LYNOZYFIC nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți pentru tratamentul mielomului multiplu.

Mod de administrare

LYNOZYFIC este numai pentru administrare intravenoasă.

LYNOZYFIC trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă printr-o linie de perfuzie dedicată. Se recomandă utilizarea unui filtru din polietersulfonă (PES) de 0,2 microni până la 5 microni (vezi pct 6.6).

- Doza de tratament progresivă 1, doza de tratament progresivă 2 și prima doză completă de tratament cu LYNOZYFIC se administrează sub formă de perfuzie cu durată de 4 ore. Dacă este tolerată prima doză completă de tratament cu LYNOZYFIC, durata perfuziei poate fi redusă la 1 oră pentru următoarea doză completă și apoi la 30 de minute pentru toate dozele complete de tratament următoare.
- Pentru recomandări privind perfuzia la repornirea după o reacție adversă, consultați Tabelul 6.
- LYNOZYFIC nu trebuie administrat intravenos sau în bolus.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Sindromul de eliberare de citokine (CRS)

Au fost raportate cazuri de CRS la pacienții cărora li s-a administrat linvoseltamab (vezi pct. 4.8). CRS este o afecțiune care poate fi gravă sau poate pune viața în pericol.

Semnele și simptomele clinice ale CRS au inclus, fără a se limita la pirexie, frisoane, hipoxie, tahicardie și hipotensiune arterială.

Se administrează medicamente pretratament (vezi Tabelul 1) și se inițiază terapia conform schemei de administrare cu creșterea progresivă a dozei de LYNOZYFIC (vezi Tabelul 2) pentru a reduce riscul de CRS.

Toți pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de CRS în timpul și după perfuzie. Toți pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală imediată în cazul în care apar semne sau simptome de CRS.

Pentru prima doză de tratament cu LYNOZYFIC cu creșterea progresivă a dozei, toți pacienții trebuie instruiți să rămână cu un aparținător în imediata apropiere a centrului de tratament calificat timp de 24 de ore după terminarea perfuziei.

Pentru a doua doză de tratament și dozele ulterioare, pacienții trebuie instruiți să rămână cu un aparținător în imediata apropiere a centrului de tratament calificat timp de 24 de ore după terminarea perfuziei:

- Pentru a doua doză de tratament cu LYNOZYFIC cu creșterea progresivă a dozei, dacă pacientul a prezentat CRS la prima doză de tratament.
- Pentru o doză ulterioară, dacă pacientul a prezentat CRS de gradul 2 la doza anterioară.

Pacienții care prezintă în orice moment un prim eveniment CRS de gradul 3 trebuie spitalizați pentru 24 de ore după administrarea următoarei doze.

La primul semn de CRS, pacienții trebuie evaluați imediat pentru spitalizare, trebuie gestionati conform recomandărilor standard și trebuie administrată îngrijire de susținere; se suspendă administrarea LYNOZYFIC până la remiterea CRS și se modifică următoarea doză sau trebuie oprită definitiv administrarea LYNOZYFIC, în funcție de severitate (vezi Tabelul 3).

Reacție asociată perfuziei (RAP)

RAP nu se pot distinge din punct de vedere clinic de manifestările CRS. Pentru RAP, se întrerupe sau se încetinește viteza perfuziei sau se oprește definitiv administrarea LYNOZYFIC pe baza severității reacției (vezi Tabelul 5).

Sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune (SNCESI)

Au fost raportate cazuri de SNCESI la pacienții cărora li se administrează linvoseltamab (vezi pct. 4.8).

Semnele și simptomele clinice ale SNCESI pot include, fără limitare, afazie, edem cerebral, confuzie, nivel de conștiență scăzut, dezorientare, encefalopatie și convulsii.

Toți pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de SNCESI în timpul tratamentului.

Pentru prima doză de tratament cu LYNOZYFIC cu creșterea progresivă a dozei, toți pacienții trebuie instruiți să rămână cu un aparținător în imediata apropiere a centrului de tratament calificat timp de 24 de ore după terminarea perfuziei.

Pentru a doua doză de tratament și dozele ulterioare, pacienții trebuie instruiți să rămână cu un aparținător în imediata apropiere a centrului de tratament calificat timp de 24 de ore după terminarea perfuziei:

- Pentru a doua doză de tratament cu LYNOZYFIC cu creșterea progresivă a dozei, dacă pacientul a prezentat SNCESI la prima doză de tratament.
- Pentru o doză ulterioară, dacă pacientul a prezentat SNCESI de gradul 2 la doza anterioară.

Pacienții care prezintă în orice moment un prim eveniment SNCESI de gradul 3 trebuie spitalizați pentru 24 de ore după administrarea următoarei doze.

La primul semn de SNCESI, pacientul trebuie evaluat imediat; trebuie furnizat tratament de susținere și trebuie luată în considerare abordarea terapeutică ulterioară cîm conformitate cu recomandările standard. Se întrerupe administrarea LYNOZYFIC până când se remite SNCESI și se modifică următoarea doză sau se oprește definitiv administrarea LYNOZYFIC, în funcție de severitate (vezi Tabelul 4). Pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală imediată în cazul în care apar semne sau simptome de SNCESI în orice moment.

Din cauza posibilității de apariție a SNCESI, pacienții cărora li se administrează LYNOZYFIC prezintă un risc de confuzie și nivel de conștiență redus. Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje grele sau potențial periculoase timp de 24 de ore după administrarea fiecăreia dintre dozele de tratament cu creșterea progresivă a dozei și în cazul debutului oricăror simptome neurologice, până la remiterea simptomelor (vezi pct. 4.7).

Infecții

Au fost raportate cazuri de infecții grave, infecții care pun viața în pericol sau infecții letale la pacienții cărora li s-a administrat linvoseltamab. Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) a fost de asemenea raportată în timpul tratamentului cu LYNOZYFIC (vezi pct. 4.8).

Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții active. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție înainte de tratamentul și în timpul tratamentului cu LYNOZYFIC și trebuie tratați în mod corespunzător. Tratamentul profilactic conform recomandărilor standard pentru pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (PJP) și virusurile herpes simplex și zoster este recomandat pentru toți pacienții. Antimicrobienele și antiviralele profilactice, inclusiv profilaxia împotriva CMV, trebuie administrate în conformitate cu recomandările standard. Vaccinarea pentru gripa sezonieră, COVID-19, *Haemophilus influenzae* și *Pneumococcus* trebuie administrată tuturor pacienților în conformitate cu recomandările standard.

Se întrerupe administrarea LYNOZYFIC sau se ia în considerare oprirea definitivă a LYNOZYFIC, în funcție de severitatea infecției (vezi Tabelul 5).

Hipogamaglobulinemie

Hipogamaglobulinemia a fost raportată a pacienții cărora li s-a administrat linvoseltamab (vezi pct. 4.8).

Valorile imunoglobulinei (Ig) trebuie monitorizate înaintea și în timpul tratamentului. Poate fi luat în considerare tratamentul cu Ig subcutanată sau i.v. dacă nivelurile IgG scad sub 400 mg/dl, iar pacienții trebuie tratați conform recomandărilor standard, inclusiv prin precauții cu privire la infecții și profilaxie antimicrobiană.

Neutropenie

Neutropenia și neutropenia febrilă au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat linvoseltamab (vezi pct. 4.8). Hemoleucograma completă trebuie monitorizată la momentul inițial și periodic în timpul tratamentului și îngrijirea de susținere trebuie furnizată în conformitate cu recomandările standard. Pacienții cu neutropenie trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor de infecție. Se suspendă administrarea LYNOZYFIC în funcție de severitate (vezi Tabelul 5).

Vaccinuri

Răspunsul imun la vaccinuri poate fi redus în timpul administrării LYNOZYFIC.

Siguranța imunizării cu vaccinuri cu virusuri vii în timpul tratamentului sau după tratamentul cu LYNOZYFIC nu a fost studiată. Vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii trebuie administrată numai cu cel puțin 4 săptămâni anterior începerii tratamentului sau după ce apare recuperarea imunitară după tratament.

Cardul pacientului

Medicul care efectuează prescrierea trebuie să discute cu pacientul despre riscurile terapiei cu LYNOZYFIC. Pacienților trebuie să li se pună la dispoziție Cardul pacientului, să li se spună să îl poarte în permanență și să îl prezinte tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății. Cardul pacientului descrie semnele și simptomele frecvente ale CRS și SNCESI, oferă instrucțiuni cu privire la momentul la care un pacient trebuie să solicite imediat asistență medicală, oferă instrucțiuni de monitorizare și are datele de contact ale medicului care emite prescripția.

Excipienți

Acest medicament conține polisorbat 80, care poate provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase cu LYNOZYFIC.

Creșterea tranzitorie a citokinelor poate suprima activitățile enzimelor CYP450. Cel mai mare risc de interacțiune medicamentoasă este în timpul schemei de cu doze crescătoare și al primei doze complete de 200 mg la pacienții cărora li se administrează concomitent substraturi ale CYP450. Monitorizați toxicitatea sau concentrațiile de medicamente care sunt substraturi ale CYP, unde modificările minime ale concentrației pot duce la reacții adverse grave (de exemplu, ciclosporină, fenitoină, sirolimus și warfarină).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepție

Trebuie verificat statusul privind sarcina pentru pacientele aflate la vârsta fertilă, înainte de începerea tratamentului cu LYNOZYFIC.

Pacientele aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu LYNOZYFIC și timp de cel puțin 5 luni după ultima doză.

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea LYNOZYFIC la femeile gravide. Nu s-au efectuat studii cu linvoseltamab privind toxicitatea asupra funcției de reproducere sau dezvoltarea la animale. Linvoseltamabul provoacă activarea celulelor T și eliberarea de citokine; activarea imună poate compromite menținerea sarcinii. Se cunoaște că imunoglobulina G umană (IgG) traversează placenta; prin urmare, linvoseltamabul are potențialul de a fi transferat de la femeia gravidă la fătul în dezvoltare. LYNOZYFIC nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârstă fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Pe baza mecanismului său de acțiune, LYNOZYFIC poate avea efecte dăunătoare asupra fătului, incluzând limfocitopenia celulelor B și a celulelor plasmatiche, atunci când este administrat unei paciente gravide.

Alăptarea

Nu există informații privind prezența linvoseltamabului în laptele uman, efectele asupra sugarului alăptat sau efectele asupra producției de lapte. Este cunoscut faptul că IgG umană poate fi secretată în laptele uman. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu LYNOZYFIC și timp de cel puțin 5 luni după ultima doză, din cauza riscului potențial de reacții adverse grave la copilul alăptat.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om privind efectul linvoseltamabului asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

LYNOZYFIC are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Din cauza posibilității de apariție a SNCESI, pacienții cărora li se administrează LYNOZYFIC prezintă risc de confuzie și nivel de conștiență redus (vezi pct. 4.4). Pacienții trebuie instruiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje grele sau potențial periculoase, timp de 24 de ore de la administrarea fiecăreia dintre dozele de tratament cu creșterea progresivă a dozei și în cazul apariției unor simptome neurologice noi, până la remiterea simptomelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse au fost durerea musculo-scheletică (52%), sindromul de eliberare de citokine (46%), neutropenia (43%), tusea (42%), diareea (39%), anemia (38%), oboseala (36%), pneumonia (32%) și infecția tractului respirator superior (30%).

Au apărut reacții adverse grave la 75% dintre pacienții cărora li s-a administrat LYNOZYFIC. Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost sindromul de eliberare de citokine (27%), pneumonia (13%), COVID-19 (7%) și leziunile renale acute (5%).

Întreruperea definitivă a LYNOZYFIC din cauza reacțiilor adverse a apărut la 19% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întrerupere au fost pneumonia din cauza COVID-19 (1,7%), pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (1,7%) și septicemia pseudomonală (1,7%).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Populația de siguranță descrisă include 117 pacienți cu mielom multiplu recidivat sau refractar cărora li s-a administrat LYNOZYFIC la dozele progresive de tratament și doza completă de tratament recomandate (vezi pct. 5.1). Dacă nu se specifică altfel, frecvențele reacțiilor adverse din Tabelul 8 se bazează pe frecvențele reacțiilor adverse din orice cauză identificate la 117 pacienți expuși la linvoseltamab pe o durată mediană de 53 de săptămâni (intervalul 1, 167) în studiul clinic.

Reacțiile adverse observate în timpul studiului clinic sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 8: Reacții adverse care apar la pacienții cu mielom multiplu tratați cu LYNOZYFIC

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe MedDRA	Reacție adversă	Categoriile de frecvență (toate gradele)	Orice grad (%)	Gradul 3 sau 4 (%)
Infecții și infestări	Pneumonie ^a	Foarte frecvente	32	21
	COVID-19	Foarte frecvente	17	7
	Infecție a tractului respirator superior ^b	Foarte frecvente	30	2,6
	Infecție a tractului urinar ^c	Foarte frecvente	19	8
	Septicemie ^d	Frecvente	8	3,4
	Infecție cu citomegalovirus	Frecvente	4,2	2,6
	Leucoencefalopatie multifocală progresivă	Mai puțin frecvente	0,9	0
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie	Foarte frecvente	43	42
	Trombocitopenie	Foarte frecvente	20	15
	Anemie	Foarte frecvente	38	31
	Limfopenie	Foarte frecvente	12	11
	Neutropenie febrilă	Frecvente	7	7
Tulburări ale sistemului imunitar	Sindrom de eliberare de citokine	Foarte frecvente	46	0,9
	Hipogamaglobulinemie	Foarte frecvente	16	0,9
Tulburări metabolice și de nutriție	Scădere a poftei de mâncare	Foarte frecvente	15	0,9
	Hiperuricemie	Foarte frecvente	10	1,7
	Hipofosfatemie	Foarte frecvente	14	0,9
Tulburări psihiatrice	Insomnie	Foarte frecvente	13	0
Tulburări ale sistemului nervos	Encefalopatie (cu excepția SNCESI) ^f	Foarte frecvente	16	3,4
	Durere musculo-scheletică	Foarte frecvente	52	3,4
	Durere ^g	Foarte frecvente	22	1,7

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe MedDRA	Reacție adversă	Categorii de frecvență (toate gradele)	Orice grad (%)	Gradul 3 sau 4 (%)
	Disfuncție motorie ^h	Foarte frecvente	18	1,7
	Cefalee ^{j i}	Foarte frecvente	23	0,9
	SNCESF ^j	Frecvente	8	2,6
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială	Foarte frecvente	10	4,3
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Foarte frecvente	42	0
	Dispnee	Foarte frecvente	23	0,9
	Congestie nazală	Foarte frecvente	18	0
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Foarte frecvente	39	1,7
	Constipație	Foarte frecvente	18	0
	Greață	Foarte frecvente	23	0
	Vărsături	Foarte frecvente	20	0
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie ^k	Foarte frecvente	19	2,6
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem ^l	Foarte frecvente	21	0,9
	Pirexie	Foarte frecvente	17	0
	Oboseală ^m	Foarte frecvente	36	0
	Frisoane	Foarte frecvente	10	0
Investigații diagnostice	Valori crescute ale creatininei în sânge	Foarte frecvente	12	0
	Scădere în greutate	Foarte frecvente	10	0
	Creștere a transaminazelor	Frecvente	9,4	2,6
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Reacții asociate perfuziei ⁿ	Frecvente	9	1,7
^a Pneumonia include pneumonie atipică, pneumonie din cauza COVID-19, infecție cu haemophilus, gripă, infecție cu metapneumovirus, PPJ, pneumonie, pneumonie citomegalovirală, pneumonie fungică, pneumonia gripală și pneumonie virală. ^b Infecția tractului respirator superior include sinuzita acută, bronșita, rinofaringita, faringita, infecția tractului respirator, rinita, infecția rinovirusului, sinobronșita, sinuzita, infecția tractului respirator superior și infecția virală a tractului respirator superior.				

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe MedDRA	Reacție adversă	Categorii de frecvență (toate gradele)	Orice grad (%)	Gradul 3 sau 4 (%)
c	Infecția tractului urinar include cistita, infecția tractului urinar din cauza escherichia, infecția tractului urinar cu klebsiella, infecția tractului urinar, infecția bacteriană a tractului urinar și infecția tractului urinar enterococică și infecția tractului urinar stafilococică.			
d	Septicemia include septicemia, șocul septic, septicemia din cauza infecției cu pseudomonas, septicemia streptococică, septicemia din cauza infecției cu scherichia și septicemia din cauza infecției cu haemophilus.			
e	Infecția cu CMV include reactivarea infecției cu citomegalovirus, infecția cu citomegalovirus și viremia cu citomegalovirus și exclude pneumonia citomegalovirală.			
f	Encefalopatia include agitație, amnezie, afazie, tulburare cognitivă, stare de confuzie, delir, nivel de conștiență redus, encefalopatie, afectarea memoriei, modificări ale stării mentale, modificarea dispoziției, somnolență, encefalopatie toxică și exclude SNCESI.			
g	Durerea include durerea la nivelul urechii, durerea în flanc, durerea în zona inghinală, durerea orofaringiană, durerea și durerea de dinți.			
h	Disfuncția motorie include dizartria, disfonie, tulburările de mers, spasmele musculare, slăbiciunea musculară și tremorul.			
i	Cefaleea include durerea de cap și migrena.			
j	SNCESI se bazează pe reacțiile de SNCESI adjuocate care au fost raportate cu termenii SNCESI, nivel de conștiență redus, encefalopatie și encefalopatie toxică.			
k	Erupția cutanată tranzitorie include dermatită acneiformă, contact cu dermatita, erupție medicamentoasă, eritem, erupție cutanată, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată pruritică și dermatită de stază.			
l	Edemul include edemul facial, edemul la nivelul buzelor, edemul localizat, edemul și edemul periferic.			
m	Oboseala include oboseală, letargie și stare generală de rău.			
n	Reacțiile asociate perfuziei asociate administrării Ig i.v. nu sunt incluse.			

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindrom de eliberare de citokine

CRS au apărut la 46% dintre pacienții cărora li s-a administrat LYNOZYFIC în doza recomandată, CRS de gradul 1 apărând la 35%, gradul 2 la 10% și gradul 3 la 0,9% dintre pacienți. Treizeci și opt la sută dintre pacienți au avut CRS după doza 1 de tratament cu creșterea progresivă a dozei; 8% dintre pacienți au avut un eveniment CRS inițial după o doză ulterioară. La 17% dintre pacienți cărora li s-a administrat doza 2 de tratament cu creșterea progresivă a dozei a apărut CRS după doza 2 de tratament, la 10% dintre pacienții cărora li s-a administrat prima doză completă de tratament a apărut CRS după primul tratament cu doza completă de 200 mg de LYNOZYFIC și la 3,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat a doua doză completă de tratament au apărut CRS după a doua doză completă de tratament. Un caz de CRS de gradul 3 a fost raportat după prima doză de tratament cu creșterea progresivă a dozei. Nouă pacienți au prezentat CRS de gradul 2 după administrarea dozei 1 de tratament cu creșterea progresivă a dozei sau a dozei 2 de tratament cu creșterea progresivă a dozei, iar trei pacienți au prezentat CRS de gradul 2 după administrarea dozei 2 de tratament cu creșterea progresivă a dozei. CRS recurent a apărut la 20% din pacienți. CRS s-a remis la toți pacienții, iar timpul median până la debutul CRS de la sfârșitul perfuziei a fost de 11 (interval: -1,1 până la 184) ore după cea mai recentă doză, cu o durată mediană de 16 ore (interval: 1 până la 96).

Semnele și simptomele clinice ale CRS au inclus, dar nu s-au limitat la, pirexie, frisoane, hipoxie, tahicardie și hipotensiune arterială.

În studiul clinic, 19% dintre pacienți au primit tocilizumab și 11% au primit corticosteroizi pentru abordarea terapeutică a CRS.

Reacții asociate perfuziei

RAP nu se pot distinge din punct de vedere clinic de manifestările CRS. La pacienții care au fost tratați cu schema de doze crescătoare recomandată și cu medicamentele pretratament, rata RAP a fost de 9%, incluzând RAP de gradul 2 de 4,3% și RAP de gradul 3 de 1,7%. Dacă se suspectează RAP, pacienții trebuie gestionați conform recomandărilor din Tabelul 5.

Sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune (SNCESI)

SNCESI au apărut la 8% dintre pacienții cărora li s-a administrat LYNOZYFIC cu schema de administrare a dozelor recomandată, incluzând evenimente de gradul 3 la 2,6% dintre pacienți. Majoritatea pacienților au prezentat SNCESI după doza 1 de tratament cu creșterea progresivă a dozei (5%). 1,8% dintre pacienți au prezentat SNCESI inițial după doza 2 de tratament cu creșterea progresivă a dozei și 0,9% dintre pacienți au prezentat prima apariție a SNCESI după o doză completă ulterioară de tratament cu LYNOZYFIC. SNCESI recurent a apărut la 0,9% dintre pacienți. SNCESI s-a remis la toți pacienții, cu excepția unuia care și-a retras consimțământul pentru urmărire. Timpul median până la debutul SNCESI a fost de 1 (interval: 1 până la 4) zile după cea mai recentă doză, cu o durată mediană de 2 (interval: 1 până la 11) zile. Debutul SNCESI poate fi concomitent cu CRS, ulterior remiterii CRS sau în absența CRS. Toate SNCESI au apărut la pacienții concomitent cu CRS sau RAP sau după remiterea acestora.

Infecții

Au apărut infecții grave la 43% dintre pacienții cărora li s-a administrat LYNOZYFIC în doza recomandată, infecții de gradul 3 sau 4 apărând la 36% dintre aceștia. Infecțiile care au fost letale în decurs de 30 de zile de la ultima doză au apărut la 4% dintre pacienți. La 6% dintre pacienți au apărut infecții oportuniste grave. Două cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) au apărut la pacienții cărora li s-a administrat LYNOZYFIC; ambele cazuri au avut un rezultat letal.

Neutropenie

Neutropenia (inclusiv scăderea numărului de neutrofile) a apărut la 43% dintre pacienții cărora li s-a administrat LYNOZYFIC în doza recomandată în studiul clinic, inclusiv 42% dintre evenimente de gradul 3-4. Perioada mediană până la debutul neutropeniei a fost de 73 de zile (interval: 0 până la 421 de zile). Șaptezeci și patru la sută dintre pacienții care au avut neutropenie au primit tratament cu G-CSF. Neutropenia febrilă a apărut la 8% dintre pacienți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor sau simptomelor de reacții adverse și trebuie instituit tratamentul simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, Anticorpi monoclonali și conjugate anticorpo-medicaament, codul ATC: încă nealocat

Mecanism de acțiune

Linoseltamabul este un anticorp bispecific pe bază de IgG4 umană care se leagă de clusterul de diferențiere 3 (CD3), un antigen al celulelor T asociat cu complexul de receptori ai celulelor T și antigenul de maturare a celulelor B (BCMA), care este exprimat pe suprafața celulelor maligne de mielom multiplu de linie B, precum și a celulelor B în stadiu tardiv și a celulelor plasmactice. Implicarea simultană a ambelor brațe ale linoseltamabului duce la formarea unei sinapse între celula T și celula care exprimă BCMA, ceea ce duce la activarea celulelor T și la generarea răspunsului policlonal citotoxic al celulelor T, care duce la liza redirectionată a celulelor țintă, inclusiv a celulelor maligne de mielom multiplu de linie B. Acest efect apare fără a ține cont de specificitatea receptorului celulelor T sau de faptul că se bazează pe moleculele din Clasa I ale complexului major de histocompatibilitate (MHC) pe suprafața celulelor care prezintă antigen.

Efecte farmacodinamice

Creșterea tranzitorie a citokinelor circulante (IL-2, IL-6 și IFN- γ) a fost observată în principal în timpul schemei de doze crescătoare și al primei doze complete de 200 mg. Cea mai mare creștere a citokinelor a fost observată în general la 4 ore după fiecare perfuzie și a revenit în general la nivelul inițial înainte de următoarea doză. S-a observat eliberarea limitată de citokine după dozele ulterioare (vezi pct. 4.4).

Imunogenitate

În timpul tratamentului în studiul LINKER-MM1 (evaluat pe parcursul a 30 de luni), incidența generală a anticorpilor anti-linoseltamab emergenți terapeutic a fost de 1,0% (2/192) la pacienții tratați cu linoseltamab. Nu s-au observat dovezi ale impactului anticorpilor anti-medicament asupra farmacocineticii sau siguranței; totuși, datele sunt încă limitate.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea linoseltamabului a fost evaluată la pacienții cu mielom multiplu recidivat sau refractar într-un studiu deschis, multicentric, multi-cohortă, de fază 1/2: Studiul LINKER-MM1. Studiul a inclus pacienți cărora li s-au administrat anterior cel puțin 3 terapii anterioare, inclusiv un inhibitor de proteazom (IP), un agent imunomodulator (IMiD) și un anticorp anti-CD38.

Studiul a exclus pacienții cu leziuni cerebrale cunoscute de mielom multiplu sau cu implicare meningeală, antecedente de afecțiune neurodegenerativă, tulburare de mișcare a SNC, antecedente de convulsii într-un interval de 12 luni anterior înrolării în studiu, orice infecție care necesită spitalizare sau antiinfecțioase i.v. în decurs de 2 săptămâni de la prima administrare a medicamentului de studiu, infecție necontrolată cu HIV sau VHB, antecedente de transplant alogen de celule stem la orice moment, sau transplant autolog de celule stem în decurs de 12 săptămâni de la începerea tratamentului de studiu, leucemie cu celule plasmactice, amiloidoză sistemică primară cu catenă ușoară, macroglobulinemie Waldenstrom, sindrom POEMS, și pacienții cu un scor de performanță conform Grupului Estic de Cooperare în domeniul Oncologiei (SP ECOG) ≥ 2 . Pacienții tratați anterior cu anticorpi bispecifici direcționați către BCMA, terapii bispecifice de angrenare a celulelor T și celule CAR-T pentru BCMA au fost excluși. Pacienții ar fi putut primi un conjugat anticorpi BCMA-medicament.

Toți pacienții din porțiunile de Fază 1 și de Fază 2 ale studiului au primit o doză crescătoare unică de tratament cu LYNOZYFIC de 5 mg în timpul săptămânii 1 și de 25 mg în timpul săptămânii 2 prin perfuzie i.v. După administrarea dozei progresive, pacienților li s-au administrat 200 mg de LYNOZYFIC o dată pe săptămână timp de 14 săptămâni în porțiunea de fază 1 a studiului și 12 săptămâni pentru porțiunea de fază 2 a studiului. Pacienții au primit apoi 200 mg o dată la două săptămâni după aceea. După cel puțin 24 de săptămâni, pacienții de fază 2 care au obținut un RPFB sau mai mare au primit 200 mg de LYNOZYFIC o dată la 4 săptămâni. Pacienții au fost tratați până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Pacienții din studiu puteau primi tocilizumab și corticosteroizi pentru tratamentul CRS.

Populația de eficacitate a inclus 12 pacienți din porțiunea de Fază 1 și 105 pacienți din porțiunea de Fază 2 ale studiului, care au primit doza recomandată de LYNOZYFIC.

Vârsta mediană a fost de 70 de ani (interval: 37 până la 91), 26 % dintre pacienți cu vârsta de 75 de ani sau peste; 55% erau bărbați și 45% erau femei; 71% erau caucazieni, 17% erau de rasă neagră sau afro-americieni și 9% erau asiatici.

Sistemul internațional de stadializare (ISS) pentru mielomul multiplu la intrarea în studiu a fost după cum urmează: Stadiul I la 42%, Stadiul II la 35% și Stadiul III la 18%. Citogenetica cu risc înalt (prezența del(17p), t(4;14) și t(14;16)) a fost prezentă la 39% dintre pacienți. Șaisprezece la sută dintre pacienți prezentau plasmocitoame extramedulare, iar 21% prezentau plasmocitoame paramedulare. Douăzeci la sută dintre pacienți au avut un procent de celule plasmatică din măduva osoasă $\geq 60\%$.

Numărul median de linii de tratament anterioare a fost de 5 (interval: 2 până la 16); 97% dintre pacienți primiseră cel puțin 3 linii de tratament anterioare. Șaizeci și șase la sută dintre pacienți avuseseră transplant anterior de celule stem. Tuturor pacienților li s-a administrat anterior tratament cu un inhibitor de proteazom, un agent imunomodulator și un anticorp monoclonal anti-CD38. Optzeci și doi la sută dintre pacienți au prezentat refractaritate de clasă triplă (refractaritate la un inhibitor de proteazom, un agent imunomodulator și un anticorp monoclonal anti-CD38). Nouă la sută dintre pacienți fuseseră tratați anterior cu un conjugat anticorp BCMA-medicament. Optzeci și cinci la sută dintre pacienți erau refractari la ultima linie de terapie.

Eficacitatea a fost evaluată pe baza ratei de răspuns obiectiv (RRO), determinată de comisia independentă de analiză în regim orb (IRC), măsurată utilizând criteriile grupului de lucru internațional pentru mielom (IMWG). Criteriile finale de evaluare secundare au inclus durata răspunsului (DR) și rata statusului negativ al bolii minime reziduale (BMR). Datele sunt prezentate în Tabelul 9. Urmărirea mediană (interval) față de doza inițială pentru respondenți a fost de 16 (2,5, 38) luni.

În porțiunea de fază 2 a studiului, 97% dintre respondenții la tratament după cel puțin 12 luni au trecut la administrarea dozei o dată 4 săptămâni.

Timpul median până la răspunsul complet (RC) sau mai bun a fost de 8 luni (interval: 2 până la 14 luni).

Tabelul 9: Rezultate privind eficacitatea pentru studiul LINKER-MM1

Criterii finale de evaluare privind eficacitatea	LYNOZYFIC N=117
Rata de răspuns obiectiv (RRO) % (n) (Î 95%)	71% (83) (62, 79)
Răspuns complet (RC) sau mai bun, % (n) (Î 95%)	50% (58) (40, 59)
Răspuns complet stringent (RCs), % (n)	44% (52)
Răspuns complet (RC), % (n)	5% (6)
Răspuns parțial foarte bun (RPFB), % (n)	14% (16)
Răspuns parțial (PR), % (n)	8% (9)
Durata răspunsului (DR)^a	N=83
Mediana, luni (Î 95%)	29 (19, NE)
Timpul până la primul răspuns (luni)	N=83
Mediană, luni (interval)	0,95 (0,5, 6)
Rata de negativitate a BMR la pacienții la care s-a obținut RC sau RCs, % (n) [N=58]^b (Î 95%)	41% (24) (29, 55)

^a	DR a fost definită ca timpul de la apariția inițială a unui RP sau RC documentat până când pacientul a manifestat un eveniment (progresia documentată a bolii sau decesul din orice cauză, oricare dintre acestea survine mai întâi).
^b	Negativitatea pentru BMR a fost definită ca proporția de pacienți cu RC sau RCs care au obținut un rezultat negativ pentru BMR. Negativitatea BMR a fost evaluată utilizând o analiză de secvențiere de generație următoare (ClonoSEQ) pe baza unui prag de 10^{-5} sau analiza Euroflow utilizând un prag de 10^{-5} .

ÎÎ=interval de încredere; BMR = boală minimă reziduală; NE=neestimabil

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu LYNOZYFIC la toate subgrupele de copii și adolescenți pentru tratamentul mielomului multiplu (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica linvoseltamabului a fost caracterizată la pacienții cu mielom multiplu recidivat sau refractar într-un interval de doze de 1 mg până la 800 mg după perfuzia intravenoasă. C_{max} , C_{min} , și $ASC\tau$ ale linvoseltamabului la sfârșitul schemelor de administrare o dată pe săptămână, o dată la două săptămâni și la starea de echilibru pentru fiecare schemă de administrare o dată la 4 săptămâni sunt prezentate pentru nivelul de doză de 200 mg în Tabelul 10.

Tabelul 10: Media geometrică (CV%) a parametrilor de expunere bazați pe model ai dozei recomandate pentru linvoseltamab

Perioada de administrare a dozelor	C_{max} (mg/l)	C_{min} (mg/l)	$ASC\tau^a$ (mg*zi/l)
Sfârșitul schemei cu doză săptămânală de 200 mg (Săptămâna 14)	124 (50,4)	61,8 (123)	592 (74,6)
Sfârșitul schemei cu doză de 200 mg o dată la două săptămâni (Săptămâna 24)	97,9 (52,7)	30,2 (213)	727 (95,3)
Sfârșitul schemei cu doză de 200 mg o dată la 4 săptămâni (Săptămâna 48)	64,8 (45,1)	6,3 (362)	574 (84,6)
^a $ASC\tau$ pentru intervalul de administrare specificat.			

Distribuție

Pe baza modelului de farmacocinetică populațională, media geometrică estimată (CV%) a volumului de distribuție la starea de echilibru ($V_{d,SE}$) a linvoseltamabului este de 7,05 l (33,6%).

Metabolizare

Se preconizează că linvoseltamabul va fi metabolizat în peptide mici prin căi catabolice.

Eliminare

Eliminarea linvoseltamabului este mediată de două procese paralele, un proces catabolic liniar, nesaturabil și o cale mediată de țintă neliniară, saturabilă.

Pe baza modelului de farmacocinetică populațională, timpul până la atingerea limitei inferioare a cuantificării (LLOQ) (0,078 mg/l) după ultima doză de 200 mg săptămânal, o dată la două săptămâni și o dată la 4 săptămâni este prezentat în Tabelul 11.

Tabelul 11: Eliminarea dozei recomandate de linvoseltamab

Perioada de administrare a dozelor	Timpul până la atingerea LLOQ (0,078 mg/l) ^a (săptămâni)
200 mg o dată pe săptămână	20,1 [5,86, 40,3]
200 mg la două săptămâni	18,9 [5,43, 40,3]
200 mg o dată la 4 săptămâni	15,6 [5,15, 36,4]
^a Valorile sunt mediane [a 5-a și a 95-a percentilă]	

Grupe speciale de pacienți

Rezultatele analizelor de farmacocinetică populațională nu indică diferențe relevante clinic în ceea ce privește expunerea (cum ar fi C_{min} , ASC_{τ}) la linvoseltamab pe baza vârstei (37 până la 91 de ani; N=282), sexului și rasei [albă (N=205), asiatică (N=18) sau neagră (N=44)].

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii formale cu linvoseltamab la pacienții cu insuficiență renală.

Rezultatele analizelor de farmacocinetică populațională nu indică diferențe relevante clinic în ceea ce privește expunerea la linvoseltamab între pacienții cu funcție renală normală (N=78; $ClCr \geq 90$ ml/minut) și cu insuficiență renală ușoară (N=116; $ClCr \geq 60$ până la <90 ml/minut), moderată (N=76; $ClCr \geq 30$ până la <60 ml/minut) și severă (N=11; $ClCr \geq 15$ până la <30 ml/minut).

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii formale cu linvoseltamab la pacienții cu insuficiență hepatică.

Rezultatele analizelor de farmacocinetică populațională nu indică diferențe relevante clinic în ceea ce privește expunerea la linvoseltamab între pacienții cu funcție normală (N=255) și cei cu insuficiență hepatică ușoară (N=27; bilirubină totală $>LSN$ până la $1,5 \times LSN$ sau $AST >LSN$). Nu se cunosc efectele insuficienței hepatice moderate (bilirubina totală $>1,5$ până la $3 \times LSN$, orice AST) și severe (bilirubina totală >3 până la $10 \times LSN$, orice AST) asupra farmacocineticii linvoseltamabului.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate sau genotoxicitate cu linvoseltamab.

Nu s-au efectuat studii specifice pentru a evalua potențialele efecte ale linvoseltamabului asupra fertilității.

Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea asupra dezvoltării la animale cu linvoseltamab. Se cunoaște că IgG umană traversează placenta; prin urmare, linvoseltamabul are potențialul de a fi transmis de la mamă la fătul în dezvoltare. Pe baza mecanismului său de acțiune, linvoseltamabul poate cauza limfocitopenie celulară B fetală și plasmatică, care poate fi dăunătoare fătului, precum și CRS tranzitorie, care poate fi dăunătoare pentru menținerea sarcinii.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Histidină
Clorhidrat de histidină monohidrat
Zaharoză
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

30 luni

Soluție perfuzabilă

După preparare, soluția diluată trebuie administrată imediat. Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru soluția perfuzabilă diluată după cum urmează:

- Până la 8 ore la temperatura camerei (20 până la 25 °C de la preparare până la începerea perfuziei.
- Până la 48 de ore în condiții de refrigerare la 2 până la 8 °C de la preparare până la începerea perfuziei.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în uz înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu ar dura mai mult de 24 de ore la 2 până la 8 °C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Soluția perfuzabilă trebuie protejată de lumină pe perioada de păstrare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider între 2 °C și 8 °C.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

5 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2,5 ml de concentrat într-un flacon din sticlă transparentă de tip 1, de 5 ml, cu dop gri din clorobutil, prevăzut cu un strat de acoperire și un capac de sigilare fără filet din aluminiu de 20 mm cu un buton detașabil alb.

Ambalaj cu un flacon.

200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

10 ml de concentrat într-un flacon din sticlă transparentă de tip 1, de 20 ml, cu dop gri din clorobutil, prevăzut cu un strat de acoperire și un capac de sigilare fără filet din aluminiu de 20 mm cu un buton detașabil albastru.

Ambalaj cu un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni pentru diluare

Trebuie utilizată o tehnică aseptică pentru a prepara LYNOZYFIC. Fiecare flacon este destinat exclusiv unei singure doze. Eliminați orice porțiune neutilizată rămasă în flacon.

A nu se agita flaconul.

Inspectați vizual pentru particule și decolorare înainte de administrare. LYNOZYFIC este un lichid limpede până la ușor opalescent, incolor până la galben pal care practic nu conține particule vizibile. Eliminați flaconul dacă soluția este tulbure, decolorată sau conține particule.

Extrageți doza dorită din flaconul de LYNOZYFIC pe baza Tabelului 12 și transferați într-o pungă de perfuzie intravenoasă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă. LYNOZYFIC este compatibil cu pungile de perfuzie din clorură de polivinil (PVC) fără di-etilhexilftalat (non-DEHP), poliolefină (PO) sau acetat de etil vinil (EVA). Amestecați soluția diluată prin inversare ușoară. Nu agitați soluția.

Tabelul 12: Volume de LYNOZYFIC pentru adăugarea la punga de perfuzie

Doza de LYNOZYFIC (mg)	Cantitatea de LYNOZYFIC per flacon (mg)	Concentrația flaconului (mg/ml)	Număr de flacoane necesare	Volumul total de LYNOZYFIC pentru prepararea dozei (ml)	Clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, pungă de perfuzie USP (PVC sau PO) Volum (ml)
5	5	2	1	2,5	50 sau 100
25	5	2	5	12,5	50 sau 100
200	200	20	1	10	50 sau 100
Doză modificată din cauza unui eveniment advers ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a Pentru instrucțiuni privind momentul utilizării dozei modificate, consultați Tabelele 3, 4 și 5.					

Pentru condițiile de păstrare a soluției perfuzabile, vezi pct. 6.3.

După ce LYNOZYFIC a fost diluat conform instrucțiunilor, administrați după cum urmează:

- Conectați punga de perfuzie i.v. preparată care conține soluția finală de LYNOZYFIC la tubulatură i.v. fabricată din PVC, PVC căptușit cu polietilenă (PE) sau poliuretan (PU). Se recomandă utilizarea unui filtru din polietersulfonă (PES) de 0,2 microni până la 5 microni.
- Amorsați cu LYNOZYFIC până la capătul tubulaturii de perfuzie i.v.

- Nu amestecați LYNOZYFIC cu alte medicamente și nu administrați concomitent alte medicamente prin aceeași linie intravenoasă.
- După finalizarea perfuziei cu LYNOZYFIC, spălați linia de perfuzie cu un volum adecvat de soluție injectabilă sterilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pentru a vă asigura că este administrat întregul conținut al pungii de perfuzie.
- Durata totală a perfuziei trebuie să includă spălarea liniei de perfuzie.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 April 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Statele Unite ale Americii

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Irlanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt menționate în Articolul 9 al Regulamentului (CE) Nr. 507/2006 și, pentru conformitate, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS privind siguranța la interval de 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Plan de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP se va asigura că în fiecare stat membru în care se comercializează LYNOZYFIC, toți pacienții/aparținătorii legat de care se așteaptă să utilizeze LYNOZYFIC au acces la/au primit Cardul pacientului care va informa și explica pacienților riscurile sindromului de eliberare de citokine (CRS) și ale sindromului de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune (SNCESI). Cardul pacientului include, de asemenea, un mesaj de avertizare pentru profesioniștii din domeniul sănătății care tratează pacientul, cu privire la faptul că pacientul primește LYNOZYFIC, ceea ce poate cauza CRS sau SNCESI.

Cardul pacientului va conține următoarele mesaje cheie:

- O descriere a semnelor și simptomelor cheie ale CRS și SNCESI
- O descriere a momentului în care trebuie să solicite asistență de urgență din partea furnizorului de servicii medicale sau să solicite asistență de urgență, în cazul în care apar semnele și simptomele de CRS sau SNCESI.
- O reamintire cu privire la faptul că pentru prima doză de tratament cu LYNOZYFIC cu creșterea progresivă a dozei, toți pacienții trebuie instruiți să rămână, împreună cu un aparținător, în imediata apropiere a centrului de tratament calificat timp de 24 de ore după sfârșitul perfuziei.
- O reamintire în legătură cu a doua doză de tratament cu LYNOZYFIC cu creșterea progresivă a dozei sau orice doze ulterioare, privind faptul că medicul curant trebuie să informeze pacientul dacă se consideră necesar ca acesta să rămână, împreună cu un aparținător, în imediata apropiere a centrului de tratament calificat timp de 24 de ore după sfârșitul perfuziei.
- Datele de contact ale medicului care prescrie medicamentul

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Pentru a caracteriza suplimentar durata răspunsului și siguranța pe termen lung la subiecții cu mielom multiplu cărora li s-au administrat cel puțin 3 terapii anterioare, inclusiv un inhibitor de proteazom, un agent imunomodulator și un anticorp anti-CD38, DAPP va depune raportul final de studiu al R5458-ONC-1826, un studiu de fază 1/2, în regim deschis, primul la om, cu monoterapie cu linvoseltamab la participanții cu MMRR.	Ianuarie 2027
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța linvoseltamabului indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat refractar cărora li s-au administrat cel puțin 3 terapii anterioare, inclusiv un inhibitor proteazom, un agent imunomodulator, și un anticorp monoclonal anti-CD38, și la care a apărut progresia bolii la ultima terapie; DAPP va depune rezultatele studiului R5458-ONC-2245, un studiu de fază 3, randomizat, controlat activ, în regim deschis, conceput pentru a evalua eficacitatea și siguranța linvoseltamabului în monoterapie comparativ cu elotuzumab, pomalidomida și dexametazona (EPd) la participanții cu MMRR cărora li s-au administrat 1 până la 4 linii de terapie anterioare, inclusiv un inhibitor de proteazom și lenalidomidă.	Iunie 2027

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

LYNOZYFIC 5 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
linvoseltamab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține linvoseltamab 5 mg în 2,5 ml la o concentrație de 2 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, zaharoză, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
5 mg/2,5 ml
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru doză unică
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru perfuzie intravenoasă după diluare.
Nu agitați flaconul.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1917/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

LYNOZYFIC 5 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
linvoseltamab
i.v. după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 mg/2,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

LYNOZYFIC 200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
linvoseltamab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține linvoseltamab 200 mg în 10 ml la o concentrație de 20 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, zaharoză, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
200 mg/10 ml
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru doză unică
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru perfuzie intravenoasă după diluare.
Nu agitați flaconul.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1917/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

LYNOZYFIC 200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
linvoseltamab
i.v. după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

200 mg/10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

LYNOZYFIC 5 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă LYNOZYFIC 200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă linvoseltamab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este LYNOZYFIC și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze LYNOZYFIC
3. Cum se administrează LYNOZYFIC
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează LYNOZYFIC
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este LYNOZYFIC și pentru ce se utilizează

LYNOZYFIC este un medicament pentru cancer care conține substanța activă linvoseltamab.

Linvoseltamabul este utilizat la adulți pentru tratarea unui tip de cancer al măduvei osoase numit mielom multiplu. Linvoseltamabul este utilizat în monoterapie la pacienții care au primit cel puțin trei tratamente anterioare pentru cancerul lor, inclusiv un medicament imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38 și al căror cancer s-a agravat de la administrarea ultimului tratament.

Substanța activă din LYNOZYFIC, linvoseltamabul, este un anticorp monoclonal bispecific. Acesta este un tip de proteină concepută să recunoască și să se atașeze la două ținte din organism: antigenul de maturare a celulelor B (BCMA) de pe suprafața celulelor canceroase ale mielomului multiplu și CD3 de pe suprafața celulelor T (celule ale sistemului imunitar). Prin atașarea la aceste proteine țintă, linvoseltamabul aduce celulele canceroase și celulele T împreună. Aceasta activează celulele T, care apoi distrug celulele canceroase ale mielomului multiplu.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze LYNOZYFIC

Nu trebuie să vi se administreze LYNOZYFIC dacă:

- sunteți alergic la linvoseltamab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă nu sunteți sigur dacă sunteți alergic, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra LYNOZYFIC.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze LYNOZYFIC, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă:

- ați avut convulsii în ultimele 12 luni, deoarece LYNOZYFIC poate cauza reacții adverse neurologice.

Teste și verificări

Înainte de a vi se administra LYNOZYFIC:

- Medicul dumneavoastră vă va verifica sângele pentru a depista eventuale semne de infecție. Dacă aveți orice infecție, aceasta va fi tratată înainte de a începe să luați LYNOZYFIC.
- De asemenea, medicul dumneavoastră va verifica dacă sunteți gravidă sau alăptați (vezi secțiunea „Sarcina și alăptarea” de la pct. 2).

În timpul tratamentului cu LYNOZYFIC,

medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru depistarea reacțiilor adverse. Medicul dumneavoastră vă va verifica periodic numărul de globule din sânge, deoarece numărul de globule sanguine și al altor componente ale sângelui poate scădea.

Atenție la reacțiile adverse grave

- Tratamentul cu LYNOZYFIC poate cauza sindromul de eliberare de citokine (CRS). CRS este o reacție imună care poate fi gravă sau letală. Solicitați imediat tratament medical dacă apar simptome de CRS, inclusiv: febră, frisoane, dificultăți de respirație, bătăi rapide ale inimii sau senzația de amețeală.
- Tratamentul cu LYNOZYFIC poate cauza o reacție imună gravă numită sindrom de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune (SNCESI). Contactați medicul dumneavoastră imediat dacă prezentați simptome de SNCESI, inclusiv: dificultăți de vorbire, scriere sau înțelegere a lucrurilor, senzație de confuzie, stare de vigilență sau conștiență redusă, stare de dezorientare sau convulsii.

Din cauza posibilității de apariție a SNCESI cu LYNOZYFIC, nu puteți conduce vehicule sau folosi utilaje grele timp de 24 de ore după administrarea tratamentului cu prima și a doua doză de LYNOZYFIC sau dacă prezentați simptome cum ar fi senzație de oboseală, amețeală sau confuzie în timpul tratamentului cu LYNOZYFIC.

- Tratamentul cu LYNOZYFIC poate provoca infecții grave, care pun viața în pericol sau letale, inclusiv o infecție cerebrală rară, dar gravă, numită leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP). Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome ale unei infecții, inclusiv: febră, frisoane, tremurături, oboseală, tuse, scurtarea respirației, respirație rapidă, puls rapid, stângăcie, slăbiciune, dificultăți de mers, modificări ale vederii, pierderi de memorie sau dificultăți de vorbire sau gândire.
- Tratamentul cu LYNOZYFIC poate provoca hipogamaglobulinemie, o afecțiune în care organismul nu produce suficiente imunoglobuline (cunoscute și sub numele de anticorpi), care sunt importante pentru combaterea infecțiilor.
- Tratamentul cu LYNOZYFIC poate provoca neutropenie (niveluri scăzute de neutrofile, un tip de globule albe din sânge), care poate crește riscul de infecție, și neutropenie febrilă (niveluri scăzute de neutrofile cu febră).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai sus în timpul tratamentului cu LYNOZYFIC – vezi „Reacții adverse grave” la pct. 4 pentru mai multe informații. De asemenea, vi se va furniza un card al pacientului care include informații despre reacțiile adverse CRS și SNCESI care pot apărea în asociere cu LYNOZYFIC și cum să le recunoașteți. Trebuie să purtați întotdeauna cardul pacientului asupra dumneavoastră și să-l arătați oricărui profesionist din domeniul sănătății care vă tratează.

Copii și adolescenți

Nu administrați LYNOZYFIC copiilor sau adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Aceasta deoarece LYNOZYFIC nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

LYNOZYFIC împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente pe care le puteți primi fără prescripție medicală și medicamente din plante.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra LYNOZYFIC dacă ați fost vaccinat(ă) recent sau urmează să vi se administreze un vaccin.

Vi se pot administra vaccinuri vii cu mai mult de patru săptămâni înainte de prima doză de LYNOZYFIC și în lunile ulterioare opririi tratamentului cu LYNOZYFIC. Medicul dumneavoastră va verifica dacă ați putea primi un vaccin viu după oprirea tratamentului.

Sarcina și alăptarea

Nu se cunoaște dacă LYNOZYFIC afectează fătul sau dacă trece în laptele matern. Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra LYNOZYFIC dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Medicul dumneavoastră poate efectua, de asemenea, un test de sarcină înainte de a vă administra LYNOZYFIC.

Contracepția

Dacă puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 5 luni după oprirea tratamentului cu LYNOZYFIC.

Sarcina

LYNOZYFIC nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile care ar putea rămâne gravide și care nu utilizează metode contraceptive. Acest medicament poate dăuna fătului dacă este utilizat în timpul sarcinii.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Alăptarea

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului și timp de cel puțin 5 luni după ultimul tratament cu LYNOZYFIC. Aceasta deoarece nu se cunoaște dacă LYNOZYFIC trece în laptele matern și ar putea afecta copilul.

Conducerea vehiculelor și folosirea uneltelor sau a utilajelor

LYNOZYFIC are o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Nu conduceți vehicule, nu folosiți unelte, nu folosiți utilaje grele și nu faceți lucruri care v-ar putea pune în pericol:

- timp de 24 de ore după administrarea primei și a celei de-a doua doze de LYNOZYFIC, sau
- dacă prezentați simptome noi cum ar fi amețeli sau confuzie în orice moment în timpul tratamentului cu LYNOZYFIC (vezi „Atenție la reacțiile adverse grave” la pct. 2), sau
- dacă medicul dumneavoastră v-a spus să nu o faceți.

LYNOZYFIC conține polisorbat 80

Flaconul de 5 mg de linvoseltamab conține 2,5 mg de polisorbat 80 în fiecare flacon de 2,5 ml, echivalentul a 1 mg/ml.

Flaconul de 200 mg de linvoseltamab conține 10 mg de polisorbat 80 în fiecare flacon de 10 ml, echivalentul a 1 mg/ml.

Polisorbații pot provoca reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți alergii cunoscute.

3. Cum se administrează LYNOZYFIC

LYNOZYFIC vă va fi administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea mielomului multiplu. Urmați programul de tratament care v-a fost explicat de către medicul dumneavoastră. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Când se administrează LYNOZYFIC

Acest medicament este administrat mai întâi în doze mai mici, numite doze de tratament progresive, înainte de a vi se administra doze complete de tratament.

- În Săptămâna 1, Ziua 1, vi se va administra prima doză progresivă de 5 mg
- În Săptămâna 2, Ziua 1, vi se va administra a doua doză progresivă de 25 mg
- În Săptămâna 3, Ziua 3 vi se va administra prima doză completă de tratament de 200 mg

Apoi vi se vor administra dozele complete de tratament de 200 mg:

- o dată pe săptămână pentru 10 doze (Săptămâna 4 până în Săptămâna 13)
- și apoi o dată la două săptămâni (Săptămâna 14 până în Săptămâna 24)

Dacă continuați să aveți beneficii de la LYNOZYFIC după cel puțin 17 doze de tratament, medicul dumneavoastră va decide că veți continua administrarea de doze complete de tratament:

- o dată la 2 săptămâni sau
- o dată la 4 săptămâni (dacă răspunsul dumneavoastră la tratament este foarte bun)

Medicul dumneavoastră vă poate continua tratamentul atât timp cât continuați să răspundeți la LYNOZYFIC sau atât timp cât reacțiile adverse nu sunt prea severe. Medicul dumneavoastră vă poate modifica doza sau când vi se administrează LYNOZYFIC dacă aveți anumite reacții adverse.

Cum se administrează LYNOZYFIC și cum se monitorizează

LYNOZYFIC se administrează într-o venă, prin picurare (perfuzie intravenoasă). Medicul dumneavoastră va ajusta timpul necesar pentru perfuzie în funcție de modul în care răspundeți la tratament.

- Doza de tratament progresivă 1, doza de tratament progresivă 2 și prima doză completă de tratament vă vor fi administrate în decurs de 4 ore.
- Trebuie să fiți monitorizat(ă) pentru eventualele reacții adverse în timpul administrării și timp de 24 de ore după prima perfuzie.
 - Acest lucru este necesar pentru a urmări orice semne sau simptome de CRS, „reacții asociate perfuziei” (RAP) sau SNCESI (vezi „Atenție la reacțiile adverse grave” de la pct. 2).
- Dacă ați avut CRS, SNCESI sau orice alte reacții adverse moderate sau severe după prima doză, trebuie să fiți monitorizat timp de 24 de ore după a doua doză.
- Trebuie să planificați să rămâneți în apropierea locului în care ați urmat tratamentul cu un aparținător în timpul perioadei de monitorizare de 24 de ore.
- Dacă nu manifestați reacții adverse după dozele progresive de tratament și prima doză completă de tratament, medicul dumneavoastră vă poate administra următoarea perfuzie în decurs de 1oră. Dacă sunt tolerate, medicul dvs. vă poate administra celelalte perfuzii în decurs de 30 de minute.

Alte medicamente administrate înainte de tratamentul cu LYNOZYFIC

Vi se vor administra alte medicamente înainte de fiecare dintre primele patru doze de LYNOZYFIC. Acestea ajută la scăderea probabilității de apariție a reacțiilor adverse, cum ar fi sindromul de eliberare de citokine sau reacțiile asociate perfuziei. Acestea pot include medicamente care reduc riscul de:

- reacție alergică (antihistaminice)
- inflamație (corticosteroizi)
- febră (cum ar fi paracetamol)

De asemenea, este posibil să vi se administreze aceste medicamente pentru doze ulterioare de LYNOZYFIC pe baza oricăror reacții adverse pe care le aveți.

Vi se pot administra medicamente suplimentare pentru a reduce șansele de apariție a unei infecții și/sau pe baza oricăror reacții adverse pe care le aveți sau a istoricului dumneavoastră medical.

Dacă vi se administrează mai mult LYNOZYFIC decât trebuie

Acest medicament va fi administrat de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală și este puțin probabil să vi se administreze prea mult. În cazul în care vi se administrează prea mult (o supradoză), medicul dumneavoastră vă va verifica pentru depistarea reacțiilor adverse.

Dacă uitați programarea pentru administrarea LYNOZYFIC

Este foarte important să vă prezentați la toate programările. Dacă omiteți o programare, faceți o altă programare cât mai curând posibil.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Dacă încetați administrarea LYNOZYFIC

Nu opriți tratamentul cu LYNOZYFIC decât dacă ați discutat în prealabil cu medicul dumneavoastră, deoarece oprirea tratamentului vă poate agrava afecțiunea.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Solicitați imediat asistență medicală dacă manifestați vreuna dintre următoarele reacții adverse grave și care, în cazuri rare, pot fi letale când nu sunt tratate corect și la timp.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- sindrom de eliberare de citokine (CRS)—care poate include febră, senzație de amețală sau dezechilibru, frisoane, dificultăți de respirație sau bătăi rapide ale inimii
- infecție pulmonară (pneumonie), cu simptome precum tuse, febră, dificultăți de respirație sau durere în piept
- infecție cu COVID-19, cu simptome precum febră, frisoane, tuse, dificultăți de respirație, oboseală sau pierdere nouă a gustului sau a mirosului
- infecție a tractului urinar, cu simptome precum febră, frisoane, durere sau senzație de arsură la urinare, nevoia crescută de a urina sau dureri de spate
- niveluri scăzute de anticorpi numiți „imunoglobuline” în sânge (hipogamaglobulinemie), care pot crește probabilitatea infecțiilor
- valori scăzute ale unui tip de globule albe din sânge (neutropenie) ceea ce poate face ca infecțiile să fie mai probabile – evidențiate de analizele de sânge

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Reacții asociate perfuziei (RAP), care pot include febră, senzație de amețală sau dezechilibru, frisoane, dificultăți de respirație sau bătăi rapide ale inimii
- semne ale unei reacții imune grave numite „sindrom de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune” (SECIE) - unele dintre semne sunt:
 - dificultăți de vorbire, scriere sau înțelegere a lucrurilor
 - senzație de confuzie sau mai puțină vigilență sau conștiență
 - senzație de dezorientare
 - convulsii
- număr scăzut al unui tip de globule albe din sânge cu febră (neutropenie febrilă)
- infecție severă în tot corpul (septicemie)
- infecție cu CMV (poate provoca infecții grave ale sângelui și țesuturilor)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP). Simptomele LMP pot include stângăcie, slăbiciune, dificultăți de mers, modificări ale vederii, pierderi de memorie sau dificultăți de vorbire sau gândire.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați vreuna dintre reacțiile adverse grave enumerate mai sus.

Alte reacții adverse

Alte reacții adverse sunt enumerate mai jos. Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă manifestați vreuna dintre aceste reacții adverse.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- infecție a nasului, sinusuri sau gât (infecție a tractului respirator superior)
- număr scăzut de trombocite în sânge (trombocitopenie) care poate crește probabilitatea de învinetire sau de sângerare
- număr scăzut de globule roșii din sânge (anemie)
- număr scăzut de globule albe din sânge (limfopenie)
- scădere a poftei de mâncare
- creștere a nivelurilor de acid uric din sânge
- niveluri scăzute de fosfat (hipofosfatemie)
- tulburări de somn (insomnie)
- modificarea funcției creierului (encefalopatie)
- durere sau dureri musculare
- durere
- slăbiciune musculară sau modificări ale mișcării mușchilor
- durere de cap
- tensiune arterială crescută (hipertensiune arterială)
- tuse
- senzație de lipsă de aer (dispnee)
- congestie nazală
- diaree
- constipație
- senzație de rău (greață)
- vărsături
- erupție trecătoare pe piele
- umflare a mâinilor, a gleznelor sau a labelor picioarelor (edem), febră și frisoane
- senzație de oboseală crescută (fatigabilitate)
- frisoane
- creștere a nivelului de creatinină din sânge
- scădere în greutate

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- nivel crescut al enzimelor hepatice transaminază în sânge

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează LYNOZYFIC

LYNOZYFIC va fi păstrat la spital sau la clinică de către medicul dumneavoastră.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după „EXP”. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacon nedeschis

- A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).
- A nu se congela.
- A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Soluție perfuzabilă

După preparare, soluția diluată trebuie administrată imediat. Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru soluția perfuzabilă diluată după cum urmează:

- Până la 8 ore la temperatura camerei (20 până la 25 °C) de la preparare până la începerea perfuziei).
- Până la 48 de ore în condiții de refrigerare la 2 până la 8 °C de la preparare până la începerea perfuziei).

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în uz înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu ar dura mai mult de 24 de ore la 2 până la 8 °C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Soluția perfuzabilă trebuie protejată de lumină pe perioada de păstrare.

Medicul dumneavoastră va elimina în mod corespunzător orice cantitate de medicament care nu este necesară. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Substanța activă este linvoseltamab.

- Fiecare flacon conține 5 mg de linvoseltamab în 2,5 ml (2 mg/ml).
- Fiecare flacon conține 200 mg de linvoseltamab în 10 ml (20 mg/ml).

Celelalte componente sunt histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, zaharoză, polisorbitat 80 și apă pentru preparate injectabile (vezi „LYNOZYFIC conține polisorbitat 80” de la pct. 2).

Cum arată LYNOZYFIC și conținutul ambalajului

LYNOZYFIC concentrat pentru soluție perfuzabilă este furnizat sub formă de lichid limpede până la ușor opalescent, incolor până la galben pal, care practic nu conține particule vizibile, furnizat într-un flacon din sticlă.

LYNOZYFIC este furnizat în două concentrații (5 mg și 200 mg). Fiecare ambalaj de LYNOZYFIC conține un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Nederland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 020 0943

Eesti

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 004 4845

Norge

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 8003 15 33

Ελλάδα

Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 00800 44146336

Österreich

Regeneron Ireland DAC
Tel: 01206094094

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:
Trebuie luate în considerare procedurile pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor anticancer.

Instrucțiuni pentru diluare

Trebuie utilizată o tehnică aseptică pentru a prepara LYNOZYFIC. Fiecare flacon este destinat exclusiv unei singure doze. Eliminați orice porțiune neutilizată rămasă în flacon.

A nu se agita flaconul.

Inspectați vizual pentru particule și decolorare înainte de administrare. LYNOZYFIC este un lichid limpede până la ușor opalescent, incolor până la galben pal care practic nu conține particule vizibile. Eliminați flaconul dacă soluția este tulbure, decolorată sau conține particule.

Extrageți doza dorită din flaconul de LYNOZYFIC pe baza Tabelului 1 și transferați într-o pungă de perfuzie intravenoasă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă. LYNOZYFIC este compatibil cu pungile de perfuzie din clorură de polivinil (PVC) fără di-etilhexilftalat (non-DEHP), poliolefină (PO) sau acetat de etil vinil (EVA). Amestecați soluția diluată prin inversare ușoară. Nu agitați soluția.

Tabelul 1: Volume de LYNOZYFIC pentru adăugarea la punga de perfuzie

Doza de LYNOZYFIC (mg)	Cantitatea de LYNOZYFIC per flacon (mg)	Concentrația flaconului (mg/ml)	Număr de flacoane necesare	Volumul total de LYNOZYFIC pentru prepararea dozei (ml)	Clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, pungă de perfuzie USP (PVC sau PO) Volum (ml)
5	5	2	1	2,5	50 sau 100
25	5	2	5	12,5	50 sau 100
200	200	20	1	10	50 sau 100
Doză modificată din cauza unui eveniment advers ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a Pentru instrucțiuni privind momentul utilizării dozei modificate, consultați Tabelul 3, Tabelul 4 și Tabelul 5 din RCP.					

După ce LYNOZYFIC a fost diluat conform instrucțiunilor, administrați după cum urmează:

- Conectați punga de perfuzie i.v. preparată care conține soluția finală de LYNOZYFIC la tubulatura i.v. fabricată din PVC, PVC căptușit cu polietilenă (PE) sau poliuretan (PU). Se recomandă utilizarea unui filtru din polietersulfonă (PES) de 0,2 microni până la 5 microni.
- Amorsați cu LYNOZYFIC până la capătul tubulaturii de perfuzie i.v.
- Nu amestecați LYNOZYFIC cu alte medicamente și nu administrați concomitent alte medicamente prin aceeași linie intravenoasă.
- După finalizarea perfuziei cu LYNOZYFIC, spălați linia de perfuzie cu un volum adecvat de soluție injectabilă sterilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pentru a vă asigura că este administrat întregul conținut al pungii de perfuzie.
- Durata totală a perfuziei trebuie să includă spălarea liniei de perfuzie.

După preparare, soluția diluată trebuie administrată imediat. Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru soluția perfuzabilă diluată după cum urmează:

- Până la 8 ore la temperatura camerei (20 până la 25 °C) de la preparare până la începerea perfuziei.
- Până la 48 de ore în condiții de refrigerare la 2 până la 8 °C de la preparare până la începerea perfuziei.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în uz înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu ar dura mai mult de 24 de ore la 2 până la 8 °C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Soluția perfuzabilă trebuie protejată de lumină pe perioada de păstrare.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.