

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## **1. IME ZDRAVILA**

LYNOZYFIC 5 mg koncentrat za raztopino za infundiranje  
LYNOZYFIC 200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

LYNOZYFIC 5 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 5 mg linvoseltamaba v 2,5 ml v koncentraciji 2 mg/ml.

LYNOZYFIC 200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 200 mg linvoseltamaba v 10 ml v koncentraciji 20 mg/ml.

Linvoseltamab je rekombinantno humano imunoglobulinsko bispecifično protitelo podrazreda (Ig)G4, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNK iz suspenzije kulture celic jajčnika kitajskega hrčka.

Pomožna snov z znanim učinkom

LYNOZYFIC 5 mg: viala linvoseltamaba vsebuje 2,5 mg polisorbata 80 v eni 2,5-ml viali, kar ustreza 1 mg/ml.

LYNOZYFIC 200 mg: viala linvoseltamaba vsebuje 10 mg polisorbata 80 v eni 10-ml viali, kar ustreza 1 mg/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

koncentrat se na raztopino za infundiranje

Bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena tekočina, praktično brez vidnih delcev, s pH 6,0 in približno osmolarnostjo 358 mmol/l (2 mg/ml) in približno 372 mmol/l (20 mg/ml).

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo LYNZYFIC je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim in neodzivnim diseminiranim plazmocitomom, ki so predhodno prejeli vsaj 3 vrste zdravljenja, vključno z zaviralcem proteasoma, imunomodulatorjem in monoklonskim protitelesom proti antigenu CD38, in z dokazanim napredovanjem bolezni med zadnjim zdravljenjem.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje morajo uvesti in nadzorovati zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem diseminiranega plazmocitoma.

Zdravilo LYNZYFIC mora dajati zdravstveni delavec s takojšnjim dostopom do opreme za oskrbo v nujnih primerih in ustrezno medicinsko podporo za obvladovanje hudih reakcij, kot so sindrom sproščanja citokinov (ang. Cytokine Release Syndrome – CRS), z infuzijo povezane reakcije (ang. Infusion-Related Reactions – IRR), ali sindrom nevrotoksičnosti, povezan z imunskimi efektorskimi celicami (ang. Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome – ICANS), če se pojavijo (glejte poglavje 4.4).

Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti pregled kompletne krvne slike. Izključiti je treba vse aktivne okužbe (glejte poglavje 4.4). Pri ženskah v rodni dobi je treba izključiti tudi nosečnost (glejte poglavje 4.6).

### Odmerjanje

#### *Predzdravljenje*

Zdravila za predzdravljenje, navedena v preglednici 1, je treba dati za zmanjšanje tveganja za CRS in/ali IRR (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Zdravila za predzdravljenje je treba bolniku dajati, dokler dveh polnih odmerkov ne prenaša brez CRS in/ali IRR.

**Preglednica 1: Zdravila za predzdravljenje**

| Odmerek                                              | Zdravila za predzdravljenje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Uporaba glede na infuzijo zdravila LYNZYFIC |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Stopnjevanje odmerka (vključno s 1. odmerkom 200 mg) | 40 mg deksametazona i.v.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1 do 3 ure pred infundiranjem               |
|                                                      | Antihistaminik (npr. difenhidramin 25 mg peroralno ali i.v.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 30 do 60 minut pred infundiranjem           |
|                                                      | Paracetamol (npr. 500 do 1000 mg peroralno)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 30 do 60 minut pred infundiranjem           |
| 2. odmerek 200 mg                                    | Deksametazon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1 do 3 ure pred infundiranjem               |
|                                                      | 40 mg deksametazona i.v. pri bolnikih, pri katerih se je ob predhodnem infundiranju pojavil CRS in/ali IRR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                             |
|                                                      | 10 mg deksametazona i.v. pri bolnikih, pri katerih se ob predhodnem infundiranju ni pojavil CRS in/ali IRR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                             |
|                                                      | Antihistaminik (npr. difenhidramin 25 mg peroralno ali i.v.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 30 do 60 minut pred infundiranjem           |
|                                                      | Paracetamol (npr. 500 do 1000 mg peroralno)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 30 do 60 minut pred infundiranjem           |
| Naslednji odmerki 200 mg                             | <ul style="list-style-type: none"><li>Pri bolnikih, pri katerih se je ob predhodnem infundiranju pojavil CRS in/ali IRR, ponovite predzdravljenje z zdravili, opisanimi v zgornjem razdelku o 2. odmerku 200 mg.</li><li>Ko bolnik odmerek 200 mg prenaša brez CRS in/ali IRR:<ul style="list-style-type: none"><li>Če je bolnik ob predhodnem infundiranju prejel 40 mg deksametazona i.v., odmerek zmanjšajte na 10 mg deksametazona i.v. in nadaljujte s predzdravljenjem z zdravili, opisanimi zgoraj.</li><li>Če je bolnik ob predhodnem infundiranju prejel 10 mg deksametazona i.v., prekinite predzdravljenje z vsemi zdravili.</li></ul></li></ul> |                                             |

#### *Profilaktična terapija*

Za vse bolnike je priporočljivo profilaktično zdravljenje v skladu z lokalnimi smernicami glede oskrbe pljučnice, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (PJP), ter virusov herpes simplex in zoster. Na

podlagi lokalnih smernic je treba preučiti profilaktične protimikrobne snovi in antivirusne snovi, vključno s profilakso proti okužbam s citomegalovirusom (CMV) (glejte poglavje 4.4).

#### *Priporočeno odmerjanje*

Priporočeni stopnjevani terapevtski odmerki, polni terapevtski odmerek in pogostnost zdravljenja so predstavljeni v preglednici 2. Vsak odmerek se sme dati le, če je bolnik prenesel prejšnji odmerek. Za odmerke, ki jih bolniki ne prenašajo, glejte preglednice 3, 4 in 5.

Vse bolnike je treba med dajanjem in 24 ur po koncu infundiranja prvega stopnjevanega terapevtskega odmerka spremljati glede morebitnih znakov in simptomov CRS, IRR in ICANS. Bolnikom je treba naročiti, naj 24 ur po prvem stopnjevanem terapevtskem odmerku v spremstvu skrbnika ostanejo v neposredni bližini kvalificiranega centra za zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Bolnike, pri katerih so se ob prvem stopnjevanem terapevtskem odmerku pojavili CRS, IRR, nevrolški neželeni učinek ali kateri koli neželeni učinek stopnje  $\geq 2$ , je treba spremljati med dajanjem in 24 ur po dajanju drugega stopnjevanega terapevtskega odmerka ter jim naročiti, naj 24 ur v spremstvu skrbnika ostanejo v neposredni bližini kvalificiranega centra za zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

#### **Preglednica 2: Priporočeno odmerjanje**

| Shema odmerjanja                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Dan <sup>a</sup>                                   | Odmerek zdravila LYNOZYFIC        |        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------|--------|
| Shema stopnjevanja odmerkov                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1. teden, 1. dan                                   | Stopnjevani terapevtski odmerek 1 | 5 mg   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 2. teden, 1. dan                                   | Stopnjevani terapevtski odmerek 2 | 25 mg  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 3. teden, 1. dan                                   | Prvi polni terapevtski odmerek    | 200 mg |
| Tedenska shema odmerjanja                                                                                                                                                                                                                                                                         | Od 4. tedna do 13. tedna, 10 terapevtskih odmerkov | Polni terapevtski odmerki         | 200 mg |
| Shema odmerjanja vsaka 2 tedna                                                                                                                                                                                                                                                                    | 14. teden in nato vsaka 2 tedna                    | Polni terapevtski odmerki         | 200 mg |
| <b>Bolniki, ki so prejeli vsaj 17 odmerkov po 200 mg in imajo v 24. tednu<sup>b</sup> ali po njem potrjen zelo dober delni odziv (ang. Very Good Partial Response – VGPR) po merilih mednarodne delovne skupine za diseminirani plazmocitom (ang. International Myeloma Working Group – IMWG)</b> |                                                    |                                   |        |
| Shema odmerjanja vsake 4 tedne                                                                                                                                                                                                                                                                    | V 24. tednu ali po tem in nato vsake 4 tedne       | Terapevtski odmerki               | 200 mg |
| <sup>a</sup> Med tedenskimi odmerki mora miniti vsaj 5 dni.<br><sup>b</sup> Bolniki, ki v 24. tednu ne dosežejo vsaj zelo dobrega delnega odziva (VGPR), morajo zdravilo LYNOZYFIC še naprej prejemati vsaka dva tedna.                                                                           |                                                    |                                   |        |

#### *Trajanje zdravljenja*

Zdravljenje je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

#### *Obvladovanje neželenih učinkov*

V preglednici 3 je opisano obvladovanje CRS. V preglednici 4 je opisano obvladovanje ICANS. V preglednici 5 je opisano obvladovanje drugih neželenih učinkov.

#### *Sindrom sproščanja citokinov*

CRS je treba identificirati na podlagi klinične slike (glejte poglavje 4.4). Ocenite in zdravite druge vzroke za zvišano telesno temperaturo, hipoksijo in hipotenzijo. Če sumite na CRS, prekinite zdravljenje z zdravilom LYNOZYFIC, dokler CRS ne izzveni. CRS je treba obvladovati v skladu s priporočili v preglednici 3 in veljavnimi smernicami v praksi. Dati je treba podporno terapijo za CRS, ki lahko vključuje intenzivno nego za hud ali življenje ogrožajoč CRS.

**Preglednica 3: Priporočila za obvladovanje sindroma sproščanja citokinov**

| Stopnja <sup>a</sup>                                                          | Simptomi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Priporočila                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. stopnja                                                                    | Zvišana telesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Prekinite zdravljenje, dokler CRS ne izzveni.</li> <li>Zagotovite podporno zdravljenje, ki lahko vključuje intenzivno nego.</li> <li>Razmislite o anticitokinski terapiji<sup>c</sup> in/ali kortikosteroidih<sup>d</sup>.</li> <li>Ob nadaljevanju zdravljenja glejte preglednico 6.</li> </ul>                                                                                                                                    |
| 2. stopnja                                                                    | Zvišana telesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ s:<br>hipotenzijo, ki se odziva na tekočine in je ni treba zdraviti z vazopresorji;<br>in/ali<br>hipoksijo, ki zahteva nizkopretočni kisik <sup>e</sup> z nosno kanilo ali blow-by inhaliranjem.                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Prekinite zdravljenje, dokler CRS ne izzveni.</li> <li>Zagotovite podporno zdravljenje, ki lahko vključuje intenzivno nego.</li> <li>Če se simptomi ne izboljšajo v 4 urah, uporabite anticitokinsko terapijo<sup>c</sup>.</li> <li>Bolnikom s toksičnostjo za organe dajte kortikosteroide<sup>d</sup>.</li> <li>Ob nadaljevanju zdravljenja glejte preglednico 6.</li> </ul>                                                      |
| 3. stopnja                                                                    | Zvišana telesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ s:<br>hipotenzijo, ki zahteva vazopresor (z ali brez vazopresina);<br>in/ali<br>hipoksijo, ki zahteva visokopretočni kisik <sup>e</sup> z nosno kanilo, obrazno masko, masko z rezervoarjem ali Venturijevo masko.                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Prekinite zdravljenje, dokler CRS ne izzveni.</li> <li>Zagotovite podporno zdravljenje, ki lahko vključuje intenzivno nego, vključno z anticitokinsko terapijo<sup>c</sup> in kortikosteroidi<sup>d</sup>.</li> <li>Ob nadaljevanju zdravljenja glejte preglednico 6.</li> <li>Trajno prekinite zdravljenje, če se CRS 3. stopnje pri naslednjih infuzijah ponovi.</li> </ul>                                                       |
| 4. stopnja                                                                    | Zvišana telesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ s:<br>hipotenzijo, ki zahteva več vazopresorjev (razen vazopresina);<br>in/ali<br>hipoksijo, ki zahteva kisik s pozitivnim tlakom (npr. neprekinjen pozitiven zračni tlak v dihalih (CPAP), dvonivojski pozitiven zračni tlak v dihalih (BiPAP), intubacijo in mehanično ventilacijo. | <ul style="list-style-type: none"> <li>Trajno prekinite zdravljenje.</li> <li>CRS je treba obravnavati v skladu s priporočili 3. stopnje.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| DRUGI PODATKI                                                                 | Vrednost AST/ALT $> 5 \times \text{ULN}$ , povezana s CRS 3. ali nižje stopnje                                                                                                                                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Prekinite zdravljenje, dokler CRS ne izzveni in dokler ni vrednost AST/ALT <math>&lt; 3 \times \text{ULN}</math>, če je bila izhodiščna vrednost normalna oz. <math>1,5\text{--}3 \times</math> izhodiščna vrednost, če je bila izhodiščna vrednost abnormalna.</li> <li>Zagotovite podporno zdravljenje, ki lahko vključuje intenzivno nego, in spremljajte.</li> <li>Ob nadaljevanju zdravljenja glejte preglednico 6.</li> </ul> |
| <sup>a</sup> Na podlagi Leejevih meril za razvrščanje CRS (Lee et al., 2019). |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Stopnja <sup>a</sup> | Simptomi                                                                                                                                                                                                         | Priporočila |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <sup>b</sup>         | Sprememba, pripisana CRS. Zvišana telesna temperatura hipotenzije ali hipoksije ne spremlja v vseh primerih, saj jo lahko prikrijejo intervencije, kot je zdravljenje s steroidi, antipiretiki ali anticitokini. |             |
| <sup>c</sup>         | Razmislite lahko o 8 mg/kg tokilizumaba, infundiranega tekom 1 ure, ki ne sme preseči 800 mg.                                                                                                                    |             |
| <sup>d</sup>         | Npr. 20 mg deksametazona na dan v deljenih odmerkih ali enakovrednega zdravila.                                                                                                                                  |             |
| <sup>e</sup>         | Nizkopretočni kisik je opredeljen kot kisik, dovajan pri < 6 l/minuto: visokopretočni kisik je opredeljen kot kisik, dovajan pri ≥ 6 l/minuto.                                                                   |             |

*Sindrom nevrotoksičnosti, povezan z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS)*

Priporočila za obvladovanje ICANS so povzeta v preglednici 4. Ob prvih znakih suma na ICANS prekinite zdravljenje z zdravilom LYNOSYFIC ter se z nevrologom in drugimi specialisti posvetujte glede nadaljnje ocene in obvladovanja. Izključite druge morebitne vzroke za nevrološke simptome. Zagotovite podporno terapijo, ki lahko vključuje intenzivno nego za hud ali življenjsko nevaren ICANS.

**Preglednica 4: Priporočila za obvladovanje ICANS**

| Stopnja <sup>a</sup> | Simptomi <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Priporočila                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vse stopnje          | Glejte informacije za posamezno stopnjo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Zagotovite podporno terapijo, ki lahko vključuje intenzivno nego. Obvladajte v skladu s smernicami trenutne prakse.</li> <li>Za preprečevanje napadov razmislite o nesedativnih zdravilih proti napadom.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 1. stopnja           | Rezultat ICE <sup>c</sup> 7-9<br><br>ali znižana raven zavesti <sup>d</sup> : spontana prebuditvev.                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Prekinite zdravljenje, dokler nevrološki simptomi ne izzvenijo ali se ne vrnejo na izhodiščno vrednost.</li> <li>Ob nadaljevanju zdravljenja glejte preglednico 6.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 2. stopnja           | Rezultat ICE <sup>c</sup> 3-6<br><br>ali znižana raven zavesti <sup>d</sup> : prebudi se ob glasu.                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Prekinite zdravljenje, dokler nevrološki simptomi ne izzvenijo ali se ne vrnejo na izhodiščno vrednost.</li> <li>Dajajte deksametazon<sup>e</sup> 10 mg i.v. vsakih 6 ur. Nadaljujte z uporabo deksametazona, dokler se stanje ne izboljša do 1. ali nižje stopnje, nato začnite s postopnim zmanjševanjem odmerka.</li> <li>Ob nadaljevanju zdravljenja glejte preglednico 6.</li> </ul>                                                                                                                    |
| 3. stopnja           | Rezultat ICE <sup>c</sup> 0-2<br><br>ali znižana raven zavesti <sup>d</sup> : prebudi se samo ob stimulaciji z dotikom<br><br>ali epileptični napadi, bodisi: <ul style="list-style-type: none"> <li>vsak klinični napad, žariščni ali generalizirani, ki se hitro razreši, ali</li> <li>nekonvulzivni napadi na elektroencefalogramu (EEG), ki se razrešijo z intervencijo,</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Prekinite zdravljenje, dokler nevrološki simptomi ne izzvenijo ali se ne vrnejo na izhodiščno vrednost.</li> <li>Razmislite o nevrološki oceni.</li> <li>Dajajte deksametazon<sup>e</sup> 10 mg i.v. vsakih 6 ur. Nadaljujte z uporabo deksametazona, dokler se stanje ne izboljša do 1. ali nižje stopnje, nato začnite s postopnim zmanjševanjem odmerka.</li> <li>Ob nadaljevanju zdravljenja glejte preglednico 6.</li> <li>Trajno prekinite zdravljenje za ponavljajoči se ICANS 3. stopnje.</li> </ul> |

| Stopnja <sup>a</sup> | Simptomi <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Priporočila                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | ali zvišan intrakranialni tlak:<br>žariščni/lokalni edem pri<br>nevrološkem slikanju.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 4. stopnja           | <p>Rezultat ICE<sup>c</sup> 0</p> <p>ali znižana stopnja zavesti<sup>d</sup>: bodisi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bolnika ni mogoče zbuditi ali zbujanje zahteva silovite ali ponavljajoče se stimulacije z dotikanjem ali</li> <li>• stupor ali koma,</li> </ul> <p>ali epileptični napadi, bodisi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• življenje ogrožajoč dolgotrajen napad (&gt; 5 minut) ali</li> <li>• ponavljajoči se klinični ali električni napadi, med katerimi se bolnikovi parametri ne vrnejo na izhodiščno vrednost,</li> </ul> <p>ali motorične ugotovitve:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• globoka žariščna motorična šibkost, kot je hemipareza ali parapareza,</li> </ul> <p>ali zvišan intrakranialni tlak/možganski edem z znaki/simptomi, kot so:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• difuzni možganski edem pri nevrološkem slikanju ali</li> <li>• decerebralna ali dekortikalna drža ali</li> <li>• paraliza 6. kranialnega živca ali</li> <li>• edem papile ali</li> <li>• Cushingova triada.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trajno prekinite zdravljenje.</li> <li>• Razmislite o nevrološki oceni.</li> <li>• Dajajte deksametazon<sup>e</sup> 10 mg i.v. vsakih 6 ur. Nadaljujte z uporabo deksametazona, dokler se stanje ne izboljša do 1. ali nižje stopnje, nato začnite s postopnim zmanjševanjem odmerka.</li> </ul> |
| <sup>a</sup>         | Na podlagi ocene ICANS ameriškega društva ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) iz leta 2019.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <sup>b</sup>         | Obvladovanje je določeno z najresnejšim dogodkom, ki ga ni mogoče pripisati nobenemu drugemu vzroku.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <sup>c</sup>         | Če je bolnika mogoče zbuditi in je zmožen opraviti oceno encefalopatije, povezane z imunskimi efektorskimi celicami (ICE), ocenite: Orientiranost (orientiranost glede na leto, mesec, mesto, bolnišnico = 4 točke); poimenovanje (poimenovanje 3 predmetov, npr. „pokažite na uro, pisalo, gumb“ = 3 točke); izpolnjevanje ukazov (npr. „pokažite mi 2 prsta“ ali „zaprite oči in iztegnite jezik“ = 1 točka); pisanje (sposobnost napisati običajno poved = 1 točka) in pozornost (štetje od 100 nazaj po deseticah = 1 točka). Če bolnika ni mogoče zbuditi in ni zmožen izvesti ocene ICE (ICANS 4. stopnje) = 0 točk.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <sup>d</sup>         | Spremembe ni mogoče pripisati nobenemu drugemu vzroku.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <sup>e</sup>         | Vsa sklicevanja na dajanje deksametazona se nanašajo na deksametazon ali enakovredno zdravilo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

### Drugi neželeni učinki

Priporočila za obvladovanje drugih neželenih učinkov so povzeta v preglednici 5.

**Preglednica 5: Priporočila za obvladovanje drugih neželenih učinkov**

| Neželeni učinek                          | Stopnja    | Priporočila                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Reakcije, povezane z infuzijo (IRR)      | 2. stopnja | <ul style="list-style-type: none"><li>• Ustavite infuzijo in zdravite simptome.</li><li>• Pri simptomih 1. stopnje ali ob izhodiščnem stanju se lahko zdravljenje nadaljuje s preostalo infuzijo (skupni čas infundiranja ne sme presegati 6 ur).</li><li>• Ob nadaljevanju zdravljenja glejte preglednico 6.</li></ul>              |
|                                          | 3. stopnja | <ul style="list-style-type: none"><li>• Ustavite infuzijo in zdravite simptome.</li><li>• Lahko se nadaljuje pri simptomih 1. stopnje ali ob izhodiščnem stanju.</li><li>• Ob nadaljevanju zdravljenja glejte preglednico 6.</li><li>• Trajno prekinite zdravljenje, če se IRR 3. stopnje pri naslednjih infuzijah ponovi.</li></ul> |
|                                          | 4. stopnja | <ul style="list-style-type: none"><li>• Trajno prekinite zdravljenje in zdravite simptome.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                 |
| Nevrološki neželeni učinek (razen ICANS) | 2. stopnja | <ul style="list-style-type: none"><li>• Prekinite zdravljenje, dokler simptomi ne izzvenijo ali se ne vrnejo na 1. stopnjo ali izhodiščno vrednost.</li><li>• Ob nadaljevanju zdravljenja glejte preglednico 6.</li></ul>                                                                                                            |
|                                          | 3. stopnja | <ul style="list-style-type: none"><li>• Prekinite zdravljenje do 1. stopnje ali izhodiščne vrednosti.</li><li>• Ob nadaljevanju zdravljenja glejte preglednico 6.</li></ul>                                                                                                                                                          |
|                                          | 4. stopnja | <ul style="list-style-type: none"><li>• Razmislite o trajni prekinitvi zdravljenja.</li><li>• Če zdravljenje ni trajno prekinjeno, naslednje terapevtske odmerke zadržite do 1. stopnje ali izhodiščne vrednosti ter za nadaljevanje zdravljenja glejte preglednico 6.</li></ul>                                                     |
| Okužbe                                   | 3. stopnja | <ul style="list-style-type: none"><li>• Zdravljenje pri bolnikih z aktivno okužbo prekinite, dokler se okužba ne izboljša na 1. ali nižjo stopnjo.</li><li>• Ob nadaljevanju zdravljenja glejte preglednico 6.</li></ul>                                                                                                             |
|                                          | 4. stopnja | <ul style="list-style-type: none"><li>• Razmislite o trajni prekinitvi zdravljenja. Če zdravljenje ni trajno prekinjeno, naslednje</li></ul>                                                                                                                                                                                         |

| Neželeni učinek                     | Stopnja                                                                                                                | Priporočila                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     |                                                                                                                        | terapevtske odmerke zadržite do 1. stopnje ali izhodiščne vrednosti ter za ponovni začetek zdravljenja glejte preglednico 6.                                                                                                                                                       |
| Drugi nehematološki neželeni učinki | 3. stopnja                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Prekinite zdravljenje do 1. stopnje ali izhodiščne vrednosti.</li> <li>Ob nadaljevanju zdravljenja glejte preglednico 6.</li> </ul>                                                                                                         |
|                                     | 4. stopnja                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Razmislite o trajni prekinitvi zdravljenja.</li> <li>Če zdravljenje ni trajno prekinjeno, naslednje terapevtske odmerke zadržite do 1. stopnje ali izhodiščne vrednosti ter za ponovni začetek zdravljenja glejte preglednico 6.</li> </ul> |
| Hematološki neželeni učinki         | Število trombocitov pod 50 000/ $\mu$ l s krvavitvijo<br>ALI<br>pod 25 000/ $\mu$ l                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Zdravljenje prekinite do vrednosti najmanj 25 000/<math>\mu</math>l in odsotnosti znakov krvavitve.</li> <li>Ob nadaljevanju zdravljenja glejte preglednico 6.</li> </ul>                                                                   |
|                                     | Absolutno število nevtrofilcev pod $1,0 \times 10^9/l$ z okužbo 2. ali višje stopnje<br>ALI<br>pod $0,5 \times 10^9/l$ | <ul style="list-style-type: none"> <li>Zdravljenje prekinite do najmanj <math>0,5 \times 10^9/l</math> in dokler se okužba ne zmanjša na 1. ali nižjo stopnjo.</li> <li>Ob nadaljevanju zdravljenja glejte preglednico 6.</li> </ul>                                               |
|                                     | Febrilna nevtropenija                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Zdravljenje prekinite, dokler število nevtrofilcev ni večje od <math>1,0 \times 10^9/l</math> in zvišana telesna temperatura ne izzveni.</li> <li>Ob nadaljevanju zdravljenja glejte preglednico 6.</li> </ul>                              |

#### *Spremembe odmerka na podlagi neželenih učinkov*

Za obvladovanje toksičnosti, povezanih z zdravilom LYNOZYFIC, boste morda morali odmerek dati z zamikom (glejte poglavje 4.4). Za obvladovanje neželenih učinkov glejte preglednice 3, 4 in 5. Priporočila za nadaljevanje zdravljenja z zdravilom LYNOZYFIC po pojavu neželenega učinka so navedena v preglednici 6.

Ob nadaljevanju zdravljenja je treba odmerke začeti dajati najmanj 5 dni od predhodnega odmerka. Stopnjevanje terapevtske odmerke je mogoče ponoviti na podlagi klinične presoje. Odmerki ne smejo presegati tistih, ki so priporočeni v preglednici 2. Zdravila v sklopu predzdravljenja dajte v skladu s preglednico 1. Če bolnik po nadaljevanju zdravljenja dani odmerek prenaša, z naslednjim odmerkom nadaljujte po priporočenem režimu odmerjanja v skladu s preglednico 2.

**Preglednica 6: Priporočila za nadaljevanje zdravljenja z zdravilom LYNOZYFIC po neželenem učinku**

| <b>Zadnji dani odmerek</b> | <b>Neželeni učinek in stopnja</b>                                       | <b>Odmerek za nadaljevanje zdravljenja ob naslednjem načrtovanem odmerku<sup>a</sup></b>                                                                                             | <b>Dodatna priporočila za nadaljevanje zdravljenja<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 mg                       | 1. stopnja CRS in ICANS                                                 | Če je od zadnjega odmerka preteklo $\leq 14$ dni, dajte 25 mg.                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Infundirajte z enako hitrostjo kot prejšnji odmerek.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                  |
|                            |                                                                         | Če je od zadnjega odmerka preteklo $> 14$ dni, nadaljujte s stopnjevanjem odmerka od 5 mg.                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                            | 2. stopnja CRS, IRR ali ICANS.                                          | Če je od zadnjega odmerka preteklo $\leq 14$ dni, dajte 25 mg.                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>V primeru predhodnega CRS ali IRR ob nadaljevanju zdravljenja razmislite o zmanjšanju hitrosti infundiranja do 50 % (skupaj ne več kot 6 ur).</li> <li>V primeru predhodnega CRS ali ICANS spremljajte 24 ur.</li> </ul>                                                                         |
|                            |                                                                         | Če je od zadnjega odmerka preteklo $> 14$ dni, nadaljujte s stopnjevanjem odmerka od 5 mg.                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                            | 3. stopnja CRS, IRR ali ICANS.                                          | Dajte 2,5 mg.                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>V primeru predhodnega CRS ali IRR ob nadaljevanju zdravljenja zmanjšajte hitrost infundiranja do 50 % (skupaj ne več kot 6 ur). Če bolnik spremembo prenaša, povečajte hitrost pri naslednjih infuzijah.</li> <li>V primeru predhodnega CRS ali ICANS bolnika hospitalizirajte 24 ur.</li> </ul> |
|                            | Ponavljajoča se 3. stopnja: CRS, IRR ali ICANS.                         | Trajno prekinite zdravljenje.                                                                                                                                                        | Ni smiselno.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                            | 4. stopnja CRS, IRR ali ICANS.                                          |                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                            | Vrednost AST/ALT $> 5 \times$ ULN, povezana s CRS 2. ali nižje stopnje. | Ravni transaminaze s trendom proti izhodišču v 7 dneh od začetka višanja, dajte 25 mg.<br>Ravni transaminaze brez trenda proti izhodišču v 7 dneh od začetka zvišanja, dajte 2,5 mg. | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pri CRS 2. stopnje ob nadaljevanju zdravljenja razmislite o zmanjšanju hitrosti infundiranja do 50 % (skupaj ne več kot 6 ur).</li> </ul>                                                                                                                                                        |
|                            | Vsi drugi neželeni učinki v preglednici 5.                              | Če je od zadnjega odmerka preteklo $\leq 14$ dni, dajte 25 mg.                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Infundirajte z enako hitrostjo kot prejšnji odmerek.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                  |
|                            |                                                                         | Če je od zadnjega odmerka preteklo                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Zadnji dani odmerek | Neželeni učinek in stopnja                                       | Odmerek za nadaljevanje zdravljenja ob naslednjem načrtovanem odmerku <sup>a</sup>                         | Dodatna priporočila za nadaljevanje zdravljenja <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     |                                                                  | > 14 dni, nadaljujte s stopnjevanjem odmerka od 5 mg.                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 25 mg               | 1. stopnja CRS in ICANS                                          | Če je od zadnjega odmerka preteklo $\leq 14$ dni, dajte 200 mg.                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Infundirajte z enako hitrostjo kot prejšnji odmerek.</li> </ul>                                                                                                                                                          |
|                     |                                                                  | Če je od zadnjega odmerka preteklo > 14 dni in $\leq 28$ dni, nadaljujte s stopnjevanjem odmerka od 25 mg. |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                     |                                                                  | Če je od zadnjega odmerka preteklo > 28 dni, nadaljujte s stopnjevanjem odmerka od 5 mg.                   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                     | 2. stopnja CRS, IRR ali ICANS.                                   | Če je od zadnjega odmerka preteklo $\leq 14$ dni, dajte 200 mg.                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>V primeru predhodnega CRS ali IRR ob nadaljevanju zdravljenja razmislite o zmanjšanju hitrosti infundiranja do 50 % (skupaj ne več kot 6 ur).</li> <li>V primeru predhodnega CRS ali ICANS spremljajte 24 ur.</li> </ul> |
|                     |                                                                  | Če je od zadnjega odmerka preteklo > 14 dni in $\leq 28$ dni, nadaljujte s stopnjevanjem odmerka od 25 mg. |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                     |                                                                  | Če je od zadnjega odmerka preteklo > 28 dni, nadaljujte s stopnjevanjem odmerka od 5 mg.                   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                     | 3. stopnja CRS, IRR ali ICANS.                                   | Dajte 5 mg.                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>V primeru predhodnega CRS ali IRR ob nadaljevanju zdravljenja zmanjšajte hitrost infundiranja do 50 % (skupaj ne več kot 6 ur).</li> <li>V primeru predhodnega CRS ali ICANS bolnika hospitalizirajte 24 ur.</li> </ul>  |
|                     | Ponavljajoča se 3. stopnja: CRS, IRR ali ICANS.                  | Trajno prekinite zdravljenje.                                                                              | Ni smiselno.                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                     | 4. stopnja CRS, IRR ali ICANS.                                   |                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                     | Vrednost AST/ALT > 5 × ULN, povezana s CRS 2. ali nižje stopnje. | Ravni transaminaze s trendom proti izhodišču v 7 dneh od začetka višanja, dajte 200 mg.                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pri CRS 2. stopnje ob nadaljevanju zdravljenja razmislite o</li> </ul>                                                                                                                                                   |

| <b>Zadnji dani odmerka</b> | <b>Neželeni učinek in stopnja</b>          | <b>Odmerek za nadaljevanje zdravljenja ob naslednjem načrtovanem odmerku<sup>a</sup></b>                                 | <b>Dodatna priporočila za nadaljevanje zdravljenja<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            |                                            | Ravni transaminaze brez trenda proti izhodišču v 7 dneh od začetka zvišanja, nadaljujte stopnjevanje odmerjanja od 5 mg. | zmanjšanju hitrosti infundiranja do 50 % (skupaj ne več kot 6 ur).                                                                                                                                                                                              |
|                            | Vsi drugi neželeni učinki v preglednici 5. | Če je od zadnjega odmerka preteklo ≤ 14 dni, dajte 200 mg.                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Infundirajte z enako hitrostjo kot prejšnji odmerek.</li> </ul>                                                                                                                                                          |
|                            |                                            | Če je od zadnjega odmerka preteklo > 14 dni in ≤ 28 dni, nadaljujte s stopnjevanjem odmerka od 25 mg.                    |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                            |                                            | Če je od zadnjega odmerka preteklo > 28 dni, nadaljujte s stopnjevanjem odmerka od 5 mg.                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 200 mg                     | 1. stopnja CRS in ICANS                    | Če je od zadnjega odmerka preteklo ≤ 49 dni, dajte 200 mg.                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Infundirajte z enako hitrostjo kot prejšnji odmerek.</li> </ul>                                                                                                                                                          |
|                            |                                            | Če je od zadnjega odmerka preteklo > 49 dni, nadaljujte s stopnjevanjem odmerka od 5 mg.                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                            | 2. stopnja CRS, IRR ali ICANS.             | Če je od zadnjega odmerka preteklo ≤ 49 dni, dajte 200 mg.                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>V primeru predhodnega CRS ali IRR ob nadaljevanju zdravljenja razmislite o zmanjšanju hitrosti infundiranja do 50 % (skupaj ne več kot 6 ur).</li> <li>V primeru predhodnega CRS ali ICANS spremljajte 24 ur.</li> </ul> |
|                            |                                            | Če je od zadnjega odmerka preteklo > 49 dni, nadaljujte s stopnjevanjem odmerka od 5 mg.                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                            | 3. stopnja CRS, IRR ali ICANS.             | Če je od zadnjega odmerka preteklo ≤ 49 dni, dajte 25 mg.                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>V primeru predhodnega CRS ali IRR ob nadaljevanju zdravljenja zmanjšajte hitrost infundiranja do 50 % (skupaj ne več kot 6 ur).</li> <li>V primeru predhodnega CRS ali ICANS bolnika hospitalizirajte 24 ur.</li> </ul>  |
|                            |                                            | Če je od zadnjega odmerka preteklo > 49 dni, nadaljujte s stopnjevanjem odmerka od 5 mg.                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| Zadnji dani odmerek | Neželeni učinek in stopnja                                       | Odmerek za nadaljevanje zdravljenja ob naslednjem načrtovanem odmerku <sup>a</sup>                                                   | Dodatna priporočila za nadaljevanje zdravljenja <sup>b</sup>                                                                                                                   |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     | Ponavljajoča se 3. stopnja: CRS, IRR ali ICANS.                  | Trajno prekinite zdravljenje.                                                                                                        | Ni smiselno.                                                                                                                                                                   |
|                     | 4. stopnja CRS, IRR ali ICANS.                                   |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                |
|                     | Vrednost AST/ALT > 5 × ULN, povezana s CRS 2. ali nižje stopnje. | Ravni transaminaze s trendom proti izhodišču v 7 dneh, dajte 200 mg.                                                                 | <ul style="list-style-type: none"><li>Pri CRS 2. stopnje ob nadaljevanju zdravljenja razmislite o zmanjšanju hitrosti infundiranja do 50 % (skupaj ne več kot 6 ur).</li></ul> |
|                     |                                                                  | Ravni transaminaze brez trenda proti izhodišču v 7 dneh, od zadnjega odmerka je preteklo ≤ 49 dni, dajte 25 mg.                      |                                                                                                                                                                                |
|                     |                                                                  | Ravni transaminaze brez trenda proti izhodišču v 7 dneh in je od zadnjega odmerka > 49 dni, nadaljujte stopnjevanje odmerka od 5 mg. |                                                                                                                                                                                |
|                     | Vsi drugi neželeni učinki v preglednici 5.                       | Če je od zadnjega odmerka ≤ 49 dni, dajte 200 mg.                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"><li>Infundirajte z enako hitrostjo kot prejšnji odmerek.</li></ul>                                                                           |
|                     |                                                                  | Če je od zadnjega odmerka preteklo > 49 dni, nadaljujte s stopnjevanjem odmerka od 5 mg.                                             |                                                                                                                                                                                |

<sup>a</sup> Ob nadaljevanju zdravljenja je treba odmerke začeti dajati najmanj 5 dni od predhodnega odmerka.

<sup>b</sup> Če je bila hitrost infundiranja zmanjšana in bolnik prenaša terapevtski odmerek, lahko hitrost infundiranja postopno povečate glede na klinično presojo ob naslednjih infuzijah (minimalno trajanje: 30 minut).

#### Izpuščeni odmerki

Če se odmerek izpusti iz razloga, ki ni naveden v preglednicah 3, 4 in 5, je treba odmerek na podlagi preglednice 7 dati čim prej.

#### Preglednica 7: Priporočila za nadaljevanje zdravljenja z zdravilom LYNOZYFIC po izpuščenem odmerku

| Zadnji dani odmerek                                                                                                                                                                                                                                              | Čas od zadnjega danega odmerka <sup>a</sup> | Ukrep za naslednji odmerek.                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 5 mg                                                                                                                                                                                                                                                             | ≤ 14 dni                                    | Dajte 25 mg.                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                  | > 14 dni                                    | Nadaljujte s stopnjevanjem odmerjanja od 5 mg.  |
| 25 mg                                                                                                                                                                                                                                                            | ≤ 14 dni                                    | Dajte 200 mg.                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                  | > 14 dni in ≤ 28 dni                        | Nadaljujte s stopnjevanjem odmerjanja od 25 mg. |
|                                                                                                                                                                                                                                                                  | > 28 dni                                    | Nadaljujte s stopnjevanjem odmerjanja od 5 mg.  |
| 200 mg                                                                                                                                                                                                                                                           | ≤ 49 dni                                    | Dajte 200 mg.                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                  | > 49 dni                                    | Nadaljujte s stopnjevanjem odmerjanja od 5 mg.  |
| OPOMBA: Zdravila v sklopu predzdravljenja dajte v skladu s preglednico 1.<br><sup>a</sup> Pri bolnikih, pri katerih je odmerek treba zakasniti za več kot 30 dni, razmislite o razmerju med koristmi in tveganji nadaljevanja zdravljenja z zdravilom LYNOZYFIC. |                                             |                                                 |

## Posebne populacije

### *Starejši*

Pri starejših bolnikih prilagoditev odmerka ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z blago (CrCL od  $\geq 60$  do  $< 90$  ml/min), zmerno (CrCL od  $\geq 30$  do  $< 60$  ml/min) ali hudo ledvično okvaro (CrCL od  $\geq 15$  do  $< 30$  ml/min) prilagoditev odmerka ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (skupni bilirubin  $> \text{ULN}$  do  $1,5 \times \text{ULN}$  ali AST  $> \text{ULN}$ ) prilagoditev odmerka ni priporočljiva. Zdravila LYNOZYFIC niso proučevali pri bolnikih z zmerno (skupni bilirubin  $> 1,5$  do  $3 \times \text{ULN}$ , katera koli vrednost AST) ali hudo (skupni bilirubin  $> 3$  do  $10 \times \text{ULN}$ , katera koli vrednost AST) okvaro jeter. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ni mogoče dati nobenih priporočil o odmerjanju (glejte poglavje 5.2).

### *Pediatrična populacija*

Za pediatrično populacijo ni relevantne uporabe zdravila LYNOZYFIC za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma.

## Način uporabe

Zdravilo LYNOZYFIC je samo za intravensko uporabo.

Zdravilo LYNOZYFIC je treba v obliki intravenske infuzije dajati po namenski infuzijski liniji.

Priporočljivo je uporabiti 0,2-mikronski do 5-mikronski polietersulfonski (PES) filter (glejte poglavje 6.6).

- 1. stopnjevani terapevtski odmerek, 2. stopnjevani terapevtski odmerek in 1. polni terapevtski odmerek zdravila LYNOZYFIC se dajo v obliki 4-urne infuzije. Če bolnik 1. polni terapevtski odmerek zdravila LYNOZYFIC prenaša, se lahko čas infundiranja naslednjega polnega terapevtskega odmerka skrajša na 1 uro, pri vseh naslednjih polnih terapevtskih odmerkih pa na 30 minut.
- Za priporočila glede infundiranja ob nadaljevanju po neželenem učinku glejte preglednico 6.
- Zdravila LYNOZYFIC se ne sme dajati kot hitro intravensko infuzijo ali bolus.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

### Sindrom sproščanja citokinov (CRS)

Pri bolnikih, ki so prejeli linvoseltamab, so poročali o primerih CRS (glejte poglavje 4.8). CRS je bolezen, ki je lahko resna ali življenje ogrožajoča.

Klinični znaki in simptomi CRS so med drugim vključevali pireksijo, mrazenje, hipoksijo, tahikardijo in hipotenzijo.

Bolniku je treba zagotoviti predzdravljenje (glejte preglednico 1) in zdravljenje začeti v skladu z odmerjanjem s postopnim zvečevanjem odmerka zdravila LYNOZYFIC (glejte preglednico 2) za zmanjšanje tveganja za razvoj CRS.

Vsi bolniki morajo biti med in po infuziji spremljani glede znakov in simptomov CRS. Vsem bolnikom mora biti naročeno, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih pojavijo znaki ali simptomi sindroma sproščanja citokinov.

Pri prvem stopnjevanem terapevtskem odmerku zdravila LYNOZYFIC je treba vsem bolnikom naročiti, naj 24 ur po koncu infuzije v spremstvu skrbnika ostanejo v neposredni bližini kvalificiranega centra za zdravljenje.

Pri drugem stopnjevanem terapevtskem odmerku in naslednjih odmerkih je treba bolnikom naročiti, naj 24 ur po koncu infuzije v spremstvu skrbnika ostanejo v neposredni bližini kvalificiranega centra za zdravljenje:

- pri drugem stopnjevanem terapevtskem odmerku zdravila LYNOZYFIC, če se je pri bolniku ob prvem stopnjevanem terapevtskem odmerku pojavil CRS;
- pri naslednjem odmerku, če se je pri bolniku ob predhodnem odmerku pojavil CRS 2. stopnje.

Bolnike, pri katerih se kadar koli pojavi prvi dogodek CRS 3. stopnje, je treba hospitalizirati za 24 ur po prejemu naslednjega odmerka.

Pri prvih znakih CRS morajo biti bolniki takoj ocenjeni glede hospitalizacije in obravnavani v skladu z veljavnimi smernicami trenutne prakse, zagotovljeno pa jim mora biti tudi podporno zdravljenje. Zdravila LYNOZYFIC ne smejo prejemati, dokler CRS ne izzveni, glede na resnost pa mora biti naslednji odmerek prilagojen oz. zdravljenje z zdravilom LYNOZYFIC trajno prekinjeno (glejte preglednico 3).

#### *Reakcije, povezane z infundiranjem (IRR)*

IRR se lahko klinično ne razlikujejo od manifestacij CRS. Pri IRR prekinite ali upočasnite hitrost infundiranja ali zdravljenje z zdravilom LYNOZYFIC glede na resnost reakcije trajno prekinite (glejte preglednico 5).

#### Sindrom nevrotoksičnosti, povezan z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS)

Pri bolnikih, ki so prejeli linvoseltamab, so poročali o primerih ICANS (glejte poglavje 4.8).

Klinični znaki in simptomi ICANS lahko med drugim vključujejo afazijo, možganski edem, zmedenost, znižano stopnjo zavesti, dezorientacijo, encefalopatijo in epileptične napade.

Vse bolnike je treba med zdravljenjem spremljati glede znakov in simptomov ICANS.

Pri prvem stopnjevanem terapevtskem odmerku zdravila LYNOZYFIC je treba vsem bolnikom naročiti, naj 24 ur po koncu infuzije v spremstvu skrbnika ostanejo v neposredni bližini kvalificiranega centra za zdravljenje.

Pri drugem stopnjevanem terapevtskem odmerku in naslednjih odmerkih je treba bolnikom naročiti, naj 24 ur po koncu infuzije v spremstvu skrbnika ostanejo v neposredni bližini kvalificiranega centra za zdravljenje:

- pri drugem stopnjevanem terapevtskem odmerku zdravila LYNOZYFIC, če se je pri bolniku ob prvem stopnjevanem terapevtskem odmerku pojavil ICANS;
- pri naslednjem odmerku, če se je pri bolniku ob predhodnem odmerku pojavil ICANS 2. stopnje.

Bolnike, pri katerih se kadar koli pojavi prvi dogodek ICANS 3. stopnje, je treba hospitalizirati za 24 ur po prejemu naslednjega odmerka.

Pri prvih znakih ICANS je treba bolnika takoj oceniti, prejeti mora podporno zdravljenje, zdravnik pa mora razmisliti o nadaljnjem zdravljenju v skladu s smernicami trenutne prakse. Dajanje zdravila LYNOZYFIC mora biti začasno prekinjeno, dokler ICANS ne izvveni, glede na resnost pa mora biti naslednji odmerek prilagojen oz. zdravljenje z zdravilom LYNOZYFIC trajno prekinjeno (glejte preglednico 4). Bolnikom je treba svetovati, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če kadar koli opazijo znake ali simptome ICANS.

Zaradi možnosti pojava ICANS obstaja pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo LYNOZYFIC, nevarnost tveganja za pojav zmedenosti in zmanjšanje zavesti. Bolnikom je treba svetovati, naj po vsakem povečanju terapevtskega odmerka in v primeru novega pojava katerega koli nevrološkega simptoma še 24 ur ne vozijo in ne upravljajo s težkimi ali potencialno nevarnimi stroji, dokler simptomi ne izzvenijo (glejte poglavje 4.7).

### Okužbe

Pri bolnikih, ki so prejemali linvoseltamab, so poročali o resnih, življenje ogrožajočih ali smrtnih okužbah. Med zdravljenjem z zdravilom LYNOZYFIC se je pojavila tudi progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML) (glejte poglavje 4.8).

Zdravljenja se ne sme začeti pri bolnikih z aktivnimi okužbami. Bolnike je treba pred in med zdravljenjem z zdravilom LYNOZYFIC spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter ustrezno zdraviti. Za vse bolnike je priporočljivo profilaktično zdravljenje v skladu z lokalnimi smernicami glede oskrbe pljučnice, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (PJP), ter virusov herpes simplex in zoster. Na podlagi lokalnih smernic je treba dajati profilaktična protimikrobna in antivirusna zdravila, vključno s profilakso proti CMV. Cepljenje proti sezonski gripi, COVID-19, hemofilni gripi in pnevmokoku je treba pri vseh bolnikih izvesti v skladu z lokalnimi smernicami.

Glede na resnost okužbe mora zdravnik začasno prekiniti dajanje zdravila LYNOZYFIC ali razmisliti o njegovi trajni prekinitvi (glejte preglednico 5).

### Hipogamaglobulinemija

Pri bolnikih, ki so prejemali linvoseltamab, so poročali o hipogamaglobulinemiji (glejte poglavje 4.8).

Pred in med zdravljenjem je treba spremljati ravni imunoglobulinov (Ig). Če ravni IgG padejo pod 400 mg/dl, je treba razmisliti o zdravljenju s subkutanim ali i.v. Ig, pri čemer je treba bolnike zdraviti v skladu z lokalnimi smernicami, vključno s previdnostnimi ukrepi za preprečevanje okužbe in protimikrobno profilakso.

### Nevtropenija

Pri bolnikih, ki so prejemali linvoseltamab, so poročali o primerih nevtropenije in febrilne nevtropenije (glejte poglavje 4.8). Zdravnik mora kompletno krvno sliko pregledati na začetku zdravljenja in občasno med njim ter zagotoviti podporno zdravljenje v skladu z lokalnimi smernicami. Bolnike z nevtropenijo je treba spremljati glede prisotnosti znakov okužbe. Dajanje zdravila LYNOZYFIC mora biti začasno prekinjeno glede na resnost (glejte preglednico 5).

### Cepiva

V času prejemanja zdravila LYNOZYFIC je imunski odziv na cepiva lahko zmanjšan.

Varnosti imunizacije z živimi virusnimi cepivi med potekom ali po zaključku zdravljenja z zdravilom LYNOZYFIC niso proučili. Cepljenje z živimi virusnimi cepivi je možno izvajati le najmanj 4 tedne pred začetkom zdravljenja ali po obnovi imunskega sistema po zdravljenju.

## Kartica za bolnika

Zdravnik, ki predpiše zdravilo, se mora z bolnikom pogovoriti o tveganjih zdravljenja z zdravilom LYNOZYFIC. Bolnikom je treba zagotoviti kartico za bolnika ter jim naročiti, naj jo vedno nosijo s seboj in naj jo pokažejo vsem zdravstvenim delavcem. Kartica za bolnika opisuje pogoste znake in simptome CRS in ICANS, vsebuje navodila za situacije, v katerih mora bolnik takoj poiskati zdravniško pomoč, vsebuje navodila za spremljanje in kontaktne podatke zdravnika, ki je predpisal zdravilo.

## Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje polisorbato 80, ki lahko povzroči alergijske reakcije.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom LYNOZYFIC niso izvedli.

Prehodno zvišanje citokinov lahko zavre aktivnost encima CYP450. Največje tveganje za medsebojno delovanje zdravil obstaja med režimom odmerjanja s postopnim zvečevanjem odmerka in prvim polnim odmerkom 200 mg pri bolnikih, ki sočasno prejemajo substrate CYP450. Spremljati je treba toksičnost ali koncentracije zdravil, ki so substrati CYP, pri katerih lahko minimalne spremembe koncentracije povzročijo resne neželene učinke (npr. ciklosporin, fenitoin, sirolimus in varfarin).

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Pri bolnicah v rodni dobi je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom LYNOZYFIC preveriti, ali so noseče.

Bolnice v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom LYNOZYFIC in še vsaj 5 mesecev po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo.

#### Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila LYNOZYFIC pri nosečnicah ni. Študij vpliva linvoseltamaba na razmnoževanje ali razvoj pri živalih niso izvedli. Linvoseltamab povzroči aktivacijo T-celic in sproščanje citokinov, pri čemer lahko imunska aktivacija škodi vzdrževanju nosečnosti. Znano je, da človeški imunoglobulin G (IgG) prehaja skozi placento, zato ima linvoseltamab potencial, da se z nosečnice prenese na razvijajoči se plod. Zdravila LYNOZYFIC ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Na podlagi mehanizma delovanja lahko zdravilo LYNOZYFIC pri nosečnicah povzroči poškodbe ploda, vključno z limfocitopenijo celic B in plazemskih celic.

#### Dojenje

Ni podatkov o prisotnosti linvoseltamaba v materinem mleku, učinkih na dojenega otroka ali učinkih na proizvodnjo mleka. Znano je, da se človeški IgG lahko izloča v materino mleko. Bolnice morajo med zdravljenjem z zdravilom LYNOZYFIC in vsaj 5 mesecev po zadnjem odmerku dojenje prekiniti zaradi morebitnega tveganja za resne neželene učinke pri dojenem otroku.

#### Plodnost

Podatkov o vplivu linvoseltamaba na plodnost pri ljudeh ni (glejte poglavje 5.3).

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo LYNOZYFIC ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zaradi možnosti pojava ICANS obstaja pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo LYNOZYFIC, nevarnost tveganja za zmedenost in zmanjšanje zavesti (glejte poglavje 4.4). Bolnikom svetujte, naj po vsakem povečanju terapevtskega odmerka in v primeru novega pojava katerega koli nevrološkega simptoma še 24 ur ne vozijo in ne upravljajo s težkimi ali potencialno nevarnimi stroji, dokler simptomi ne izzvenijo.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so bili mišično-skeletna bolečina (52 %), sindrom sproščanja citokinov (46 %), nevtropenija (43 %), kašelj (42 %), driska (39 %), anemija (38 %), utrujenost (36 %), pljučnica (32 %) in okužba zgornjih dihal (30 %).

Resni neželeni učinki so se pojavili pri 75 % bolnikov, ki so prejemali zdravilo LYNOZYFIC. Najpogostejši resni neželeni učinki so bili sindrom sproščanja citokinov (27 %), pljučnica (13 %), COVID-19 (7 %) in akutna poškodba ledvic (5 %).

Zdravljenje z zdravilom LYNOZYFIC je bilo zaradi neželenih učinkov trajno prekinjeno pri 19 % bolnikov. Najpogostejši neželeni učinki, ki so povzročili prekinitev zdravljenja, so bili pljučnica, povezana s COVID-19 (1,7 %), pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (1,7 %), in sepsa, povezana z bakterijo *Pseudomonas* (1,7 %).

### Preglednica neželenih učinkov

Opisana varnostna populacija vključuje 117 bolnikov s ponovljenim in neodzivnim diseminiranim plazmocitomom, ki so prejemali stopnjevani terapevtski ali polni terapevtski odmerek zdravila LYNOZYFIC (glejte poglavje 5.1). Če ni navedeno drugače, pogostnost neželenih učinkov v preglednici 8 temelji na pogostnosti neželenih učinkov iz vseh vzrokov, ki so bili v klinični študiji zabeleženi pri 117 bolnikih, izpostavljenih linvoseltamabu, pri čemer je bilo mediano trajanje izpostavljenosti 53 tednov (razpon od 1 do 167 tednov).

Neželeni učinki, opaženi med klinično študijo, so spodaj navedeni glede na organske sisteme po MedDRA in pogostnost. Kategorije pogostnosti so opredeljene na naslednji način: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10\,000$ ) in neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini na osnovi pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

### **Preglednica 8: Neželeni učinki pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, zdravljenih z zdravilom LYNOZYFIC**

| Organski sistem po MedDRA         | Neželeni učinek                         | Kategorije pogostnosti (vse stopnje) | Katera koli stopnja (%) | 3. ali 4. stopnja (%) |
|-----------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni | Pljučnica <sup>a</sup>                  | Zelo pogosti                         | 32                      | 21                    |
|                                   | COVID-19                                | Zelo pogosti                         | 17                      | 7                     |
|                                   | Okužba zgornjih dihal <sup>b</sup>      | Zelo pogosti                         | 30                      | 2,6                   |
|                                   | Okužba sečil <sup>c</sup>               | Zelo pogosti                         | 19                      | 8                     |
|                                   | Sepsa <sup>d</sup>                      | Pogosti                              | 8                       | 3,4                   |
|                                   | Okužba s citomegalovirusom <sup>e</sup> | Pogosti                              | 4,2                     | 2,6                   |

| <b>Organski sistem po MedDRA</b>                        | <b>Neželeni učinek</b>                       | <b>Kategorije pogostnosti (vse stopnje)</b> | <b>Katera koli stopnja (%)</b> | <b>3. ali 4. stopnja (%)</b> |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
|                                                         | Progresivna multifokalna levkoencefalopatija | Občasni                                     | 0,9                            | 0                            |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                    | Nevtropenija                                 | Zelo pogosti                                | 43                             | 42                           |
|                                                         | Trombocitopenija                             | Zelo pogosti                                | 20                             | 15                           |
|                                                         | Anemija                                      | Zelo pogosti                                | 38                             | 31                           |
|                                                         | Limfopenija                                  | Zelo pogosti                                | 12                             | 11                           |
|                                                         | Febrilna nevtropenija                        | Pogosti                                     | 7                              | 7                            |
| Bolezni imunskega sistema                               | Sindrom sproščanja citokinov                 | Zelo pogosti                                | 46                             | 0,9                          |
|                                                         | Hipogamaglobulinemija                        | Zelo pogosti                                | 16                             | 0,9                          |
| Presnovne in prehranske motnje                          | Zmanjšan apetit                              | Zelo pogosti                                | 15                             | 0,9                          |
|                                                         | Hiperurikemija                               | Zelo pogosti                                | 10                             | 1,7                          |
|                                                         | Hipofosfatemija                              | Zelo pogosti                                | 14                             | 0,9                          |
| Psihiatrične motnje                                     | Nespečnost                                   | Zelo pogosti                                | 13                             | 0                            |
| Bolezni živčevja                                        | Encefalopatija (razen ICANS) <sup>f</sup>    | Zelo pogosti                                | 16                             | 3,4                          |
|                                                         | Mišično-skeletne bolečine                    | Zelo pogosti                                | 52                             | 3,4                          |
|                                                         | Bolečina <sup>g</sup>                        | Zelo pogosti                                | 22                             | 1,7                          |
|                                                         | Motorične motnje <sup>h</sup>                | Zelo pogosti                                | 18                             | 1,7                          |
|                                                         | Glavobol <sup>i</sup>                        | Zelo pogosti                                | 23                             | 0,9                          |
|                                                         | ICANS <sup>j</sup>                           | Pogosti                                     | 8                              | 2,6                          |
| Žilne bolezni                                           | Hipertenzija                                 | Zelo pogosti                                | 10                             | 4,3                          |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | Kašelj                                       | Zelo pogosti                                | 42                             | 0                            |
|                                                         | Dispneja                                     | Zelo pogosti                                | 23                             | 0,9                          |
|                                                         | Zamašen nos                                  | Zelo pogosti                                | 18                             | 0                            |
| Bolezni prebavil                                        | Driska                                       | Zelo pogosti                                | 39                             | 1,7                          |
|                                                         | Zaprtost                                     | Zelo pogosti                                | 18                             | 0                            |
|                                                         | Navzea                                       | Zelo pogosti                                | 23                             | 0                            |
|                                                         | Bruhanje                                     | Zelo pogosti                                | 20                             | 0                            |
| Bolezni kože in podkožja                                | Izpuščaj <sup>k</sup>                        | Zelo pogosti                                | 19                             | 2,6                          |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije         | Edem <sup>l</sup>                            | Zelo pogosti                                | 21                             | 0,9                          |
|                                                         | Pireksija                                    | Zelo pogosti                                | 17                             | 0                            |
|                                                         | Utrujenost <sup>m</sup>                      | Zelo pogosti                                | 36                             | 0                            |
|                                                         | Mrazenje                                     | Zelo pogosti                                | 10                             | 0                            |
| Preiskave                                               | Zvišanje kreatinina v krvi                   | Zelo pogosti                                | 12                             | 0                            |
|                                                         | Zmanjšanje telesne mase                      | Zelo pogosti                                | 10                             | 0                            |
|                                                         | Zvišana vrednost transaminaz                 | Pogosti                                     | 9,4                            | 2,6                          |

| Organski sistem po MedDRA                    | Neželeni učinek                                                                                                                                                                                                                                                        | Kategorije pogostnosti (vse stopnje) | Katera koli stopnja (%) | 3. ali 4. stopnja (%) |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih | Reakcije, povezane z infundiranjem <sup>n</sup>                                                                                                                                                                                                                        | Pogosti                              | 9                       | 1,7                   |
| <sup>a</sup>                                 | Pljučnica vključuje atipično pljučnico, pljučnico, povezano s COVID-19, okužbo z bakterijo Haemophilus, gripo, okužbo z metapneumovirusom, PJP, pljučnico, citomegalovirusno pljučnico, glivično pljučnico, pljučnico zaradi gripe in virusno pljučnico.               |                                      |                         |                       |
| <sup>b</sup>                                 | Okužba zgornjih dihal vključuje akutni sinusitis, bronhitis, nazofaringitis, faringitis, okužbo dihal, rinitis, okužbo z rinovirusom, sinobronhitis, sinusitis, okužbo zgornjih dihal in virusno okužbo zgornjih dihal.                                                |                                      |                         |                       |
| <sup>c</sup>                                 | Okužba sečil vključuje cistitis, okužbo sečil z bakterijo Escherichia, okužbo sečil z bakterijo Klebsiella, okužbo sečil, bakterijsko okužbo sečil, enterokokno okužbo sečil in stafilokokno okužbo sečil.                                                             |                                      |                         |                       |
| <sup>d</sup>                                 | Sepsa vključuje sepsa, septični šok, sepsa zaradi okužbe z bakterijo Pseudomonas, streptokokno sepsa, sepsa zaradi okužbe z bakterijo Escherichia in sepsa zaradi okužbe z bakterijo Haemophilus.                                                                      |                                      |                         |                       |
| <sup>e</sup>                                 | Okužba s CMV vključuje reaktivacijo okužbe s citomegalovirusom, okužbo s citomegalovirusom in citomegalovirusno viremijo, ne vključuje pa citomegalovirusne pljučnice.                                                                                                 |                                      |                         |                       |
| <sup>f</sup>                                 | Encefalopatija vključuje agitacijo, amnezijo, afazijo, kognitivne motnje, zmedenost, delirij, znižano raven zavesti, encefalopatijo, motnje spomina, spremembe duševnega stanja, spremembe razpoloženja, somnolenco in toksično encefalopatijo, ne vključuje pa ICANS. |                                      |                         |                       |
| <sup>g</sup>                                 | Bolečina vključuje bolečino v ušesih, bolečino v bokih, bolečino v dimljah, orofaringealno bolečino, bolečino in zobobol.                                                                                                                                              |                                      |                         |                       |
| <sup>h</sup>                                 | Motorična disfunkcija vključuje disartrijo, disfonijo, motnje hoje, mišični krč, mišično oslabelost in tremor.                                                                                                                                                         |                                      |                         |                       |
| <sup>i</sup>                                 | Glavobol vključuje glavobol in migreno.                                                                                                                                                                                                                                |                                      |                         |                       |
| <sup>j</sup>                                 | ICANS temelji na presoji primerov ICANS, o katerih so poročali z izrazi ICANS, znižana raven zavesti, encefalopatija in toksična encefalopatija.                                                                                                                       |                                      |                         |                       |
| <sup>k</sup>                                 | Izpuščaj vključuje akneiformni dermatitis, kontaktni dermatitis, medikamentni izpuščaj, eritem, izpuščaj, eritematozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, srbeči izpuščaj in zastojni dermatitis.                                                                     |                                      |                         |                       |
| <sup>l</sup>                                 | Edem vključuje edem obraza, edem ustnic, lokalizirani edem, edem in periferni edem.                                                                                                                                                                                    |                                      |                         |                       |
| <sup>m</sup>                                 | Utrujenost vključuje utrujenost, letargijo in slabo počutje.                                                                                                                                                                                                           |                                      |                         |                       |
| <sup>n</sup>                                 | Z infundiranjem povezane reakcije, ki so povezane z dajanjem i.v. humanega imunoglobulina, niso vključene.                                                                                                                                                             |                                      |                         |                       |

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Sindrom sproščanja citokinov*

CRS se je pojavil pri 46 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo LYNOZYFIC v priporočenem odmerku, pri čemer se je CRS 1. stopnje pojavil pri 35 % bolnikov, 2. stopnje pri 10 % bolnikov in 3. stopnje pri 0,9 % bolnikov. Osemindeset odstotkov vseh bolnikov je imelo CRS po 1. stopnjevanem terapevtskem odmerku, 8 % vseh bolnikov je prvi učinek CRS doživelo po kasnejšem odmerku. Pri 17 % bolnikov, ki so prejeli 2. stopnjevani terapevtski odmerek, se je CRS razvil po 2. stopnjevani terapevtskem odmerku, pri 10 % bolnikov, ki so prejeli 1. polni terapevtski odmerek, se je CRS razvil po 1. polnem terapevtskem odmerku zdravila LYNOZYFIC, pri 3,6 % bolnikov, ki so prejeli 2. polni terapevtski odmerek, pa se je CRS razvil po 2. polnem terapevtskem odmerku. O primeru CRS 3. stopnje so poročali po 1. stopnjevani terapevtskem odmerku. Pri 9 bolnikih se je CRS 2. stopnje razvil po prejemu bodisi 1. stopnjevane terapevtskega odmerka ali 2. stopnjevane terapevtskega odmerka, pri 3 bolnikih pa se je CRS 2. stopnje razvil po odmerku, ki je sledil 2. stopnjevani terapevtskem odmerku. Ponavljajoči se CRS se je pojavil pri 20 % bolnikov. CRS je izzvenel pri vseh bolnikih, mediani čas do pojava CRS od konca infuzije pa je bil 11 ur (razpon: od -1,1 do 184 ur) po zadnjem odmerku, pri čemer je bilo mediano trajanje 16 ur (razpon: od 1 do 96 ur).

Klinični znaki in simptomi CRS so med drugim vključevali pireksijo, mrazenje, hipoksijo, tahikardijo in hipotenzijo.

V klinični študiji je za obvladovanje CRS 19 % bolnikov prejelo tocilizumab, 11 % pa kortikosteroide.

#### *Reakcije, povezane z infundiranjem*

IRR se včasih klinično ne razlikujejo od manifestacij CRS. Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s priporočenim režimom odmerjanja s postopnim zvečevanjem odmerka, pred katerim so prejeli predzdravljenje, je bila stopnja IRR 9 %, kar je vključevalo 4,3 % IRR 2. stopnje in 1,7 % IRR 3. stopnje. Ob sumu na IRR je treba bolnike obravnavati v skladu s priporočili v preglednici 5.

#### *Sindrom nevrotoksičnosti, povezan z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS)*

ICANS se je pojavil pri 8 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo LYNOZYFIC v sklopu priporočenega režima odmerjanja, pri čemer so se dogodki 3. stopnje pojavili pri 2,6 % bolnikov. Pri večini bolnikov se je ICANS razvil po 1. stopnjevanem terapevtskem odmerku (5 %). Pri 1,8 % bolnikov se je ICANS prvič razvil po 2. stopnjevanem terapevtskem odmerku, pri 0,9 % bolnikov pa po naslednjem polnem terapevtskem odmerku zdravila LYNOZYFIC. Ponavljajoči se ICANS se je pojavil pri 0,9 % bolnikov. ICANS je izzvenel pri vseh bolnikih, razen pri enem, ki je umaknil soglasje za spremljanje. Mediani čas do pojava ICANS je bil 1 dan (razpon: od 1 do 4 dni) po zadnjem odmerku, mediano trajanja pa je bilo 2 dni (razpon: od 1 do 11 dni). Pojav ICANS je lahko sočasen s CRS, pojavi pa se lahko tudi po razrešitvi CRS ali v odsotnosti CRS. Vsi učinki ICANS so se pri bolnikih pojavili sočasno ali po razrešitvi CRS ali IRR.

#### *Okužbe*

Resne okužbe so se pojavile pri 43 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo LYNOZYFIC v priporočenem odmerku, pri čemer so okužbe 3. ali 4. stopnje pojavile pri 36 % bolnikov. Okužbe, ki so imele v obdobju 30 dni po zadnjem odmerku smrtni izid, so se pojavile pri 4 % bolnikov. Resne oportunistične okužbe so se pojavile pri 6 % bolnikov. Med bolniki, ki so prejeli zdravilo LYNOZYFIC, sta bila dva primera progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML). Oba sta imela smrtni izid.

#### *Nevtropenija*

Nevtropenija (vključno z zmanjšanim številom nevtrofilcev) se je pojavila pri 43 % bolnikov, ki so v klinični študiji prejeli zdravilo LYNOZYFIC v priporočenem odmerku, vključevala pa je 42 % dogodkov 3. in 4. stopnje. Mediani čas do pojava nevtropenije je bil 73 dni (razpon: od 0 do 421 dni). Štiriinsedemdeset odstotkov bolnikov, ki so imeli nevtropenijo, je bilo zdravljenih z G-CSF. Febrilna nevtropenija se je pojavila pri 8 % bolnikov.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov ali simptomov neželenih učinkov in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil, oznaka ATC: še ni bila dodeljena

## Mehanizem delovanja

Linvoseltamab je humano imunoglobulinsko bispecifično protitelo podrazreda (Ig)G4, ki se veže na označevalec pripadnosti 3 (CD3), antigen celic T, povezan s kompleksom receptorjev celic T, in na antigen zorenja limfocitov B (BCMA), ki je izražen na površini malignih celic linije B malignega diseminiranega plazmocitoma ter limfocitov B in plazemskih celic v pozni fazi. Hkratna aktivacija obeh krakov linvoseltamaba povzroči nastanek sinapse med celico T in celico, ki izraža BCMA, kar povzroči aktivacijo celic T in nastanek poliklonskega citotoksičnega odziva celic T. Posledica tega je preusmeritev lize ciljnih celic, vključno z malignimi celicami linije B diseminiranega plazmocitoma. Ta učinek se pojavi ne glede na specifičnost receptorjev celic T ali odvisnost od molekul glavnega histokompatibilnostnega kompleksa (ang. Major Histocompatibility Complex – MHC) razreda I na površini celic, ki predstavljajo antigen.

## Farmakodinamični učinki

Prehodno zvišanje citokinov v obtoku (IL-2, IL-6 in IFN- $\gamma$ ) so opazili predvsem med režimom odmerjanja s postopnim zvečevanjem odmerka in prvim polnim odmerkom 200 mg. Največje zvišanje citokinov so na splošno opazili 4 ure po vsaki infuziji, pri čemer se je vrednost v večini primerov vrnila na izhodiščno vrednost pred naslednjim odmerkom. Po naslednjih odmerkih so opazili omejeno sproščanje citokinov (glejte poglavje 4.4).

## *Imunogenost*

Med zdravljenjem v študiji LINKER-MM1 (ocenjevanje je potekalo do 30 mesecev) je bila skupna pojavnost protiteles proti linvoseltamabu, ki so se pri zdravljenju pojavila pri bolnikih, zdravljenih z linvoseltamabom, 1,0 % (2/192). Ugotovljenih ni bilo nobenih dokazov o vplivu protiteles proti zdravilu na farmakokinetiko ali varnost, vendar pa so podatki še vedno omejeni.

## Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost linvoseltamaba so ocenili pri bolnikih s ponovljenim in neodzivnim diseminiranim plazmocitomom v odprti, multicentrični, študiji 1./2. faze z več skupinami: študiji LINKER-MM1. V študijo so bili vključeni bolniki, ki so predhodno prejeli vsaj 3 terapije, vključno z zaviralcem proteasoma (PI), imunomodulatornim zdravilom (IMiD) in protitelesom proti antigenu CD38.

Iz študije so bili izključeni bolniki z znanimi možganskimi lezijami diseminiranega plazmocitoma ali prizadetostjo možganskih ovojnic, anamnezo nevrodegenerativne bolezni, motnjo gibanja zaradi prizadetosti osrednjega živčnega sistema, anamnezo napada v obdobju 12 mesecev pred vključitvijo v študijo, kakršno koli okužbo, zaradi katere je bila v obdobju 2 tednov po prvem odmerku študijskega zdravila potrebna hospitalizacija ali infuzijska terapija s zdravili proti okužbam, nenadzorovano okužbo z virusom HIV ali HBV, alogensko presaditvijo matičnih celic kadar koli v preteklosti, avtologno presaditvijo matičnih celic v obdobju 12 tednov pred začetkom študijskega zdravljenja, levkemijo plazemskih celic, primarno sistemsko amiloidozo lahke verige, Waldenstromovo makroglobulinemijo in sindromom POEMS ter bolniki z oceno ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group)  $\geq 2$ . Izključeni so bili bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni z bispecifičnimi protitelesi proti BCMA ter bispecifičnimi terapijami, ki vplivajo na celice T in celice BCMA CAR T. Bolniki so lahko prejeli konjugat zdravila s protitelesi proti BCMA.

Vsi bolniki v 1. in 2. fazi študije so v 1. tednu prejeli enkratni stopnjevani terapevtski odmerek 5 mg, v 2. tednu pa 25 mg zdravila LYNOZYFIC z i.v. infuzijo. Po stopnjevanju odmerjanja so bolniki v 1. fazi študije 200 mg zdravila LYNOZYFIC enkrat tedensko prejeli 14 tednov, v 2. fazi študije pa in 12 tednov. Bolniki so nato 200 mg zdravila prejeli vsak drugi teden. Po najmanj 24 tednih so bolniki v 2. fazi, ki so dosegli VGPR ali več, 200 mg zdravila LYNOZYFIC prejeli vsake 4 tedne. Bolniki so bili zdravljeni do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Bolniki v študiji so za zdravljenje CRS lahko prejeli tocilizumab in kortikosteroide.

Populacija za ugotavljanje učinkovitosti je vključevala 12 bolnikov iz 1. faze in 105 bolnikov iz 2. faze študije, ki so prejeli priporočeni odmerek zdravila LYNOZYFIC.

Mediana starost je bila 70 let (razpon: od 37 do 91 let), pri čemer je bilo 26 % bolnikov, starih 75 let ali več; 55 % je bilo moških in 45 % žensk; 71 % je bilo belcev, 17 % je bilo črncev ali Afroameričanov, 9 % pa Azijcev.

V skladu z mednarodnim sistemom za razvrščanje v stadije (ISS) je imelo ob vstopu v študijo 42 % bolnikov diseminirani plazmocitom stadija I, 35 % stadija II in 18 % stadija III. Pri 39 % bolnikov je bila prisotna citogenetika z visokim tveganjem (prisotnost del(17p), t(4;14) in t(14;16)). 16 % bolnikov je imelo ekstramedularne plazmocitome, 21 % pa paramedularne plazmocitome. Pri 20 % bolnikov je bil odstotek plazemskih celic kostnega mozga  $\geq 60$  %.

Mediano število predhodnih linij zdravljenja je bilo 5 (razpon: od 2 do 16); 97 % bolnikov je prejelo vsaj 3 predhodne linije zdravljenja. Pri 66 % bolnikov je bila predhodno izvedena presaditev matičnih celic. Vsi bolniki so se predhodno zdravili z zaviralcem proteasoma, imunomodulatornim zdravilom in monoklonskim protitelesom proti antigenu CD38. Refraktorna bolezen je bila pri 82 % bolnikov odporna na 3 razrede zdravil (zaviralec proteasoma, imunomodulatorno zdravilo in monoklonsko protitelo proti CD38). 9 % bolnikov je bilo predhodno zdravljenih s konjugatom zdravila s protitelesi proti BCMA. 85 % bolnikov se ni odzivalo na zadnjo linijo zdravljenja.

Učinkovitost je bila ocenjena na podlagi stopnje objektivnega odziva (ang. Objective Response Rate – ORR), ki jo je določil zaslepljen neodvisni odbor za pregled (ang. Independent Review Committee – IRC), merjena pa je bila z merili mednarodne delovne skupine za diseminirani plazmocitom (ang. International Myeloma Working Group – IMWG). Sekundarni opazovani dogodki so vključevali trajanje odziva (ang. Duration of Response – DOR) in stopnjo negativnega stanja minimalne preostale bolezni (ang. Minimal Residual Disease – MRD). Podatki so prikazani v preglednici 9. Mediano trajanje spremljanja od začetnega odmerka je bilo pri bolnikih, ki so se odzivali na zdravljenje, 16 mesecev (razpon: od 2,5 do 38 mesecev).

V 2. fazi študije je 97 % bolnikov, ki so se odzivali na zdravljenje, po najmanj 12 mesecih prešlo na režim odmerjanja na 4 tedne.

Mediani čas do popolnega odziva (ang. Complete Response – CR) ali boljšega odziva je bil 8 mesecev (razpon: od 2 do 14 mesecev).

## Preglednica 9: Rezultati učinkovitosti za študijo LINKER-MM1

| Opazovani dogodki učinkovitosti                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | LYNOZYFIC<br>N = 117  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>Stopnja objektivnega odziva (ORR) % (n)<br/>(95-% IZ)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 71 % (83)<br>(62, 79) |
| Popolni ali boljši odziv (CR), % (n)<br>(95-% IZ)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 50 % (58)<br>(40, 59) |
| Strog popolni odziv (sCR), % (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 44 % (52)             |
| Popolni odziv (CR), % (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 5 % (6)               |
| Zelo dober delni odziv (VGPR), % (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 14 % (16)             |
| Delni odziv (PR), % (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 8 % (9)               |
| <b>Trajanje odziva (DOR)<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | N = 83                |
| Mediana, meseci (95-% IZ)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 29 (19, NE)           |
| <b>Čas do prvega odziva (meseci)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | N = 83                |
| Mediana, meseci (razpon)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0,95 (0,5; 6)         |
| <b>Stopnja negativnega stanja MRD pri bolnikih, ki so dosegli CR ali sCR, % (n) [N = 58]<sup>b</sup><br/>(95-% IZ)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 41 % (24)<br>(29; 55) |
| <sup>a</sup> Vrednost DOR je bila opredeljena kot čas od začetnega pojava dokumentiranega PR ali CR pa do takrat, ko je bolnik doživel dogodek (dokumentirano napredovanje bolezni ali smrt zaradi katerega koli vzroka, kar nastopi prej).<br><sup>b</sup> Negativno stanje MRD je bilo opredeljeno kot delež bolnikov s CR ali sCR, ki so imeli negativni test MRD. Negativno stanje MRD je bilo ocenjeno s testom sekvenciranja naslednje generacije (ClonoSEQ) na podlagi praga $10^{-5}$ ali s testom Euroflow na podlagi praga $10^{-5}$ .<br>IZ = interval zaupanja; MRD = minimalna preostala bolezen; NE = ni mogoče oceniti |                       |

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom LYNOZYFIC za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

### Pogojno dovoljenje

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika linvoseltamaba je bila opredeljena pri bolnikih s ponovljenim in neodzivnim diseminiranim plazmocitomom v razponu odmerkov od 1 mg do 800 mg po intravenski infuziji. Vrednosti  $C_{max}$ ,  $C_{trough}$  in  $AUC_{\tau}$  linvoseltamaba ob koncu režima odmerjanja enkrat na teden, vsak drugi teden in v stanju dinamičnega ravnovesja z režimom odmerjanja na vsake 4 tedne so za raven odmerka 200 mg predstavljeni v preglednici 10.

### **Preglednica 10: Geometrična sredina (CV %) parametrov izpostavljenosti priporočenega odmerka linvoseltamaba, ki temeljijo na modelu**

| Obdobje odmerjanja                                          | $C_{max}$ (mg/l) | $C_{trough}$ (mg/l) | $AUC_{\tau}^a$ (mg*dan/l) |
|-------------------------------------------------------------|------------------|---------------------|---------------------------|
| Konec prejemanja odmerka 200 mg enkrat tedensko (14. teden) | 124 (50,4)       | 61,8 (123)          | 592 (74,6)                |

| Obdobje odmerjanja                                           | C <sub>max</sub> (mg/l) | C <sub>trough</sub> (mg/l) | AUCτ <sup>a</sup> (mg*dan/l) |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Konec prejemanja odmerka 200 mg vsak drugi teden (24. teden) | 97,9 (52,7)             | 30,2 (213)                 | 727 (95,3)                   |
| Konec prejemanja odmerka 200 mg vsake 4 tedne (48. teden)    | 64,8 (45,1)             | 6,3 (362)                  | 574 (84,6)                   |
| <sup>a</sup> Vrednost AUCτ za določen interval odmerjanja.   |                         |                            |                              |

### Porazdelitev

Na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modela je ocenjena geometrična sredina (CV %) volumna porazdelitve linvoseltamaba v stanju dinamičnega ravnovesja (V<sub>ss</sub>) 7,05 l (33,6 %).

### Biotransformacija

Linvoseltamab naj bi se presnavljal v majhne peptide po katabolnih poteh.

### Izločanje

Izločanje linvoseltamaba poteka preko dveh vzporednih procesov: linearne, nesaturabilnega katabolnega procesa in nelinearne, saturabilne, s ciljem posredovane poti.

Na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modela je v preglednici 11 predstavljen čas do dosega spodnje meje določljivosti (LLOQ) (0,078 mg/l) po zadnjem odmerku 200 mg enkrat na teden, vsak drugi teden in vsake 4 tedne.

### **Preglednica 11: Izločanje priporočenega odmerka linvoseltamaba**

| Obdobje odmerjanja                                      | Čas, potreben za doseg LLOQ (0,078 mg/l) <sup>a</sup> (tedni) |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| 200 mg enkrat na teden                                  | 20,1 [5,86; 40,3]                                             |
| 200 mg vsak drugi teden                                 | 18,9 [5,43; 40,3]                                             |
| 200 mg vsake 4 tedne                                    | 15,6 [5,15; 36,4]                                             |
| <sup>a</sup> Vrednosti so mediane [5. in 95. percentil] |                                                               |

### Posebne populacije

Rezultati populacijskih farmakokinetičnih analiz ne kažejo klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti linvoseltamabu (kot so C<sub>trough</sub>, AUCτ) glede na starost (od 37 do 91 let; N = 282), spol ali raso [belci (N = 205), Azijci (N = 18) ali črnci (N = 44)].

#### *Okvara ledvic*

Formalnih študij linvoseltamaba pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli.

Rezultati populacijskih farmakokinetičnih analiz ne kažejo klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti linvoseltamabu med bolniki z normalnim delovanjem ledvic (N = 78; CrCL ≥ 90 ml/min) in z blago (N = 116; CrCL od ≥ 60 do < 90 ml/min), zmerno (N = 76; CrCL od ≥ 30 do < 60 ml/min) in hudo okvaro ledvic (N = 11; CrCL od ≥ 15 do < 30 ml/min).

#### *Okvara jeter*

Formalnih študij linvoseltamaba pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli.

Rezultati populacijskih farmakokinetičnih analiz ne kažejo klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti linvoseltamabu med bolniki z normalnim delovanjem jeter (N = 255) in blago okvaro jeter (N = 27; celokupni bilirubin > ULN do 1,5 × ULN ali AST > ULN). Učinki zmerne (celokupni

bilirubin > 1,5 do 3 × ULN, katera koli vrednost AST) in hude (celokupni bilirubin > 3 do 10 × ULN, katera koli vrednost AST) okvare jeter na farmakokinetiko linvoseltamaba niso znani.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Študij kancerogenega potenciala ali genotoksičnosti z linvoseltamabom niso izvedli.

Prav tako ni bilo izvedenih posebnih študij za oceno možnih učinkov linvoseltamaba na plodnost.

Študij škodljivega vpliva linvoseltamaba na razvoj pri živalih niso izvedli. Znano je, da človeški IgG prehaja skozi placento, zato ima linvoseltamab potencial, da se z matere prenese na razvijajoči se plod. Na podlagi mehanizma delovanja lahko linvoseltamab povzroči fetalno limfocitopenijo celic B in plazemskih celic, ki je lahko škodljiva za plod, in prehodni CRS, ki je lahko škodljiv za vzdrževanje nosečnosti.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

histidin  
histidinijev hidroklorid monohidrat  
saharoza  
polisorbat 80  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Neodprta viala

30 mesecev

Raztopina za infundiranje

Pripravljeno raztopino je treba takoj uporabiti. Za razredčeno raztopino za infundiranje je bila dokazana kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo, kot sledi:

- Do 8 ur pri sobni temperaturi (20–25 °C) od priprave do začetka infundiranja.
- Do 48 ur v hladilniku pri temperaturi 2–8 °C od priprave do začetka infundiranja.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ga ne uporabite takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika, pri čemer čas shranjevanja pri temperaturi 2–8 °C običajno ne bi smel biti daljši od 24 ur, razen če je bilo razredčenje izvedeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Med shranjevanjem infuzijsko raztopino zaščitite pred svetlobo.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku pri temperaturi 2–8 °C.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

### 5 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2,5 ml koncentrata v 5-mililitrski prozorni stekleni viali tipa 1 s sivim klorobutilnim zamaškom s prevleko in 20-milimetrskim aluminijastim zatesnjenim pokrovčkom z belo snemljivo zaporko.

Pakiranje z eno vialo.

### 200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

10 ml koncentrata v 20-mililitrski prozorni stekleni viali tipa 1 s sivim klorobutilnim zamaškom s prevleko in 20-milimetrskim aluminijastim zatesnjenim pokrovčkom z modro snemljivo zaporko.

Pakiranje z eno vialo.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

### Navodila za redčenje

Za pripravo zdravila LYNOZYFIC uporabite aseptično tehniko. Ena viala je namenjena samo za enkratni odmerek. Zavrzite neuporabljen del zdravila, ki ostane v viali.

Viale ne stresajte.

Pred uporabo zdravilo preglejte glede vsebnosti delcev in spremembe barve. Zdravilo LYNOZYFIC je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena tekočina, praktično brez vidnih delcev. Vialo zavrzite, če je raztopina spremenjene barve, motna ali vsebuje delce.

Iz viale z zdravilom LYNOZYFIC na podlagi preglednice 12 izvlecite želeni odmerek in ga prenesite v intravensko infuzijsko vrečko z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Zdravilo LYNOZYFIC je združljivo z infuzijskimi vrečkami iz polivinilklorida (PVC) brez dietilheksilftalata (ne-DEHP), poliolefina (PO) ali etilvinilacetata (EVA). Razredčeno raztopino premešajte z nežnim obračanjem. Raztopine ne stresajte.

### **Preglednica 12: Volumni zdravila LYNOZYFIC, ki se dodajo infuzijski vrečki**

| Odmerek zdravila LYNOZYFIC (mg)                                                                   | Količina zdravila LYNOZYFIC na vialo (mg) | Koncentracija vial (mg/ml) | Število potrebnih vial | Skupni volumen zdravila LYNOZYFIC za pripravo odmerka (ml) | Injekcija natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), volumen infuzijske vrečke USP (PVC ali PO) (ml) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5                                                                                                 | 5                                         | 2                          | 1                      | 2,5                                                        | 50 ali 100                                                                                     |
| 25                                                                                                | 5                                         | 2                          | 5                      | 12,5                                                       | 50 ali 100                                                                                     |
| 200                                                                                               | 200                                       | 20                         | 1                      | 10                                                         | 50 ali 100                                                                                     |
| Odmerek, prilagojen zaradi neželenega učinka <sup>a</sup>                                         |                                           |                            |                        |                                                            |                                                                                                |
| 2,5                                                                                               | 5                                         | 2                          | 1                      | 1,25                                                       | 50                                                                                             |
| <sup>a</sup> Za navodila o tem, kdaj uporabiti prilagojeni odmerek, glejte preglednice 3, 4 in 5. |                                           |                            |                        |                                                            |                                                                                                |

Za pogoje shranjevanja infuzijske raztopine glejte poglavje 6.3.

Po razredčitvi zdravila LYNOZYFIC v skladu z navodili ga uporabite na naslednji način:

- Pripravljeno intravensko infuzijsko vrečko, ki vsebuje končno raztopino zdravila LYNOZYFIC, povežite z intravensko linijo iz PVC-ja, s polietilenom (PE) prevlečenega PVC-ja ali poliuretana (PU). Priporočljivo je uporabiti 0,2-mikronski do 5-mikronski polietersulfonski (PES) filter.
- Intravensko linijo do konca napolnite z zdravilom LYNOZYFIC.
- Zdravila LYNOZYFIC ne mešajte z drugimi zdravili in po isti intravenski liniji sočasno ne dajajte drugih zdravil.
- Po končanem infundiranju zdravila LYNOZYFIC izperite infuzijsko linijo z ustrežno količino sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, da zagotovite porabo celotne vsebine infuzijske vrečke.
- Skupni čas infundiranja mora vključevati izpiranje infuzijske linije.

#### Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 23. aprila 2025

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN  
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET  
Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN  
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO  
PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z  
ZDRAVILOM**

## **A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.  
81 Columbia Turnpike  
Rensselaer, NY 12144  
Združene države Amerike

### Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Regeneron Ireland Designated Activity Company  
Raheen Business Park Ballycummin  
Limerick  
Irska

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da imajo v vsaki državi članici, v kateri se zdravilo LYNOZYFIC trži, vsi bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo uporabljali zdravilo LYNOZYFIC, dostop do/prejmejo kartico za bolnika, ki vsebuje informacije za bolnika o tveganjih sindroma sproščanja citokinov (CRS) in sindroma nevrotoksičnosti, povezane z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS). Kartica za bolnika vključuje tudi opozorilo za zdravstvene delavce, ki zdravijo bolnika, da bolnik prejema zdravilo LYNOZYFIC, ki lahko povzroči CRS ali ICANS.

Kartica za bolnika bo vsebovala naslednja ključna sporočila:

- opis ključnih znakov in simptomov CRS in ICANS;
- v katerih primerih je treba nujno poiskati zdravniško pomoč ali obiskati urgenco, če se pojavijo znaki in simptomi CRS ali ICANS;
- opomnik, da je treba pri prvem stopnjevanem terapevtskem odmerku zdravila LYNOZYFIC vsem bolnikom naročiti, naj po koncu infuzije 24 ur ostanejo v neposredni bližini kvalificiranega centra za zdravljenje v spremstvu skrbnika;
- opomnik, da lečeči zdravnik pri drugem stopnjevanem terapevtskem odmerku zdravila LYNOZYFIC ali katerem koli naslednjem odmerku bolnika obvesti, če meni, da mora bolnik po koncu infuzije 24 ur ostati v neposredni bližini kvalificiranega centra za zdravljenje v spremstvu skrbnika;
- kontaktni podatki zdravnika, ki predpiše zdravilo.

## **E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

| <b>Opis</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Do datuma</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Za nadaljnjo opredelitev trajanja odziva in dolgoročne varnosti pri preiskovancih z diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli vsaj 3 predhodne terapije, vključno z zaviralcem proteasoma, imunomodulatornim zdravilom in protitelesom proti antigenu CD38, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končno poročilo o študiji R5458-ONC-1826, ki je odprta študija 1./2. faze, prva pri ljudeh, ki preučuje monoterapijo z linvoseltamabom pri udeležencih z RRMM.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Januar 2027      |
| Za potrditev učinkovitosti in varnosti linvoseltamaba, navedenega kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim in neodzivnim diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli vsaj 3 predhodne terapije, vključno z zaviralcem proteasoma, imunomodulatornim zdravilom in monoklonskim protitelesom proti CD38, in pri katerih je bolezen napredovala ob zadnji terapiji; imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora predložiti rezultate študije R5458-ONC-2245, ki je odprta, randomizirana, aktivno nadzorovana študija 3. faze, namenjena oceni učinkovitosti in varnosti monoterapije z linvoseltamabom v primerjavi z elotuzumabom, pomalidomidom in deksametazonom (EPd) pri udeležencih z RRMM, ki so prejeli 1 do 4 predhodne linije zdravljenja, vključno z zaviralcem proteasoma in lenalidomidom. | Junij 2027       |

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

LYNOZYFIC 5 mg koncentrat za raztopino za infundiranje  
linvoseltamab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 5 mg linvoseltamaba v 2,5 ml v koncentraciji 2 mg/ml.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**Pomožne snovi:** histidin, histidinijev hidroklorid monohidrat, saharoza, polisorbat 80, voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za raztopino za infundiranje  
5 mg/2,5 ml  
1 viala

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

samo za enkratni odmerek  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
za intravensko infundiranje po redčenju  
Viale ne stresajte.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/25/1917/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA NA VIALI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

LYNOZYFIC 5 mg koncentrat za raztopino za infundiranje  
linvoseltamab  
i.v. po redčenju

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

5 mg/2,5 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

LYNOZYFIC 200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje  
linvoseltamab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 200 mg linvoseltamaba v 10 ml v koncentraciji 20 mg/ml.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**Pomožne snovi:** histidin, histidinijev hidroklorid monohidrat, saharoza, polisorbat 80, voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za raztopino za infundiranje  
200 mg/10 ml  
1 viala

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

samo za enkratni odmerek  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
za intravensko infundiranje po redčenju  
Viale ne stresajte.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/25/1917/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA NA VIALI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

LYNOZYFIC 200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje  
linvoseltamab  
i.v. po redčenju

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

200 mg/10 ml

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### LYNOZYFIC 5 mg koncentrat za raztopino za infundiranje LYNOZYFIC 200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje linvoseltamab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

**Pred začetkom prejemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo LYNOZYFIC in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo LYNOZYFIC
3. Kako se daje zdravilo LYNOZYFIC
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila LYNOZYFIC
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo LYNOZYFIC in za kaj ga uporabljamo

LYNOZYFIC je zdravilo proti raku, ki vsebuje učinkovino linvoseltamab.

Linvoseltamab se pri odraslih uporablja za zdravljenje vrste raka kostnega mozga, imenovanega „diseminirani plazmocitom“. Linvoseltamab se uporablja samostojno pri bolnikih, ki so prejeli vsaj tri predhodna zdravljenja raka, vključno z imunomodulatorjem, zaviralcem proteasoma in protitelesom proti antigenu CD38, in pri katerih se je rak poslabšal od zadnjega zdravljenja.

Učinkovina v zdravilu LYNOZYFIC, linvoseltamab, je bispecifično monoklonsko protitelo. To je vrsta beljakovine, zasnovana tako, da prepozna in se veže na dve določeni ciljni snovi v telesu: antigen zorenja celic B (BCMA) na površini rakavih celic diseminiranega plazmocitoma in CD3 na površini celic T (celic v imunskem sistemu). Z vezavo na te ciljne beljakovine linvoseltamab združi rakave celice in celice T. S tem aktivira celice T, ki nato uničijo rakave celice diseminiranega plazmocitoma.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo LYNOZYFIC

**Ne uporabljajte zdravila LYNOZYFIC:**

- če ste alergični na linvoseltamab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če niste prepričani, ali ste alergični, se pred uporabo zdravila LYNOZYFIC posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

## **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Preden boste dobili zdravilo LYNOZYFIC, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če:

- ste imeli v zadnjih 12 mesecih epileptični napad, saj lahko zdravilo LYNOZYFIC povzroči nevrološke stranske učinke.

## **Preiskave in pregledi**

### **Preden boste dobili zdravilo LYNOZYFIC:**

- Zdravnik bo opravil preiskavo vaše krvi glede morebitnih znakov okužbe. Če imate kakršno koli okužbo, boste pred začetkom uporabe zdravila LYNOZYFIC prejeli ustrezno zdravljenje za to okužbo.
- Zdravnik bo preveril, ali ste noseči in ali dojite (glejte podpoglavje »Nosečnost in dojenje« v poglavju 2).

### **Med zdravljenjem z zdravilom LYNOZYFIC**

vas bo zdravnik spremljal glede pojava neželenih učinkov. Zdravnik bo redno preverjal vašo krvno sliko, saj se lahko število krvnih celic in drugih krvnih komponent zmanjša.

### **Bodite pozorni na resne neželene učinke**

- Zdravljenje z zdravilom LYNOZYFIC lahko povzroči sindrom sproščanja citokinov (CRS). CRS je imunska reakcija, ki je lahko resna ali življenje ogrožajoča. Takoj poiščite zdravniško pomoč, če se pri vas pojavijo simptomi CRS, vključno z zvišano telesno temperaturo, mraženjem, oteženim dihanjem, hitrim srčnim utripom ali občutkom omotice ali vrtoglavice.
- Zdravljenje z zdravilom LYNOZYFIC lahko povzroči resno imunsko reakcijo, imenovano sindrom nevrotoksičnosti, povezan z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS). Takoj poiščite zdravniško pomoč, če se pri vas pojavijo simptomi ICANS, vključno s težavami pri govoru, pisanju ali razumevanju, zmedenostjo, zmanjšano pozornostjo ali slabšim zavedanjem, dezorientacijo ali epileptičnimi napadi.

Zaradi možnosti razvoja ICANS med jemanjem zdravila LYNOZYFIC 24 ur po prejemu prvega in drugega odmerka zdravila LYNOZYFIC ne smete voziti ali upravljati težkih strojev oz. če imate med jemanjem zdravila LYNOZYFIC kakršne koli simptome, kot so utrujenost, omotica ali zmedenost.

- Zdravljenje z zdravilom LYNOZYFIC lahko povzroči resne, življenje ogrožajoče ali smrtne okužbe, vključno z redko, a resno okužbo možganov, imenovano progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML). Takoj poiščite zdravniško pomoč, če se pri vas pojavijo simptomi okužbe, vključno z zvišano telesno temperaturo, mraženjem, drgetanjem, utrujenostjo, kašljem, oteženim dihanjem, hitrim dihanjem, hitrim srčnim utripom, okornostjo, šibkostjo, težavami pri hoji, spremembami vida, izgubo spomina ali težavami pri govoru ali razmišljanju.
- Zdravljenje z zdravilom LYNOZYFIC lahko povzroči hipogamaglobulinemijo, bolezen, pri kateri telo ne proizvaja dovolj imunoglobulinov (imenovanih tudi protitelesa), ki so pomembni za boj proti okužbam.
- Zdravljenje z zdravilom LYNOZYFIC lahko povzroči nevtropenijo (nizko raven nevtrofilcev, vrste belih krvnih celic), kar lahko poveča tveganje za okužbe, in febrilno nevtropenijo (nizko raven nevtrofilcev z zvišano telesno temperaturo).

Če med zdravljenjem z zdravilom LYNOZYFIC opazite katerega koli od zgoraj navedenih neželenih učinkov, o tem takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro – za več informacij glejte „Resni neželeni učinki“ v poglavju 4. Prejeli boste tudi kartico za bolnika, ki vključuje informacije o stranskih učinkih CRS in ICANS, ki se lahko pojavijo pri jemanju zdravila LYNOZYFIC, in o tem, kako jih

prepoznati. Kartico za bolnika morate imeti vedno pri sebi in jo pokazati vsem zdravstvenim delavcem, ki vas zdravijo.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravila LYNOZYFIC ne dajajte otrokom ali mladostnikom, mlajšim od 18 let. Zdravilo LYNOZYFIC v tej starostni skupini namreč ni bilo raziskano.

### **Druga zdravila in zdravilo LYNOZYFIC**

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila, ki so na voljo brez recepta, in zdravila rastlinskega izvora.

Če ste se pred kratkim cepili ali se nameravate cepiti, se pred uporabo zdravila LYNOZYFIC pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Živa cepiva lahko prejmete več kot štiri tedne pred prvim odmerkom zdravila LYNOZYFIC in v mesecih po prenehanju zdravljenja z zdravilom LYNOZYFIC. Vaš zdravnik bo preveril, ali lahko po prenehanju zdravljenja prejmete živo cepivo.

### **Nosečnost in dojenje**

Ni znano, ali zdravilo LYNOZYFIC škoduje nerojenemu otroku in ali prehaja v materino mleko. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se pred uporabo zdravila LYNOZYFIC posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Vaš zdravnik lahko, preden vam da zdravilo LYNOZYFIC, opravi tudi test nosečnosti.

### Kontracepcija

Če bi lahko zanosili, morate med zdravljenjem in vsaj 5 mesecev po koncu zdravljenja z zdravilom LYNOZYFIC uporabljati učinkovito kontracepcijo.

### Nosečnost

Uporaba zdravila LYNOZYFIC med nosečnostjo in pri ženskah, ki lahko zanosijo in ne uporabljajo kontracepcije, ni priporočena. To zdravilo lahko škoduje nerojenemu otroku, če se uporablja med nosečnostjo.

Če med zdravljenjem s tem zdravilom zanosite, o tem takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

### Dojenje

Med zdravljenjem in vsaj 5 mesecev po zadnjem odmerku zdravila LYNOZYFIC ne smete dojiti, saj ni znano, ali zdravilo LYNOZYFIC prehaja v materino mleko in ali lahko vpliva na otroka.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo LYNOZYFIC ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ne vozite, ne uporabljajte orodij, ne upravljajte težkih strojev in ne počnite stvari, ki bi bile lahko za vas nevarne:

- 24 ur po prvem in drugem odmerku zdravila LYNOZYFIC ali
- če kadar koli med zdravljenjem z zdravilom LYNOZYFIC opazite nove simptome, kot sta omotica ali zmedenost (glejte podpoglavje "Možni neželeni učinki" v poglavju 2), ali
- če vam tovrstne dejavnosti prepove zdravnik.

### **Zdravilo LYNOZYFIC vsebuje polisorbata 80**

LYNOZYFIC 5 mg: viala linvoseltamaba vsebuje 2,5 mg polisorbata 80 v eni 2,5-ml viali, kar ustreza 1 mg/ml.

LYNOZYFIC 200 mg: viala linvoseltamaba vsebuje 10 mg polisorbata 80 v eni 10-ml viali, kar ustreza 1 mg/ml.

Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Če imate kakršno koli znano alergijo, obvestite zdravnika.

### **3. Kako se daje zdravilo LYNOZYFIC**

Zdravilo LYNOZYFIC boste prejeli pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem diseminiranega plazmocitoma. Upoštevajte režim zdravljenja, ki vam ga je pojasnil zdravnik. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

#### **Kdaj se daje zdravilo LYNOZYFIC**

To zdravilo se najprej daje v manjših odmerkih, ki se imenujejo stopnjevani terapevtski odmerki, ki jim sledijo polni terapevtski odmerki.:

- Na 1. dan 1. tedna boste prejeli 1. stopnjevani terapevtski odmerek 5 mg.
- Na 1. dan 2. tedna boste prejeli 2. stopnjevani terapevtski odmerek 25 mg.
- Na 1. dan 3. tedna boste prejeli 1. polni terapevtski odmerek 200 mg.

Nato boste prejeli polne terapevtske odmerke 200 mg:

- enkrat na teden, skupaj 10 odmerkov (od 4. do 13. tedna)
- in nato vsak drugi teden (od 14. do 24. tedna)

Če boste po vsaj 17 terapevtskih odmerkih še naprej imeli koristi od zdravila LYNOZYFIC, se lahko zdravnik odloči, da boste nadaljevali s prejetjem polnih terapevtskih odmerkov:

- vsaka 2 tedna ali
- vsake 4 tedne (če bo vaš odziv na zdravljenje zelo dober)

Zdravnik lahko zdravljenje nadaljuje, dokler se odzivaste na zdravilo LYNOZYFIC ali dokler neželeni učinki niso prehudi. Če se bodo pri vas pojavili določeni neželeni učinki, vam bo lahko zdravnik spremenil odmerek ali čas prejemanja zdravila LYNOZYFIC.

#### **Način dajanja zdravila LYNOZYFIC in spremljanje**

Zdravilo LYNOZYFIC se daje v veno z intravensko infuzijo. Zdravnik bo čas infundiranja prilagodil glede na vaš odziv na zdravljenje.

- 1. stopnjevani terapevtski odmerek, 2. stopnjevani terapevtski odmerek in 1. polni terapevtski odmerek boste prejeli v 4 urah.
- Med in 24 ur po prvi infuziji vas bodo spremljali glede morebitnih neželenih učinkov.
  - Med temi so znaki ali simptomi CRS, reakcij, povezanih z infuzijo (IRR), ali ICANS (glejte podpoglavje »Bodite pozorni na resne neželene učinke« v poglavju 2).
- Če ste imeli po prvem odmerku CRS, ICANS ali druge zmerne ali hude neželene učinke, vas bodo spremljali 24 ur po drugem odmerku.
- Upoštevajte, da boste morali med 24-urnim obdobjem spremljanja ostati blizu kraja, kjer boste prejeli zdravljenje, spremljati pa vas bo moral skrbnik.
- Če po stopnjevanih terapevtskih odmerkih in 1. polnem terapevtskem odmerku ne boste imeli nobenih neželenih učinkov, vam bo zdravnik lahko naslednjo infuzijo dal v 1 uri. Če boste odmerek prenesli, vam bo lahko zdravnik druge infuzije dal v 30 minutah.

#### **Druga zdravila, ki se dajo pred zdravljenjem z zdravilom LYNOZYFIC**

Pred vsakim od prvih štirih odmerkov zdravila LYNOZYFIC boste prejeli druga zdravila. Ta bodo pomagala zmanjšati možnost pojava neželenih učinkov, kot so sindrom sproščanja citokinov in reakcije, povezane z infuzijo. Med temi zdravili so lahko zdravila, ki zmanjšajo tveganje za:

- alergijske reakcije (antihistaminiki),
- vnetja (kortikosteroidi),
- zvišano telesno temperaturo (paracetamol).

Ta zdravila boste glede na morebitne neželene učinke lahko prejeli tudi ob kasnejših odmerkih zdravila LYNOZYFIC.

Za zmanjšanje možnosti okužbe in/ali glede na morebitne neželene učinke ali vašo zdravstveno anamnezo boste verjetno prejeli tudi še dodatna zdravila.

#### **Če so vam dali večji odmerek zdravila LYNOZYFIC, kot bi smeli**

Ker boste to zdravilo prejeli od zdravnika ali medicinske sestre, je malo verjetno, da boste prejeli prevelik odmerek. Če pa ste vseeno prejeli preveč zdravila (prevelik odmerek), vas bo zdravnik spremljal glede pojava neželenih učinkov.

#### **Če ste pozabili na termin za prejem odmerka zdravila LYNOZYFIC**

Zelo pomembno je, da se udeležite vseh načrtovanih terminov. Če izpustite/zamudite termin, se čim prej dogovorite za naslednjega.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

#### **Če ste prenehali prejemati zdravilo LYNOZYFIC**

Zdravljenja z zdravilom LYNOZYFIC ne smete prekiniti, razen če ste se o tem pogovorili s svojim zdravnikom. Prekinitev zdravljenja lahko namreč poslabša vašo bolezen.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Resni neželeni učinki**

Takoj poiščite zdravniško pomoč, če se pojavi kateri od naslednjih resnih neželenih učinkov, ki so lahko hudi, v redkih primerih, ko niso pravilno in pravočasno zdravljeni, pa so lahko tudi življenje ogrožajoči.

### **Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)**

- sindrom sproščanja citokinov (CRS), ki lahko vključuje zvišano telesno temperaturo, omotico ali vrtoglavico, mrazenje, težko dihanje ali hiter srčni utrip;
- okužba pljuč (pljučnica) s simptomi, kot so kašelj, zvišana telesna temperatura, težko dihanje ali bolečine v prsih;
- okužba s COVID-19 s simptomi, kot so zvišana telesna temperatura, mrazenje, kašelj, težko dihanje, boleče žrelo, utrujenost ali nova izguba okusa ali vonja;
- okužba sečil s simptomi, kot so zvišana telesna temperatura, mrazenje, bolečina ali pekoč občutek pri uriniranju, povečana potreba po uriniranju ali bolečine v hrbtu;
- nizke ravni protiteles, imenovanih imunoglobulini (hipogammaglobulinemija) v krvi, zaradi česar so okužbe bolj verjetne;
- nizke ravni določene vrste belih krvnih celic (nevtropenija), ki lahko povečajo tveganje za okužbe in ki so razvidne iz krvnih preiskav.

### **Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)**

- reakcije, povezane z infuzijo (IRR), ki lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, omotico ali vrtoglavico, mrazenje, težko dihanje ali hiter srčni utrip;
- znaki resne imunske reakcije, imenovane „sindrom nevrotoksičnosti, povezane z imunskimi efektorskimi celicami“ (ICANS), ki se kaže z naslednjimi znaki:
  - težave pri govoru, pisanju ali razumevanju;
  - občutek zmedenosti ali zmanjšane pozornosti ali zavedanja;
  - občutek dezorientiranosti;
  - epileptični napadi.
- nizko število določene vrste belih krvnih celic z zvišano telesno temperaturo (febrilna nevtropenija);

- huda okužba celega telesa (sepsa);
- okužba s CMV (povzroči lahko resne okužbe krvi in tkiv).

#### **Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)**

- progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML). Simptomi PML lahko vključujejo okornost, šibkost, težave pri hoji, spremembe vida, izgubo spomina ali težave pri govoru ali razmišljanju.

Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od zgoraj navedenih resnih neželenih učinkov.

#### **Drugi neželeni učinki**

Spodaj so navedeni drugi neželeni učinki. Če opazite katerega koli izmed teh neželenih učinkov, obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

#### **Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)**

- okužba nosu, sinusov ali žrela (okužba zgornjih dihal);
- nizke ravni krvnih ploščic (trombocitopenija), zaradi katerih se poveča verjetnost podplutb ali krvavitev;
- nizke ravni rdečih krvnih celic (anemija);
- majhno število belih krvnih celic (limfopenija);
- zmanjšan apetit;
- zvišane ravni sečne kisline v krvi;
- nizke ravni fosfata (hipofosfatemija);
- težave s spanjem (nespečnost);
- spremembe delovanja možganov (encefalopatija);
- bolečine v mišicah;
- bolečina;
- šibkost mišic ali spremembe v gibanju mišic;
- glavobol;
- visok krvni tlak (hipertenzija);
- kašelj;
- zasoplost (dispneja);
- zamašen nos;
- driska;
- zaprtost;
- slabost (navzea);
- bruhanje;
- izpuščaj;
- otekanje rok, gležnjev ali nog (edem);
- zvišana telesna temperatura;
- izčrpanost (utrujenost);
- mraženje;
- zvišane ravni kreatinina v krvi;
- zmanjšanje telesne mase.

#### **Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)**

- zvišana raven jetrnih encimov transaminaz v krvi.

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila LYNOZYFIC

Zdravilo LYNOZYFIC bo vaš zdravnik hranil v bolnišnici ali na kliniki.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

### Neodprta viala

- Shranjujte v hladilniku (2–8 °C).
- Ne zamrzujte.
- Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### Raztopina za infundiranje

Pripravljeno raztopino jo treba dati takoj. Za razredčeno raztopino za infundiranje je bila dokazana kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo, kot sledi:

- Do 8 ur pri sobni temperaturi (20–25 °C) od priprave do začetka infundiranja.
- Do 48 ur v hladilniku pri temperaturi 2–8 °C od priprave do začetka infundiranja.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ga ne uporabite takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika, pri čemer čas shranjevanja pri temperaturi 2–8 °C običajno ne bi smel biti daljši od 24 ur, razen če je bilo razredčenje izvedeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Med shranjevanjem raztopino za infundiranje zaščitite pred svetlobo.

Zdravnik bo ustrezno odstranil vsa nepotrebna zdravila. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Učinkovina je linvoseltamab.

- Ena viala vsebuje 5 mg linvoseltamaba v 2,5 ml (2 mg/ml).
- Ena viala vsebuje 200 mg linvoseltamaba v 10 ml (20 mg/ml).

Druge sestavine zdravila so histidin, histidinijev hidroklorid monohidrat, saharoza, polisorbit 80 in voda za injekcije (glejte podpoglavje »Zdravilo LYNOZYFIC vsebuje polisorbit 80« v poglavju 2).

### **Izgled zdravila LYNOZYFIC in vsebina pakiranja**

LYNOZYFIC koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena tekočina, praktično brez delcev, ki je na voljo v stekleni viali.

Zdravilo LYNOZYFIC je na voljo v dveh jakostih (5 mg in 200 mg). Eno pakiranje zdravila LYNOZYFIC vsebuje eno vialo.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Proizvajalec**

Regeneron Ireland DAC

Raheen Business Park Ballycummin  
Limerick  
Irska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

Regeneron Ireland DAC  
Tél/Tel: 0800 89383

**България**

Regeneron Ireland DAC  
Тел.: 008002100419

**Česká republika**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 800 050 148

**Danmark**

Regeneron Ireland DAC  
Tlf: 80 20 03 57

**Deutschland**

Regeneron GmbH  
Tel.: 0800 330 4267

**Eesti**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 800 004 4845

**Ελλάδα**

Regeneron Ireland DAC  
Τηλ: 00800 44146336

**España**

Regeneron Spain S.L.U.  
Tel: 900031311

**France**

Regeneron France SAS  
Tél: 080 554 3951

**Hrvatska**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 0800 787 074

**Ireland**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 1800800920

**Ísland**

Regeneron Ireland DAC

**Lietuva**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 8 800 33598

**Luxembourg/Luxemburg**

Regeneron Ireland DAC  
Tél/Tel: 8007-9000

**Magyarország**

Regeneron Ireland DAC  
Tel.: 06-809-93029

**Malta**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 80065169

**Nederland**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 0800 020 0943

**Norge**

Regeneron Ireland DAC  
Tlf: 8003 15 33

**Österreich**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 01206094094

**Polska**

Regeneron Ireland DAC  
Tel.: 800 080 691

**Portugal**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 800783394

**România**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 0800 400670

**Slovenija**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 0800 83155

**Slovenská republika**

Regeneron Ireland DAC

Sími: 800 4431

Tel: 0800 123 255

**Italia**

Regeneron Italy S.r.l.  
Tel: 800180052

**Suomi/Finland**

Regeneron Ireland DAC  
Puh/Tel: 0800 772223

**Κύπρος**

Regeneron Ireland DAC  
Τηλ: 800 925 47

**Sverige**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 0201 604786

**Latvija**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 8000 5874

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:  
Upoštevati je treba postopke za pravilno ravnanje z zdravili proti raku in njihovo odstranjevanje.

Navodila za redčenje

Za pripravo zdravila LYNOZYFIC uporabite aseptično tehniko. Ena viala je namenjena samo za enkratni odmerek. Zavržite neuporabljen del zdravila, ki ostane v viali.

Viale ne stresajte.

Pred uporabo zdravilo preglejte glede vsebnosti delcev in spremembe barve. Zdravilo LYNOZYFIC je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena tekočina, ki je praktično brez vidnih delcev. Vialo zavržite, če je raztopina spremenjene barve, motna ali vsebuje delce.

Iz viala z zdravilom LYNOZYFIC na podlagi preglednice 1 izvlecite želeni odmerek in ga prenesite v intravensko infuzijsko vrečko z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Zdravilo LYNOZYFIC je združljivo z infuzijskimi vrečkami iz polivinilklorida (PVC) brez dietilheksilftalata (ne-DEHP), poliolefina (PO) ali etilvinilacetata (EVA). Razredčeno raztopino premešajte z nežnim obračanjem. Raztopine ne stresajte.

**Preglednica 1: Volumni zdravila LYNOZYFIC, ki se dodajo infuzijski vrečki**

| Odmerek zdravila LYNOZYFIC (mg)                                                                                                                                   | Količina zdravila LYNOZYFIC na vialo (mg) | Koncentracija viala (mg/ml) | Število potrebnih vial | Skupni volumen zdravila LYNOZYFIC za pripravo odmerka (ml) | Injekcija natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), volumen infuzijske vrečke USP (PVC ali PO) (ml) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5                                                                                                                                                                 | 5                                         | 2                           | 1                      | 2,5                                                        | 50 ali 100                                                                                     |
| 25                                                                                                                                                                | 5                                         | 2                           | 5                      | 12,5                                                       | 50 ali 100                                                                                     |
| 200                                                                                                                                                               | 200                                       | 20                          | 1                      | 10                                                         | 50 ali 100                                                                                     |
| Odmerek, prilagojen zaradi neželenega učinka <sup>a</sup>                                                                                                         |                                           |                             |                        |                                                            |                                                                                                |
| 2,5                                                                                                                                                               | 5                                         | 2                           | 1                      | 1,25                                                       | 50                                                                                             |
| <sup>a</sup> Za navodila o tem, kdaj uporabiti prilagojeni odmerek, glejte preglednico 3, preglednico 4 in preglednico 5 v povzetku glavnih značilnosti zdravila. |                                           |                             |                        |                                                            |                                                                                                |

Po razredčitvi zdravila LYNOZYFIC v skladu z navodili ga uporabite na naslednji način:

- Pripravljen intravensko infuzijsko vrečko, ki vsebuje končno raztopino zdravila LYNOZYFIC, povežite z intravensko linijo iz PVC-ja, s polietilenom (PE) prevlečenega PVC-ja ali poliuretana (PU). Priporočljivo je uporabiti 0,2-mikronski do 5-mikronski polietersulfonski (PES) filter.
- Intravensko linijo do konca napolnite z zdravilom LYNOZYFIC.
- Zdravila LYNOZYFIC ne mešajte z drugimi zdravili in po isti intravenski liniji sočasno ne dajajte drugih zdravil.
- Po končanem infundiranju zdravila LYNOZYFIC izperite infuzijsko linijo z ustrezno količino sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, da zagotovite porabo celotne vsebine infuzijske vrečke.
- Skupni čas infundiranja mora vključevati izpiranje infuzijske linije.

Pripravljen raztopino jo treba dati takoj. Za razredčeno raztopino za infundiranje je bila dokazana kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo, kot sledi:

- Do 8 ur pri sobni temperaturi (20–25 °C) od priprave do začetka infundiranja.
- Do 48 ur v hladilniku pri temperaturi 2–8 °C od priprave do začetka infundiranja.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ga ne uporabite takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika, pri čemer čas shranjevanja pri temperaturi 2–8 °C običajno ne bi smel biti daljši od 24 ur, razen če je bilo razredčenje izvedeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Med shranjevanjem infuzijsko raztopino zaščitite pred svetlobo.

#### Odstranjevanje

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.