

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

LYNOZYFIC 5 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
LYNOZYFIC 200 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

LYNOZYFIC 5 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 5 mg linvoseltamab i 2,5 ml med en koncentration på 2 mg/ml.

LYNOZYFIC 200 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 200 mg linvoseltamab i 10 ml med en koncentration på 20 mg/ml.

Livoseltamab är en rekombinant human immunglobulin (Ig)G4-baserad bispecifik antikropp som framställs med rekombinant DNA-teknik i suspensionskultur med äggstocksceller från kinesisk hamster (Chinese Hamster Ovary, CHO).

Hjälpämne med känd effekt

Injektionsflaskan med 5 mg linvoseltamab innehåller 2,5 mg polysorbat 80 per injektionsflaska på 2,5 ml motsvarande 1 mg/ml.

Injektionsflaskan med 200 mg linvoseltamab innehåller 10 mg polysorbat 80 per injektionsflaska på 10 ml motsvarande 1 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar till lätt opalescent, färglös till svagt gul vätska som är väsentligen fri från synliga partiklar, med ett pH på 6,0 samt en osmolalitet på cirka 358 mmol/l (2 mg/ml) och cirka 372 mmol/l (20 mg/ml).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

LYNOZYFIC är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst 3 tidigare behandlingar, inkluderande en proteasomhämmare, ett immunmodulerande medel och en anti-CD38 monoklonal antikropp, och som har uppvisat sjukdomsprogression under den senaste behandlingen.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av multipelt myelom.

LYNOZYFIC ska administreras av hälso- och sjukvårdspersonal med omedelbar tillgång till akututrustning och lämpligt medicinskt stöd för att, vid behov, kunna hantera svåra reaktioner såsom cytokinfrisättningssyndrom (Cytokine Release Syndrom, CRS), infusionsrelaterade reaktioner (IRR) eller immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS) (se avsnitt 4.4).

Innan behandlingen påbörjas ska fullständig blodstatus analyseras. Aktiv infektion ska uteslutas (se avsnitt 4.4). Hos fertila kvinnor ska även graviditet uteslutas (se avsnitt 4.6).

Dosering

Läkemedel för premedicinering

Läkemedel för premedicinering enligt tabell 1 ska administreras för att minska risken för CRS och/eller IRR (se avsnitten 4.4 och 4.8). Läkemedel för premedicinering ska administreras tills två fullständiga doser tolereras utan CRS och/eller IRR.

Tabell 1: Läkemedel för premedicinering

Dos	Läkemedel för premedicinering	Administrering i förhållande till LYNZYFIC-infusion
Upptrappningsdosering (inklusive dos 1 på 200 mg)	40 mg dexametason intravenöst	1-3 timmar före infusion
	Antihistamin (t.ex. difenhydramin 25 mg oralt eller intravenöst)	30-60 minuter före infusion
	Paracetamol (t.ex. 500-1 000 mg oralt)	30-60 minuter före infusion
Dos 2 på 200 mg	Dexametason	1-3 timmar före infusion
	40 mg dexametason intravenöst hos patienter som upplevde CRS och/eller IRR med tidigare infusion	
	10 mg dexametason intravenöst hos patienter som inte upplevde CRS och/eller IRR med tidigare infusion	
	Antihistamin (t.ex. difenhydramin 25 mg oralt eller intravenöst)	30-60 minuter före infusion
	Paracetamol (t.ex. 500-1 000 mg oralt)	30-60 minuter före infusion
Efterföljande doser på 200 mg	- Om patienten upplevt CRS och/eller IRR med föregående infusion, upprepa premedicinering enligt beskrivningen ovan för den andra dosen på 200 mg. - När dosen på 200 mg tolereras utan CRS och/eller IRR: - Om patienten fick 40 mg dexametason intravenöst med föregående infusion, trappa ner till 10 mg dexametason intravenöst och fortsätt med övriga läkemedel för premedicinering enligt beskrivningen ovan. - Om patienten fick 10 mg dexametason intravenöst med den föregående infusionen, avbryt alla läkemedel för premedicinering.	

Profylaktisk behandling

Profylaktisk behandling enligt klinikens lokala riktlinjer för *Pneumocystis jiroveci*-pneumoni (PJP) och herpes simplex- och zoster-virus rekommenderas för alla patienter. Profylaktiska antimikrobiella medel och antivirala medel, inklusive profylax mot infektion med cytomegalovirus (CMV), bör övervägas baserat på klinikens lokala riktlinjer (se avsnitt 4.4).

Rekommenderad dosering

Rekommenderade upptrappningsdoser, fullständig behandlingsdos och behandlingsfrekvens visas i tabell 2. Varje dos ska endast administreras om den föregående dosen tolererats. För doser som inte tolereras, se tabell 3, tabell 4 och tabell 5.

Alla patienter ska övervakas för tecken och symtom på potentiell CRS, IRR och ICANS under administrering och i 24 timmar efter avslutad infusion av den första upptrappningsdosen. Patienterna ska instrueras att, tillsammans med en anhörig/vårdare, hålla sig i närheten av behandlingskliniken i 24 timmar efter den första upptrappningsdosen (se avsnitt 4.4).

Patienter som har upplevt CRS, IRR, en neurologisk biverkning eller någon biverkning av grad ≥ 2 i samband med administrering av den första upptrappningsdosen, ska övervakas under administrering och i 24 timmar efter administrering av den andra upptrappningsdosen och instrueras att, tillsammans med en anhörig/vårdare hålla sig i närheten av behandlingskliniken i 24 timmar (se avsnitt 4.4).

Tabell 2: Rekommenderad dosering

Doseringsschema	Dag ^a	LYNOZYFIC-dos	
Schema för upptrappningsdosering	Vecka 1 Dag 1	Upptrappningsdos 1	5 mg
	Vecka 2 Dag 1	Upptrappningsdos 2	25 mg
	Vecka 3 Dag 1	Första fullständiga behandlingsdosen	200 mg
Schema för dosering varje vecka	Vecka 4 till vecka 13 för 10 behandlingsdoser	Fullständiga behandlingsdoser	200 mg
Schema för dosering varannan vecka	Vecka 14 och varannan vecka därefter	Fullständiga behandlingsdoser	200 mg
Patienter som har fått minst 17 doser på 200 mg och har bekräftad mycket god partiell respons (Very Good Partial Response, VGPR) eller bättre enligt kriterierna från internationella arbetsgruppen för myelom (International Myeloma Working Group, IMWG) vid eller efter vecka 24^b			
Schema för dosering var fjärde vecka	Vid eller efter vecka 24 och var fjärde vecka därefter	Behandlingsdoser	200 mg
^a Veckodoser ska ges med minst 5 dagars mellanrum. ^b Patienter som inte har uppnått VGPR eller bättre vid vecka 24 ska fortsätta att få LYNOZYFIC varannan vecka.			

Behandlingens varaktighet

Behandlingen ska fortsätta tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppträder.

Hantering av biverkningar

I tabell 3 beskrivs hanteringen av CRS. I tabell 4 beskrivs hanteringen av ICANS. I tabell 5 beskrivs hanteringen av övriga biverkningar.

Cytokinfri­­sättnings­­syndrom

Identifiera CRS baserat på klinisk presentation (se avsnitt 4.4). Utvärdera och behandla andra orsaker till feber, hypoxi och hypotension. Om CRS misstänks, avbryt LYNOZYFIC tills CRS har upphört. CRS ska hanteras i enlighet med rekommendationerna i tabell 3 och i enlighet med gällande riktlinjer. Stödjande behandling för CRS ska administreras, vilket kan innebära intensivvård vid svår eller livshotande CRS.

Tabell 3: Rekommendationer för hantering av cytokinfri­­sättnings­­syndrom

Grad ^a	Symtom	Rekommendationer
Grad 1	Feber $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$	• Avbryt behandlingen tills CRS har upphört. • Ge stödjande vård, vilket kan omfatta intensivvård. • Överväg anticytokinbehandling^c och/eller kortikosteroider^d. • Se tabell 6 vid återupptagande av behandling.
Grad 2	Feber $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ med: hypotoni som svarar på vätskor och inte kräver vasopressor, och/eller hypoxi som kräver syrgas ^e med lågt flöde via näsgrimma eller fritt flöde.	• Avbryt behandlingen tills CRS har upphört. • Ge stödjande vård, vilket kan omfatta intensivvård. • Om symtomen inte förbättras inom 4 timmar, administrera anticytokinbehandling^c. • Hos patienter med organtoxicitet, administrera kortikosteroider^d. • Se tabell 6 vid återupptagande av behandling.
Grad 3	Feber $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ med: hypotoni som kräver en vasopressor (med eller utan vasopressin), och/eller hypoxi som kräver syrgas ^e med högt flöde via näsgrimma, ansiktsmask, syrgasmask med reservoar eller venturimask.	• Avbryt behandlingen tills CRS har upphört. • Ge stödjande vård, vilket kan omfatta intensivvård, inklusive anticytokinbehandling^c och kortikosteroider^d. • Se tabell 6 vid återupptagande av behandling. • Sätt ut behandlingen permanent om CRS av grad 3 återkommer vid efterföljande infusioner.
Grad 4	Feber $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ med: hypotoni som kräver flera vasopressorer (exklusive vasopressin), och/eller hypoxi som kräver syre genom övertryck (t.ex. kontinuerligt positivt luftvägstryck (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP), bilevel positivt luftvägstryck (Bilevel Positive Airway Pressure, BiPAP), intubering och mekanisk ventilation).	• Sätt ut behandlingen permanent. • CRS ska hanteras enligt rekommendationerna för grad 3.
Övrigt	ASAT/ALAT > 5 x övre normalgräns (Upper Limit of Normal, ULN) förknippat med CRS grad 3 eller lägre.	• Avbryt behandlingen tills CRS upphör och ASAT/ALAT är < 3 x ULN om normalt vid baslinjen eller 1,5 till 3 x baslinjen om onormalt vid baslinjen.

Grad ^a	Symtom	Rekommendationer
		• Ge stödjande vård, vilket kan omfatta intensivvård och övervakning. • Se tabell 6 vid återupptagande av behandling.
^a	Baserat på Lees kriterier för gradering av CRS (Lee et al., 2019).	
^b	Tillskrivs CRS. Feber förekommer inte alltid samtidigt med hypotoni eller hypoxi eftersom feber kan maskeras av interventioner som steroider, antipyretika eller anticytokinbehandling.	
^c	8 mg/kg tocilizumab infunderat under 1 timme kan övervägas; får inte överstiga 800 mg.	
^d	T.ex. 20 mg dexametason per dag i uppdelade doser eller motsvarande.	
^e	Syrgas med lågt flöde definierat som syrgas levererad med < 6 l/minut; syrgas med högt flöde definierat som syrgas levererad med ≥ 6 l/minut.	

Immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS)

Rekommendationer för hantering av ICANS sammanfattas i tabell 4. Avbryt LYNOZYFIC vid det första tecknet på misstänkt ICANS, samt överväg att konsultera neurolog och andra specialister för vidare utvärdering och hantering. Uteslut andra orsaker till neurologiska symtom. Ge stödjande behandling, vilket kan omfatta intensivvård för svår eller livshotande ICANS.

Tabell 4: Rekommendationer för hantering av ICANS

Grad ^a	Symtom ^b	Rekommendationer
Alla grader	Se information per grad.	• Ge stödjande behandling, vilket kan omfatta intensivvård. Hantera enligt gällande riktlinjer. • Överväg icke-sederande läkemedel mot anfall som krampprofylax.
Grad 1	ICE ^c -poäng 7-9, eller sänkt medvetandegrad ^d : vaknar spontant.	• Avbryt behandlingen tills neurologiska symtom upphör eller återgår till baslinjen. • Se tabell 6 vid återupptagande av behandling.
Grad 2	ICE ^c -poäng 3-6, eller sänkt medvetandegrad ^d : vaknar vid tilltal.	• Avbryt behandlingen tills neurologiska symtom upphör eller återgår till baslinjen. • Administrera dexametason^e 10 mg intravenöst var sjätte timme. Fortsätt att använda dexametason tills återhämtning till grad 1 eller lägre och trappa sedan ned. • Se tabell 6 vid återupptagande av behandling.
Grad 3	ICE ^c -poäng 0-2, eller sänkt medvetandegrad ^d : vaknar endast vid beröringsstimuli, eller anfall, antingen: • kliniskt anfall, fokalt eller generaliserat, som går över snabbt, eller • icke-krampfall på elektroencefalogram (EEG) som går över med intervention,	• Avbryt behandlingen tills neurologiska symtom upphör eller återgår till baslinjen. • Överväg neurologisk utvärdering. • Administrera dexametason^e 10 mg intravenöst var sjätte timme. Fortsätt att använda dexametason tills återhämtning till grad 1 eller lägre och trappa sedan ned. • Se tabell 6 vid återupptagande av behandling. • Sätt ut behandlingen permanent vid återkommande ICANS av grad 3.

Grad ^a	Symtom ^b	Rekommendationer
	eller förhöjt intrakraniellt tryck: fokalt/lokalt ödem vid neurologisk bildundersökning.	
Grad 4	ICE^c-poäng 0, eller sänkt medvetandegrad^d: antingen: • patienten kan inte väckas eller kräver kraftiga eller upprepade beröringsstimuli för att väckas, eller • stupor eller koma, eller anfall, antingen: • livshotande långvarigt anfall (> 5 minuter), eller • upprepade kliniska eller elektriska anfall utan återgång till baslinjen däremellan, eller motoriska fynd: • djup fokal motorisk svaghet såsom hemipares eller parapares, eller förhöjt intrakraniellt tryck/cerebralt ödem, med tecken/symtom såsom: • diffust cerebralt ödem vid neurologisk bildundersökning, eller • decerebrering eller dekortikat kroppshållning, eller • pares i kranialnerv VI, eller • papillödem, eller • Cushings triad.	• Sätt ut behandlingen permanent. • Överväg neurologisk utvärdering. • Administrera dexametason^e 10 mg intravenöst var sjätte timme. Fortsätt att använda dexametason tills återhämtning till grad 1 eller lägre och trappa sedan ned.
^a	Baserat på gradering för ICANS från American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) 2019.	
^b	Hanteringen bestäms av den allvarligaste händelsen, som inte kan tillskrivas någon annan orsak.	
^c	Om patienten går att väcka och kan genomgå bedömning av immuneffektorcells-associerad encefalopati (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy, ICE), bedöm: Orienteringsförmåga (orienterad i tid "år, månad" och rum "stad, sjukhus" = 4 poäng); benämning (namnge tre föremål, t.ex. peka på klockan, pennan, knappen = 3 poäng); följer uppmaningar (t.ex. "håll upp två fingrar" eller "stäng ögonen och räck ut tungan" = 1 poäng); skrivförmåga (förmåga att skriva en standardmening = 1 poäng); och uppmärksamhet (räkna från 100 baklänges med tio åt gången = 1 poäng). Om patienten inte går att väcka och är oförmögen att utföra ICE-bedömning (grad 4 ICANS) = 0 poäng.	
^d	Kan inte tillskrivas någon annan orsak.	
^e	Alla hänvisningar till dexametasonadministrering gäller dexametason eller motsvarande.	

Andra biverkningar

Rekommendationer för hantering av andra biverkningar sammanfattas i tabell 5.

Tabell 5: Rekommendationer för hantering av andra biverkningar

Biverkning	Grad	Rekommendationer
Infusionsrelaterade reaktioner (IRR)	Grad 2	• Stoppa infusionen och behandla symtomen. • Behandling kan återupptas med återstående infusion (total infusionstid får inte överstiga totalt 6 timmar) när symtomen motsvarar grad 1 eller som vid baslinjen. • Se tabell 6 vid återupptagande av behandling.
	Grad 3	• Stoppa infusionen och behandla symtomen. • Kan återupptas när symtomen är grad 1 eller som vid baslinjen. • Se tabell 6 vid återupptagande av behandling. • Sätt ut behandlingen permanent om IRR av grad 3 återkommer vid efterföljande infusioner.
	Grad 4	• Sätt ut behandlingen permanent och behandla symtom.
Neurologiska biverkningar (exklusive ICANS)	Grad 2	• Avbryt behandlingen tills symtomen återgår till grad 1 eller baslinjen. • Se tabell 6 vid återupptagande av behandling.
	Grad 3	• Avbryt behandlingen tills grad 1 eller baslinjen. • Se tabell 6 vid återupptagande av behandling.
	Grad 4	• Överväg permanent utsättning av behandlingen. • Om behandlingen inte sätts ut permanent, avvakta med efterföljande behandlingsdoser tills grad 1 eller baslinje och se tabell 6 för att återuppta behandlingen.
Infektioner	Grad 3	• Avbryt behandlingen hos patienter med aktiv infektion tills infektionen förbättras till grad 1 eller lägre. • Se tabell 6 vid återupptagande av behandling.
	Grad 4	• Överväg permanent utsättning av behandlingen. Om behandlingen inte sätts ut permanent, avvakta med efterföljande behandlingsdoser tills grad 1 eller baslinje och följ rekommendationerna i tabell 6 för att återuppta doseringen.
	Grad 3	• Avbryt behandlingen tills grad 1 eller baslinjen.

Biverkning	Grad	Rekommendationer
Andra icke-hematologiska biverkningar		Se tabell 6 vid återupptagande av behandling.
	Grad 4	- Överväg permanent utsättning av behandlingen. - Om behandlingen inte sätts ut permanent, avvakta med efterföljande behandlingsdoser tills grad 1 eller baslinje och följ rekommendationerna i tabell 6 för att återuppta doseringen.
Hematologiska biverkningar	Trombocytantal mindre än 50 000/mikroliter med blödning eller mindre än 25 000/mikroliter	- Avbryt behandlingen tills 25 000/mikroliter eller högre och inga tecken på blödning. - Se tabell 6 vid återupptagande av behandling.
	Absolut antal neutrofila granulocyter lägre än $1,0 \times 10^9/l$ med infektion av grad 2 eller högre eller lägre än $0,5 \times 10^9/l$	- Avbryt behandlingen tills $0,5 \times 10^9/l$ eller högre och infektionen förbättrats till grad 1 eller lägre. - Se tabell 6 vid återupptagande av behandling.
	Febril neutropeni	- Avbryt behandlingen tills neutrofilantalet är högre än $1,0 \times 10^9/l$ och febern har försvunnit. - Se tabell 6 vid återupptagande av behandling.

Dosjusteringar baserade på biverkningar

Dosuppehåll kan krävas för att hantera toxiciteter relaterade till LYNOZYFIC (se avsnitt 4.4). Se tabellerna 3, 4 och 5 för hantering av biverkningar. Rekommendationerna för återupptagande av behandling med LYNOZYFIC efter en biverkning anges i tabell 6.

Vid återupptagande av behandlingen ska doserna administreras minst 5 dagar efter den tidigare administrerade dosen. Upptärpningsdoser kan upprepas baserat på klinisk bedömning. Doserna bör inte överstiga de som rekommenderas i tabell 2. Administrera läkemedel för premedicinering enligt tabell 1. Efter återupptagande av behandlingen, om den administrerade dosen tolereras, fortsätt med nästa dos av den rekommenderade dosregimen enligt tabell 2.

Tabell 6: Rekommendationer för återupptagande av behandling med LYNOZYFIC efter en biverkning

Senaste administrerade dos	Biverkning och grad	Dos för återupptagande av behandlingen vid nästa schemalagda dos ^a	Ytterligare rekommendationer för återupptagande av behandlingen ^b
5 mg	Grad 1: CRS och ICANS	Om ≤ 14 dagar sedan den senaste dosen, administrera 25 mg	Administrera med samma infusionshastighet som tidigare dos.
		Om > 14 dagar sedan den senaste dosen, återuppta uppträpningsdoseringen från 5 mg	
	Grad 2: CRS, IRR eller ICANS	Om ≤ 14 dagar sedan senaste dos, administrera 25 mg	Om tidigare CRS eller IRR, överväg minskning av

Senaste administrerade dos	Biverkning och grad	Dos för återupptagande av behandlingen vid nästa schemalagda dos ^a	Ytterligare rekommendationer för återupptagande av behandlingen ^b
		Om > 14 dagar sedan den senaste dosen, återuppta upptrappningsdoseringen från 5 mg	- infusionshastigheten med upp till 50 % (inte mer än totalt 6 timmar) när behandling återupptas. - Övervaka i 24 timmar om tidigare CRS eller ICANS.
	Grad 3: CRS, IRR eller ICANS	Administrera 2,5 mg	- Om tidigare CRS eller IRR, minska infusionshastigheten med upp till 50 % (inte mer än totalt 6 timmar) när behandlingen återupptas. Om den tolereras, öka hastigheten vid efterföljande infusioner. - Slutenvård i 24 timmar om tidigare CRS eller ICANS.
	Återkommande grad 3: CRS, IRR eller ICANS	Sätt ut behandlingen permanent	Ej tillämpligt
	Grad 4: CRS, IRR eller ICANS		
	ASAT/ALAT > 5 x ULN förknippat med CRS grad 2 eller lägre.	Vid transaminasnivåer med tendens att röra sig mot baslinjen inom 7 dagar från debut av förhöjda nivåer, administrera 25 mg. Vid transaminasnivåer utan tendens att röra sig mot baslinjen inom 7 dagar från debut av förhöjda nivåer, administrera 2,5 mg.	För CRS av grad 2, överväg en minskning av infusionshastigheten med upp till 50 % (inte mer än totalt 6 timmar) när behandlingen återupptas.
	Alla andra biverkningar i tabell 5	Om ≤ 14 dagar sedan senaste dos, administrera 25 mg	Administrera med samma infusionshastighet som tidigare dos
		Om > 14 dagar sedan den senaste dosen, återuppta upptrappningsdoseringen från 5 mg	
	Grad 1: CRS och ICANS	Om ≤ 14 dagar sedan den senaste dosen, administrera 200 mg. Om > 14 dagar och ≤ 28 dagar sedan den senaste dosen, återuppta upptrappningsdoseringen från 25 mg. Om > 28 dagar sedan den senaste dosen, återuppta upptrappningsdoseringen från 5 mg.	Administrera med samma infusionshastighet som tidigare dos
25 mg	Grad 2: CRS, IRR eller ICANS	Om ≤ 14 dagar sedan senaste dos, administrera 200 mg	Om tidigare CRS eller IRR, överväg en minskning av infusionshastigheten med upp till 50 % (inte mer än
		Om > 14 dagar och ≤ 28 dagar sedan den senaste dosen, återuppta	

Senaste administrerade dos	Biverkning och grad	Dos för återupptagande av behandlingen vid nästa schemalagda dos ^a	Ytterligare rekommendationer för återupptagande av behandlingen ^b
		upptrappningsdoseringen från 25 mg.	- totalt 6 timmar) när behandling återupptas. - Övervaka i 24 timmar om tidigare CRS eller ICANS.
		Om > 28 dagar sedan den senaste dosen, återuppta upptrappningsdoseringen från 5 mg.	
	Grad 3: CRS, IRR eller ICANS	Administrera 5 mg.	- Om tidigare CRS eller IRR, minska infusionshastigheten med upp till 50 % (inte mer än totalt 6 timmar) när behandlingen återupptas. - Slutenvård i 24 timmar om tidigare CRS eller ICANS.
	Återkommande grad 3: CRS, IRR eller ICANS	Sätt ut behandlingen permanent	Ej tillämpligt
	Grad 4: CRS, IRR eller ICANS		
	ASAT/ALAT > 5 x ULN förknippat med CRS grad 2 eller lägre.	Vid transaminasnivåer med tendens att röra sig mot baslinjen inom 7 dagar från debut av förhöjda nivåer, administrera 200 mg.	För CRS av grad 2, överväg en minskning av infusionshastigheten med upp till 50 % (inte mer än totalt 6 timmar) när behandlingen återupptas.
		Vid transaminasnivåer utan tendens att röra sig mot baslinjen inom 7 dagar från debut av förhöjda nivåer, återuppta upptrappningsdoseringen från 5 mg.	
	Alla andra biverkningar i tabell 5	Om ≤ 14 dagar sedan senaste dos, administrera 200 mg.	Administrera med samma infusionshastighet som tidigare dos
		Om > 14 dagar och ≤ 28 dagar sedan den senaste dosen, återuppta upptrappningsdoseringen från 25 mg.	
		Om > 28 dagar sedan den senaste dosen, återuppta upptrappningsdoseringen från 5 mg.	
200 mg	Grad 1: CRS och ICANS	Om ≤ 49 dagar sedan den senaste dosen, administrera 200 mg.	Administrera med samma infusionshastighet som tidigare dos
		Om > 49 dagar sedan den senaste dosen, återuppta upptrappningsdoseringen från 5 mg.	
	Grad 2: CRS, IRR eller ICANS	Om ≤ 49 dagar sedan senaste dos, administrera 200 mg.	- Om tidigare CRS eller IRR, överväg en minskning av infusionshastigheten med upp till 50 % (inte mer än totalt 6 timmar) när behandling återupptas. - Övervaka i 24 timmar om tidigare CRS eller ICANS.
		Om > 49 dagar sedan den senaste dosen, återuppta upptrappningsdoseringen från 5 mg.	

Senaste administrerade dos	Biverkning och grad	Dos för återupptagande av behandlingen vid nästa schemalagda dos ^a	Ytterligare rekommendationer för återupptagande av behandlingen ^b
	Grad 3: CRS, IRR eller ICANS	Om ≤ 49 dagar sedan senaste dos, administrera 25 mg.	- Om tidigare CRS eller IRR, minska infusionshastigheten med upp till 50 % (inte mer än totalt 6 timmar) när behandlingen återupptas. - Slutenvård i 24 timmar om tidigare CRS eller ICANS.
		Om > 49 dagar sedan den senaste dosen, återuppta upptrappningsdoseringen från 5 mg.	
	Återkommande grad 3: CRS, IRR eller ICANS	Sätt ut behandlingen permanent	Ej tillämpligt
	Grad 4: CRS, IRR eller ICANS		
	ASAT/ALAT > 5 x ULN förknippat med CRS grad 2 eller lägre.	Vid transaminasnivåer med tendens att röra sig mot baslinjen inom 7 dagar, administrera 200 mg.	För CRS av grad 2, överväg en minskning av infusionshastigheten med upp till 50 % (inte mer än totalt 6 timmar) när behandlingen återupptas.
		Vid transaminasnivåer utan tendens att röra sig mot baslinjen inom 7 dagar och det har gått ≤ 49 dagar sedan den senaste dosen, administrera 25 mg.	
		Vid transaminasnivåer utan tendens att röra sig mot baslinjen inom 7 dagar och det har gått > 49 dagar sedan den senaste dosen, återuppta upptrappningsdoseringen från 5 mg.	
	Alla andra biverkningar i tabell 5	Om ≤ 49 dagar sedan senaste dos, administrera 200 mg.	Administrera med samma infusionshastighet som tidigare dos
		Om > 49 dagar sedan den senaste dosen, återuppta upptrappningsdoseringen från 5 mg.	

^a När behandling återupptas, ska doserna administreras minst fem dagar efter den tidigare administrerade dosen.

^b Om infusionshastigheten minskades och behandlingsdosen tolereras, kan infusionshastigheten baserat på klinisk bedömning ökas gradvis vid efterföljande infusioner (minsta varaktighet 30 minuter).

Missade doser

Om en dos missas av en anledning som inte ingår i tabellerna 3, 4 och 5, ska dosen administreras så snart som möjligt baserat på tabell 7.

Tabell 7: Rekommendationer för återupptagande av behandling med LYNZYFIC efter en missad dos

Senast administrerad dos	Tid sedan den senaste administrerade dosen ^a	Åtgärd för nästa dos
5 mg	≤ 14 dagar	Administrera 25 mg.
	> 14 dagar	Återuppta upptrappningsdoseringen från 5 mg.
25 mg	≤ 14 dagar	Administrera 200 mg.

Senast administrerad dos	Tid sedan den senaste administrerade dosen ^a	Åtgärd för nästa dos
200 mg	> 14 dagar och ≤ 28 dagar	Återuppta upptrappningsdoseringen från 25 mg.
	> 28 dagar	Återuppta upptrappningsdoseringen från 5 mg.
	≤ 49 dagar	Administrera 200 mg.
	> 49 dagar	Återuppta upptrappningsdoseringen från 5 mg.
ANMÄRKNING: Administrera läkemedel för premedicinering enligt tabell 1.		
^a Överväg nytta-risk med att återuppta LYNOZYFIC hos patienter som kräver ett dosuppehåll på mer än 30 dagar.		

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering rekommenderas för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt (CrCL ≥ 60 till < 90 ml/min), måttligt (CrCL ≥ 30 till < 60 ml/min) eller svårt nedsatt njurfunktion (CrCL ≥ 15 till < 30 ml/min) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > ULN till 1,5 x ULN eller ASAT > ULN). LYNOZYFIC har inte studerats hos patienter med måttligt (totalt bilirubin > 1,5 till 3 x ULN, oavsett ASAT) eller svårt (totalt bilirubin > 3 till 10 x ULN, oavsett ASAT) nedsatt leverfunktion. Inga dosrekommendationer kan ges för patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av LYNOZYFIC i den pediatrika populationen för behandling av multipelt myelom.

Administreringssätt

LYNOZYFIC är endast avsett för intravenös användning.

LYNOZYFIC ska administreras som en intravenös infusion genom en för detta ändamål avsedd infusions slang. Det rekommenderas att ett polyetersulfonfilter (PES-filter) på 0,2 mikron eller 5 mikron används (se avsnitt 6.6).

- Upptappningsdos 1, upptappningsdos 2 och den första fullständiga behandlingsdosen av LYNOZYFIC administreras som en 4-timmarsinfusion. Om den första fullständiga behandlingsdosen av LYNOZYFIC tolereras, kan infusionstiden minskas till 1 timme för nästa fullständiga behandlingsdos och därefter 30 minuter för alla följande fullständiga behandlingsdoser.
- För infusionsrekommendationer vid återupptagande efter en biverkning, se tabell 6.
- LYNOZYFIC får inte administreras som intravenös push- eller bolusdos.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Cytokinfrisättningssyndrom (CRS)

Fall av CRS har rapporterats hos patienter som fått linvoseltamab (se avsnitt 4.8). CRS är ett tillstånd som kan vara allvarligt eller livshotande.

Kliniska tecken och symtom på CRS inkluderade, men var inte begränsade till, pyrexia, frossa, hypoxi, takykardi och hypotoni.

För att minska risken för CRS, ska läkemedel för premedicinering administreras (se tabell 1) och behandling påbörjas enligt upptrappningsdosering för LYNOZYFIC (se tabell 2).

Alla patienter ska övervakas för tecken och symtom på CRS under och efter infusionen. Alla patienter ska uppmanas att omedelbart söka vård om tecken eller symtom på CRS uppstår.

För den första upptrappningsdosen av LYNOZYFIC ska alla patienter instrueras att, tillsammans med en anhörig/vårdare, hålla sig i närheten av behandlingskliniken i 24 timmar efter infusionens slut.

För den andra upptrappningsdosen och efterföljande doser ska patienterna instrueras att, tillsammans med en anhörig/vårdare, hålla sig i närheten av behandlingskliniken i 24 timmar efter infusionens slut i följande fall:

- För den andra upptrappningsdosen av LYNOZYFIC om patienten upplevde CRS i samband med den första upptrappningsdosen.
- För en efterföljande dos om patienten upplevde CRS av grad 2 i samband med föregående dos.

Patienter som upplever en första CRS-händelse av grad 3 ska oavsett tidpunkt läggas in på sjukhus i 24 timmar efter att ha fått nästa dos.

Vid det första tecknet på CRS ska patienterna omedelbart utvärderas för slutenvård, hanteras enligt gällande riktlinjer och ges stödjande vård. LYNOZYFIC ska avbrytas tills CRS upphör och nästa dos ska modifieras eller så ska LYNOZYFIC sättas ut permanent baserat på svårighetsgrad (se tabell 3).

Infusionsrelaterad reaktion (IRR)

IRR kan vara kliniskt omöjligt att särskilja från manifestationer av CRS. Vid IRR, avbryt eller minska infusionshastigheten eller sätt ut LYNOZYFIC permanent baserat på reaktionens svårighetsgrad (se tabell 5).

Immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS)

Fall av ICANS har rapporterats hos patienter som får linvoseltamab (se avsnitt 4.8).

Kliniska tecken och symtom på ICANS kan omfatta, men är inte begränsade till, afasi, cerebralt ödem, förvirring, sänkt medvetandegrad, desorientering, encefalopati och anfall.

Alla patienter ska övervakas för tecken och symtom på ICANS under behandling.

För den första upptrappningsdosen av LYNOZYFIC ska alla patienter instrueras att, tillsammans med en anhörig/vårdare hålla sig i närheten av behandlingskliniken i 24 timmar efter infusionens slut.

För den andra upptrappningsdosen och efterföljande doser ska patienterna instrueras att, tillsammans med en anhörig/vårdare, hålla sig i närheten av behandlingskliniken i 24 timmar efter infusionens slut i följande fall:

- För den andra upptrappningsdosen av LYNOZYFIC om patienten upplevde ICANS i samband med den första upptrappningsdosen.
- För en efterföljande dos om patienten upplevde ICANS av grad 2 i samband med föregående dos.

Patienter som upplever en första ICANS-händelse av grad 3 ska oavsett tidpunkt läggas in på sjukhus i 24 timmar efter att ha fått nästa dos.

Vid första tecken på ICANS ska patienten omedelbart utvärderas; stödjande behandling ska ges och ytterligare hantering ska övervägas enligt gällande riktlinjer. LYNOZYFIC ska avbrytas tills ICANS upphör och nästa dos ska modifieras eller så ska LYNOZYFIC sättas ut permanent baserat på svårighetsgrad (se tabell 4). Patienterna ska uppmanas att omedelbart söka vård om tecken eller symtom på ICANS uppstår vid något tillfälle.

På grund av risken för ICANS riskerar patienter som får LYNOZYFIC att drabbas av förvirring och sänkt medvetandegrad. Informera patienterna om att avstå från att köra bil eller använda tunga eller potentiellt farliga maskiner under 24 timmar efter varje upptrappningsdos och i händelse av ny debut av neurologiska symtom, tills symtomen har försvunnit (se avsnitt 4.7).

Infektioner

Fall av allvarliga, livshotande eller dödliga infektioner har rapporterats hos patienter som fått linvoseltamab. Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har också förekommit under behandling med LYNOZYFIC (se avsnitt 4.8).

Behandling ska inte sättas in hos patienter med aktiva infektioner. Patienter ska övervakas för tecken och symtom på infektion före och under behandling med LYNOZYFIC och behandlas på lämpligt sätt. Profylaktisk behandling enligt klinikens lokala riktlinjer för *Pneumocystis jiroveci*-pneumoni (PJP) och herpes simplex- och zoster-virus rekommenderas för alla patienter. Profylaktiska antimikrobiella medel och antivirala medel, inklusive profylax mot CMV, ska administreras enligt klinikens lokala riktlinjer. Vaccination för säsongsinfluensa, covid-19, *haemophilus influenza* och *pneumokocker* ska administreras till alla patienter i enlighet med klinikens lokala riktlinjer.

LYNOZYFIC ska avbrytas eller så ska permanent utsättning av LYNOZYFIC övervägas baserat på infektionens svårighetsgrad (se tabell 5).

Hypogammaglobulinemi

Hypogammaglobulinemi har rapporterats hos patienter som får linvoseltamab (se avsnitt 4.8).

Immunoglobulin (Ig)-nivåer ska övervakas före och under behandling. Behandling med subkutan eller intravenöst Ig kan övervägas om IgG-nivåerna sjunker under 400 mg/dl och patienter ska behandlas enligt klinikens lokala riktlinjer, inkluderande försiktighetsåtgärder mot infektioner och antimikrobiell profylax.

Neutropeni

Fall av neutropeni och febril neutropeni har rapporterats hos patienter som fått linvoseltamab (se avsnitt 4.8). Blodstatus ska övervakas vid baslinjen och regelbundet under behandling och understödjande vård ska ges enligt klinikens lokala-riktlinjer. Patienter med neutropeni ska övervakas för tecken på infektion. LYNOZYFIC ska avbrytas baserat på svårighetsgrad (se tabell 5).

Vacciner

Immunsvaret på vacciner kan vara nedsatt vid behandling av LYNOZYFIC.

Säkerheten för immunisering med levande virusvacciner under eller efter behandling med LYNOZYFIC har inte studerats. Vaccination med levande virusvacciner rekommenderas inte under minst 4 veckor före behandlingsstart tills immunförsvaret har återhämtat sig efter avslutad behandling.

Patientkort

Förskrivaren måste diskutera riskerna med LYNOZYFIC-behandling med patienten. Patienter ska få patientkortet och instrueras att alltid bära med sig detta samt att visa det för all hälso- och sjukvårdspersonal. Patientkortet beskriver vanliga tecken och symtom på CRS och ICANS, ger instruktioner om när en patient ska söka omedelbar vård, ger instruktion om övervakning och har den förskrivande läkarens kontaktuppgifter.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller polysorbat 80, vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med LYNOZYFIC.

Övergående förhöjning av cytokiner kan hämma CYP450-enzymaktiviteter. Den största risken för läkemedelsinteraktion föreligger under upptrappningsdosering och den första fullständiga dosen på 200 mg hos patienter som får samtidiga CYP450-substrat. Övervaka för toxicitet eller koncentrationer av läkemedel som är CYP-substrat, där minimala förändringar i koncentrationen kan leda till allvarliga biverkningar (t.ex. cyklosporin, fenytoin, sirolimus och warfarin).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel

Graviditetsstatus för fertila kvinnor ska kontrolleras innan behandling med LYNOZYFIC påbörjas.

Fertila kvinnor måste använda effektiv preventivmetod under behandling med LYNOZYFIC och i minst 5 månader efter avslutad behandling.

Graviditet

Det finns inga tillgängliga data från användningen av LYNOZYFIC hos gravida kvinnor. Inga djurstudier vad gäller reproduktions- eller utvecklingstoxicitet har utförts med linvoseltamab. Linvoseltamab orsakar T-cellsaktivering och cytokinfrisättning; immunaktivering kan äventyra fortsatt graviditet. Humant immunglobulin G (IgG) är känt för att passera till placenta. Därför har linvoseltamab potential att överföras från den gravida kvinnan till fostret. LYNOZYFIC rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Baserat på dess verkningsmekanism kan LYNOZYFIC orsaka fosterskada, inklusive B-cells- och plasmacells-lymfocytopeni, när det administreras till en gravid patient.

Amning

Det finns ingen information om huruvida linvoseltamab utsöndras i bröstmjolk, effekter på nyfödda/spädbarn eller effekter på mjölkproduktionen. Det är känt att humant IgG kan utsöndras i bröstmjolk. Amning ska avbrytas under behandling med LYNOZYFIC och i minst 5 månader efter den sista dosen på grund av den potentiella risken för allvarliga biverkningar hos det ammade barnet.

Fertilitet

Data om effekten av linvoseltamab på fertilitet hos människa saknas (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

LYNOZYFIC har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

På grund av risken för ICANS riskerar patienter som får LYNZYFIC att drabbas av förvirring och sänkt medvetandegrad (se avsnitt 4.4). Patienter ska instrueras att avstå från att köra bil eller använda tunga eller potentiellt farliga maskiner under 24 timmar efter varje upptrappningsdos och i händelse av ny debut av neurologiska symtom, tills symtomen har försvunnit.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna var muskuloskeletal smärta (52 %), cytokinfrisättningssyndrom (46 %), neutropeni (43 %), hosta (42 %), diarré (39 %), anemi (38 %), utmattning (36 %), pneumoni (32 %) och övre luftvägsinfektion (30 %).

Allvarliga biverkningar förekom hos 75 % av patienterna som fick LYNZYFIC. De vanligaste allvarliga biverkningarna var cytokinfrisättningssyndrom (27 %), pneumoni (13 %), covid-19 (7 %) och akut njurskada (5 %).

Permanent utsättning av LYNZYFIC på grund av biverkningar förekom hos 19 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna som ledde till utsättning var covid-19-pneumoni (1,7 %), *Pneumocystis jiroveci*-pneumoni (1,7 %) och pseudomonassepsis (1,7 %).

Lista i tabellform över biverkningar

Den beskrivna säkerhetspopulationen omfattar 117 patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom som fick LYNZYFIC enligt rekommenderade doser för upptrappning och fortsatt behandling (se avsnitt 5.1). Om inget annat anges är frekvenserna av biverkningar i tabell 8 baserade på frekvenser av biverkningar av alla orsaker som identifierats hos 117 patienter som exponerats för linvoseltamab under en mediantid på 53 veckor (intervall 1, 167) i den kliniska studien.

Biverkningar som observerats under den kliniska studien anges nedan enligt MedDRA:s klassificering av organsystem och enligt frekvens. Frekvenser definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna enligt fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 8: Biverkningar hos patienter med multipelt myelom som behandlats med LYNZYFIC

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvenskategorier (alla grader)	Alla grader (%)	Grad 3 eller 4 (%)
Infektioner och infestationer	Pneumoni ^a	Mycket vanliga	32	21
	Covid-19	Mycket vanliga	17	7
	Övre luftvägsinfektion ^b	Mycket vanliga	30	2,6
	Urinvägsinfektion ^c	Mycket vanliga	19	8
	Sepsis ^d	Vanliga	8	3,4

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvenskategorier (alla grader)	Alla grader (%)	Grad 3 eller 4 (%)
	Cytomegalovirusinfektion ^e	Vanliga	4,2	2,6
	Progressiv multifokal leukoencefalopati	Mindre vanliga	0,9	0
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni	Mycket vanliga	43	42
	Trombocytopeni	Mycket vanliga	20	15
	Anemi	Mycket vanliga	38	31
	Lymfopeni	Mycket vanliga	12	11
	Febril neutropeni	Vanliga	7	7
Immunsystemet	Cytokinfrisättningssyndrom	Mycket vanliga	46	0,9
	Hypogammaglobulinemi	Mycket vanliga	16	0,9
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Mycket vanliga	15	0,9
	Hyperurikemi	Mycket vanliga	10	1,7
	Hypofosfatemi	Mycket vanliga	14	0,9
Psykiatriska tillstånd	Insomni	Mycket vanliga	13	0
Centrala och perifera nervsystemet	Encefalopati (exkl. ICANS) ^f	Mycket vanliga	16	3,4
	Muskuloskeletal smärta	Mycket vanliga	52	3,4
	Smärta ^g	Mycket vanliga	22	1,7
	Motorisk dysfunktion ^h	Mycket vanliga	18	1,7
	Huvudvärk ⁱ	Mycket vanliga	23	0,9
	ICANS ^j	Vanliga	8	2,6
Blodkärl	Hypertoni	Mycket vanliga	10	4,3
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Hosta	Mycket vanliga	42	0
	Dyspné	Mycket vanliga	23	0,9
	Nästäppa	Mycket vanliga	18	0
Magtarmkanalen	Diarré	Mycket vanliga	39	1,7
	Förstoppning	Mycket vanliga	18	0
	Illamående	Mycket vanliga	23	0
	Kräkningar	Mycket vanliga	20	0
Hud och subkutan vävnad	Utslag ^k	Mycket vanliga	19	2,6
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ödem ^l	Mycket vanliga	21	0,9
	Pyrexia	Mycket vanliga	17	0
	Utmattning ^m	Mycket vanliga	36	0
	Frossa	Mycket vanliga	10	0
Undersökningar och provtagningar	Förhöjt blodkreatinin	Mycket vanliga	12	0
	Viktminskning	Mycket vanliga	10	0
	Förhöjt transaminas	Vanliga	9,4	2,6

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvenskategorier (alla grader)	Alla grader (%)	Grad 3 eller 4 (%)
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Infusionsrelaterade reaktioner ⁿ	Vanliga	9	1,7
^a	Pneumoni omfattar atypisk pneumoni, covid-19-pneumoni, haemophilusinfektion, influensa, metapneumovirusinfektion, PJP, pneumoni, cytomegaloviruspneumoni, svamppneumoni, influensapneumoni och viruspneumoni.			
^b	Övre luftvägsinfektion omfattar akut bihåleinflammation, bronkit, nasofaryngit, faryngit, luftvägsinfektion, rinit, rhinovirusinfektion, sinobronkit, sinuit, övre luftvägsinfektion och virusinfektioner i övre luftvägar.			
^c	Urinvägsinfektion omfattar cystit, escherichia-urinvägsinfektion, urinvägsinfektion orsakad av klebsiella, bakteriell urinvägsinfektion och enterokock-urinvägsinfektion samt stafylokock-urinvägsinfektion.			
^d	Sepsis omfattar sepsis, septisk chock, pseudomonassepsis, streptokocksepsis, escherichiasepsis och haemophilussepsis.			
^e	CMV-infektion omfattar reaktiverad cytomegalovirusinfektion, cytomegalovirusinfektion och cytomegalovirusviremi och utesluter cytomegaloviruspneumoni.			
^f	Encefalopati omfattar agitation, amnesi, afasi, kognitiv sjukdom, förvirringstillstånd, delirium, sänkt medvetande, encefalopati, minnesfunktionsnedsättning, förändringar i psykiskt status, förändrat stämningsläge, somnolens, toxisk encefalopati och utesluter ICANS.			
^g	Smärta omfattar öronsmärta, flanksmärta, ljumsksmärta, orofaryngeal smärta, smärta och tandvärk.			
^h	Nedsatt motorisk funktion omfattar dysartri, dysfoni, gångavvikelse, muskelspasm, muskulär svaghet och tremor.			
ⁱ	Huvudvärk omfattar huvudvärk och migrän.			
^j	ICANS är baserat på bedömda ICANS som rapporterades med termerna ICANS, sänkt medvetande, encefalopati och toxisk encefalopati.			
^k	Hudutslag omfattar akneiform dermatit, kontaktdermatit, läkemedelsutslag, erytem, utslag, erytematöst hudutslag, makulopapulärt hudutslag, kliande utslag och stasis dermatitis.			
^l	Ödem omfattar ansiktsödem, läppödem, lokaliserat ödem, ödem och perifert ödem.			
^m	Utmattning omfattar utmattning, letargi och sjukdomskänsla.			
ⁿ	Infusionsrelaterade reaktioner relaterade till intravenös administrering av immunoglobuliner ingår inte.			

Beskrivning av utvalda biverkningar

Cytokinfrisättningssyndrom

CRS förekom hos 46 % av patienterna som fick LYNOZYFIC vid den rekommenderade dosen, där CRS av grad 1 förekom hos 35 % av patienterna, grad 2 hos 10 % och grad 3 hos 0,9 %. Trettioåtta procent (38 %) av alla patienter fick CRS efter behandlingsdos 1 för upptrappning. Åtta procent (8 %) av alla patienter hade en initial CRS-händelse efter en efterföljande dos. Sjutton procent (17 %) av patienterna som fick upptrappningsdos 2 utvecklade CRS efter upptrappningsdos 2, 10 % av patienterna som fick den första fullständiga behandlingsdosen utvecklade CRS efter den första fullständiga behandlingsdosen med LYNOZYFIC och 3,6 % av patienterna som fick den andra fullständiga behandlingsdosen utvecklade CRS efter den andra fullständiga behandlingsdosen. Fallet med CRS av grad 3 rapporterades efter den första upptrappningsdosen. Nio patienter utvecklade CRS av grad 2 efter att ha fått antingen upptrappningsdos 1 eller upptrappningsdos 2 och tre patienter utvecklade CRS av grad 2 med någon påföljande dos efter upptrappningsdos 2. Återkommande CRS förekom hos 20 % av patienterna. CRS upphörde hos alla patienter och mediantiden till debut av CRS från slutet av infusionen var 11 timmar (intervall: -1,1-184) efter den senaste dosen med en mediantduration på 16 timmar (intervall: 1-96).

Kliniska tecken och symtom på CRS inkluderade, men var inte begränsade till, pyrexia, frossa, hypoxi, takykardi och hypotoni.

I den kliniska studien fick 19 % av patienterna tocilizumab och 11 % fick kortikosteroider för hantering av CRS.

Infusionsrelaterade reaktioner

IRR kan vara kliniskt omöjligt att särskilja från manifestationer av CRS. Hos de patienter som behandlades med den rekommenderade dosupptrappingsregimen och läkemedel för premedicinering var frekvensen av IRR 9 %, inklusive 4,3 % IRR av grad 2 och 1,7 % IRR av grad 3. Om IRR misstänks ska patienterna hanteras enligt rekommendationerna i tabell 5.

Immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS)

ICANS inträffade hos 8 % av patienterna som fick LYNOZYFIC enligt den rekommenderade dosregimen, inklusive händelser av grad 3 hos 2,6 % av patienterna. De flesta patienter utvecklade ICANS efter upptrappingsdos 1 (5 %). 1,8 % av forskningspersonerna utvecklade initial ICANS efter upptrappingsdos 2 och 0,9 % av forskningspersonerna utvecklade den första förekomsten av ICANS efter en efterföljande full behandlingsdos av LYNOZYFIC. Återkommande ICANS förekom hos 0,9 % av patienterna. ICANS upphörde hos alla patienter förutom den person som drog tillbaka sitt samtycke till uppföljning. Mediantiden till debut av ICANS var 1 (intervall: 1-4) dag efter den senaste dosen med en medianduration på 2 (intervall: 1-11) dagar. Debuten av ICANS kan vara samtidig med CRS, efter att CRS upphört eller i frånvaro av CRS. Alla fall av ICANS inträffade hos patienter samtidigt med eller efter att CRS eller IRR upphört.

Infektioner

Allvarliga infektioner förekom hos 43 % av de patienter som fick LYNOZYFIC vid den rekommenderade dosen, inklusive infektioner av grad 3 eller grad 4 hos 36 %. Infektioner som var dödliga inom 30 dagar efter den sista dosen förekom hos 4 % av patienterna. Allvarliga opportunistiska infektioner förekom hos 6 % av patienterna. Två fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) förekom hos patienter som fick LYNOZYFIC: båda fallen hade dödligt utfall.

Neutropeni

Neutropeni (inklusive minskat antal neutrofiler) förekom hos 43 % av de patienter som fick LYNOZYFIC vid den rekommenderade dosen i den kliniska studien, inklusive 42 % händelser av grad 3-4. Mediantiden till debut av neutropeni var 73 dagar (intervall: 0-421 dagar). Sjuttiofyra procent (74 %) av patienterna som fick neutropeni fick behandling med G-CSF. Febril neutropeni förekom hos 8 % av patienterna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Vid överdosering ska patienter övervakas noggrant för tecken eller symtom på biverkningar och lämplig symtomatisk behandling sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, Monoklonala antikroppar och antikroppsläkemedelskonjugat, ATC-kod: [ännu ej tilldelad](#)

Verkningsmekanism

Linvoseltamab är en human IgG4-baserad bispecifik antikropp som binder till kluster av differentiering 3 (Cluster of Differentiation 3, CD3), ett T-cellsantigen förknippat med T-cellsreceptorkomplexet och B-cells-mognadsantigen (BCMA), som uttrycks på ytan av B-celler vid malignt multipelt myelom såväl som B-celler i sen fas och på plasmaceller. Samtidigt engagemang av båda armarna av linvoseltamab resulterar i bildning av en synaps mellan T-cellen och den BCMA-uttryckande cellen vilket resulterar i T-cellsaktivering och generering av polyklonal cytotoxisk T-cellsrespons, vilket leder till omdirigerad lysning av målcellerna, inklusive B-linjära celler vid malignt multipelt myelom. Denna effekt uppstår utan hänsyn till T-cellsreceptorspecificitet och oberoende av större histokompatibilitetskomplexa (Major Histocompatibility Complex, MHC) klass I-molekyler på ytan av antigenpresenterande celler.

Farmakodynamisk effekt

Övergående förhöjning av cirkulerande cytokiner (IL-2, IL-6 och IFN- γ) observerades främst under upptrappningsdosregimen och den första fullständiga dosen på 200 mg. Den högsta förhöjningen av cytokiner observerades i allmänhet 4 timmar efter vardera infusion och återgick i allmänhet till baslinjen före nästa dos. Begränsad cytokinfrisättning observerades efter efterföljande doser (se avsnitt 4.4).

Immunogenicitet

Under behandling med LINKER-MM1 (utvärderat under 30 månader) var den generella förekomsten av anti-linvoseltamab-antikroppar (ADA) relaterade till behandling 1,0 % (2/192) hos patienter som behandlades med linvoseltamab. Inga tecken på ADA-inverkan på farmakokinetik eller säkerhet observerades, men data är fortfarande begränsade.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av linvoseltamab utvärderades hos patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom i en öppen, multikohortstudie i fas 1/2 som utfördes på flera center: Studien LINKER-MM1. Studien inkluderade patienter som tidigare fått minst tre föregående behandlingar, inklusive en proteasomhämmare (Proteasome Inhibitor, PI), ett immunmodulerande läkemedel (IMiD) och en anti-CD38-antikropp.

Studien exkluderade patienter med känt multipelt myelom, hjärnlesioner eller hjärnhinnepåverkan, anamnes med ett neurodegenerativt tillstånd, CNS-rörelsesjukdom, anamnes med ett anfall inom 12 månader före inskrivning i studien, någon infektion som kräver sjukhusinläggning eller intravenösa antiinfektiva medel inom två veckor före första administreringen av studieläkemedlet, okontrollerad infektion med HIV eller HBV, anamnes med en allogen stamcellstransplantation vid någon tidpunkt eller autolog stamcellstransplantation inom 12 veckor före studiebehandlingens start, plasmacellsleukemi, primär systemisk lättkedjeamyloidosis, Waldenströms makroglobulinemi, POEMS-syndrom, och patienter med en prestationspoäng på ≥ 2 enligt skalan från Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS). Patienter som behandlats med tidigare BCMA-inriktade bispecifika antikroppar, bispecifika T-cellsengagerande behandlingar och BCMA CAR T-celler exkluderades. Patienterna kunde ha fått ett BCMA-antikroppsläkemedelskonjugat.

Alla patienter i såväl fas 1- som fas 2-delarna av studien fick en enda behandlingsdos för upptrappning på 5 mg under vecka 1 och 25 mg under vecka 2 av LYNOZYFIC via intravenös infusion. Efter upptrappningsdosering fick patienterna 200 mg LYNOZYFIC varje vecka i 14 veckor under fas 1-delen av studien och 12 veckor under fas 2-delen av studien. Sedan fick patienterna 200 mg varannan vecka. Efter minst 24 veckor fick fas 2-patienterna som uppnådde VGPR eller högre 200 mg LYNOZYFIC var fjärde vecka. Patienterna behandlades fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Patienter i studien kunde få tocilizumab och kortikosteroider för behandling av CRS.

Effektpopulationen inkluderade 12 patienter från fas 1-delen och 105 patienter från fas 2-delen av studien som fick den rekommenderade dosen av LYNOZYFIC.

Medianåldern var 70 år (intervall: 37-91 år) och 26 % av patienterna var 75 år eller äldre; 55 % var män och 45 % var kvinnor; 71 % var vita, 17 % var mörkhyade eller afroamerikaner och 9 % var asiater.

Enligt internationella stadieindelningssystemet (International Staging System, ISS) för multipelt myelom var vid inträde i studien 42 % i stadium I, 35 % i stadium II och 18 % i stadium III. Högriskcytogenetik (närvaro av del(17p), t(4;14) och t(14;16)) förelåg hos 39 % av patienterna. Sexton procent (16 %) av patienterna hade extramedullära plasmacytom och 21 % hade paramedullära plasmacytom. Tjugo procent (20 %) av patienterna hade en procentandel plasmaceller i benmärgen på ≥ 60 %.

Medianantalet tidigare behandlingslinjer var 5 (intervall: 2-16); 97 % av patienterna hade fått minst 3 tidigare behandlingslinjer. Sextiosex procent (66 %) av patienterna hade genomgått tidigare stamcellstransplantation. Alla patienter hade fått tidigare behandling med en proteasomhämmare, ett immunmodulerande medel och en anti-CD38 monoklonal antikropp. Åttiotvå procent (82 %) av patienterna var trippelklassrefraktära (refraktära mot en proteasomhämmare, ett immunmodulerande medel och en anti-CD38 monoklonal antikropp). Nio procent (9 %) av patienterna hade tidigare behandlats med ett BCMA-antikroppsläkemedelskonjugat. Åttiofem procent (85 %) av patienterna var refraktära mot den senaste behandlingslinjen.

Effekten bedömdes baserat på objektiv responsfrekvens (Objective Response Rate, ORR) enligt utvärdering av en blindad oberoende central granskningskommitté (Independent Review Committee, IRC), mätt med hjälp av kriterierna från internationella myelomarbetsgruppen (International Myeloma Working Group, IMWG). De sekundära resultatmått inkluderade responsduration (Duration of Response, DOR) och frekvens av negativ status för minimal residualsjukdom (Minimal Residual Disease, MRD). Data visas i tabell 9. Medianuppföljningen (intervall) från den initiala dosen var 16 (2,5; 38) månader för patienter med respons.

I fas 2-delen av studien hade 97 % av patienterna med respons på behandling efter minst 12 månader övergått till dosering var fjärde vecka.

Mediantiden till komplett respons (Complete Response, CR) eller bättre var 8 månader (intervall: 2-14 månader).

Tabell 9: Effektnesultat för LINKER-MM1

Resultatmått för effekt	LYNOZYFIC N = 117
Objektiv responsfrekvens (ORR) % (n) (95 % KI)	71 % (83) (62; 79)
Komplett respons (CR) eller bättre, % (n) (95 % KI)	50 % (58) (40; 59)
Stringent komplett respons (stringent Complete Response, sCR), % (n)	44 % (52)
Komplett respons (CR), % (n)	5 % (6)
Mycket god partiell respons (VGPR), % (n)	14 % (16)
Partiell respons (PR), % (n)	8 % (9)
Responsduration (DOR)^a	N = 83
Median, månader (95 % KI)	29 (19; NE)
Tid till första respons (månader)	N = 83
Median, månader (intervall)	0,95 (0,5; 6)
Frekvens av MRD-negativitet hos patienter som uppnår CR eller sCR, % (n) [N = 58]^b (95 % KI)	41 % (24) (29; 55)
^a DOR definierades som tiden från den initiala förekomsten av en dokumenterad PR eller CR tills patienten upplever en händelse (dokumenterad sjukdomsprogress eller dödsfall av vilken orsak som helst, beroende på vilket som inträffar först). ^b MRD-negativitet definierades som andelen patienter med CR eller sCR som testar MRD-negativt. MRD-negativitet utvärderades med användning av en nästa generations sekvenserings-analys (ClonoSEQ) baserat på ett tröskelvärde på 10 ⁻⁵ eller Euroflow-analysen med användning av ett tröskelvärde på 10 ⁻⁵ . KI = konfidensintervall; MRD = minimal residualsjukdom (MinimalResidual Disease); NE = ej möjligt att uppskatta (Not Estimable)	

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultaten för LYNOZYFIC för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av multipelt myelom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Villkorat godkännande

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för linvoseltamab karakteriserades hos patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom inom ett dosintervall på 1 mg till 800 mg efter intravenös infusion. C_{max}, C_{trough} och AUC_τ för linvoseltamab vid slutet av regimerna med dosering varje vecka och varannan vecka, samt vid steady-state för regimen med dosering var fjärde vecka presenteras vid dosnivå 200 mg i tabell 10.

Tabell 10: Geometriskt medelvärde (CV %) för modellbaserade exponeringsparametrar för rekommenderad dos för linvoseltamab

Doseringsperiod	C _{max} (mg/l)	C _{trough} (mg/l)	AUCτ ^a (mg*dag/l)
Slutet av 200 mg veckodos (vecka 14)	124 (50,4)	61,8 (123)	592 (74,6)
Slutet av 200 mg dos varannan vecka (vecka 24)	97,9 (52,7)	30,2 (213)	727 (95,3)
Slutet av 200 mg dos var fjärde vecka (vecka 48)	64,8 (45,1)	6,3 (362)	574 (84,6)
^a AUCτ för det specificerade doseringsintervallet.			

Distribution

Baserat på den populationsfarmakokinetiska modellen är det uppskattade geometriska medelvärdet (CV %) av distributionsvolymen vid steady-state (V_{dss}) för linvoseltamab 7,05 l (33,6 %).

Metabolism

Linvoseltamab förväntas metaboliseras till små peptider via katabola banor.

Eliminering

Elimineringen av linvoseltamab medieras av två parallella processer, en linjär, icke-mättnadsbar katabol process och en icke-linjär, mättnadsbar målmedierad bana.

Baserat på den populationsfarmakokinetiska modellen presenteras tiden för att nå en nedre kvantifieringsgräns (Lower Limit Of Quantification, LLOQ) (0,078 mg/l) efter den sista dosen på 200 mg varje vecka, varannan vecka och var fjärde vecka i tabell 11.

Tabell 11: Eliminering av rekommenderad dos för linvoseltamab

Doseringsperiod	Tid för att nå LLOQ (0,078 mg/l) ^a (veckor)
200 mg varje vecka	20,1 [5,86; 40,3]
200 mg varannan vecka	18,9 [5,43; 40,3]
200 mg var fjärde vecka	15,6 [5,15; 36,4]
^a Värdena är medianvärden [5:e och 95:e percentilen]	

Särskilda populationer

Resultat från populationsfarmakokinetiska analyser tyder inte på några kliniskt relevanta skillnader i exponering (såsom C_{trough}, AUCτ) för linvoseltamab baserat på ålder (37-91 år; N = 282), kön och ras [vit (N = 205), asiatisk (N = 18) eller mörkhyad (N = 44)].

Nedsatt njurfunktion

Inga formella studier av linvoseltamab hos patienter med nedsatt njurfunktion har utförts.

Resultat från populationsfarmakokinetiska analyser tyder inte på några kliniskt relevanta skillnader i exponering för linvoseltamab mellan patienter med normal njurfunktion (N = 78; CrCL ≥ 90 ml/min) och med lindrigt (N = 116; CrCL ≥ 60 till < 90 ml/min), måttligt (N = 76; CrCL ≥ 30 till < 60 ml/min) och svårt (N = 11; CrCL ≥ 15 till < 30 ml/min) nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Inga formella studier av linvoseltamab hos patienter med nedsatt leverfunktion har utförts.

Resultat från populationsfarmakokinetiska analyser tyder inte på några kliniskt relevanta skillnader i exponering för linvoseltamab mellan patienter med normal leverfunktion (N = 255) och lindrigt nedsatt leverfunktion (N = 27; totalt bilirubin > ULN till 1,5 x ULN eller ASAT > ULN). Effekterna av måttligt (totalt bilirubin > 1,5 till 3 x ULN, oavsett ASAT) och svårt (totalt bilirubin > 3 till 10 x ULN, oavsett ASAT) nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för linvoseltamab är okända.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga studier avseende karcinogenicitet eller gentoxicitet har utförts med linvoseltamab.

Inga specifika studier har utförts för att utvärdera potentiella effekter av linvoseltamab på fertilitet.

Inga djurstudier avseende utvecklingstoxicitet har utförts med linvoseltamab. Det är känt att humant IgG passerar placenta. Därför har linvoseltamab potential att överföras från modern till fostret. Baserat på dess verkningsmekanism kan linvoseltamab orsaka fetal B-cellslymfocytopeni som kan vara skadligt för fostret samt övergående CRS som kan vara skadligt för fortsatt graviditet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Histidin
Histidinhydrokloridmonohydrat
Sackaros
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

18 månader

Infusionslösning

Spädd lösning ska administreras omedelbart efter beredning. Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har påvisats för infusionsvätska, lösning efter spädning enligt följande:

- Upp till 8 timmar vid rumstemperatur (20°C-25°C) från beredning till start av infusionen.
- Upp till 48 timmar under kylning vid 2°C-8°C från beredning till infusionsstarten.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska läkemedlet användas omedelbart efter beredning. Om det inte används omedelbart är förvaringstider under användning och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2°C-8°C, såvida inte spädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Skydda infusionslösningen från ljus under förvaring.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp vid 2°C till 8°C.

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2,5 ml koncentrat i en 5 ml injektionsflaska av genomskinligt typ 1-glas med en grå klorobutylpropp med beläggning och ett 20 mm förseglingslock av aluminium med ett vitt snäpplock.

Förpackning om en injektionsflaska.

200 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

10 ml koncentrat i en 20 ml injektionsflaska av genomskinligt typ 1-glas med en grå klorobutylpropp med beläggning och ett 20 mm förseglingslock av aluminium med ett blått snäpplock.

Förpackning om en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Instruktioner för spädning

Använd aseptisk teknik för att bereda LYNOZYFIC. Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk. Kassera allt oanvänt innehåll som finns kvar i injektionsflaskan.

Skaka inte injektionsflaskan.

Inspektera visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. LYNOZYFIC är en klar till lätt opaliserande, färglös till blekgul vätska som är väsentligen fri från synliga partiklar. Kassera injektionsflaskan om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller partiklar.

Dra upp önskad dos från injektionsflaskan med LYNOZYFIC baserat på tabell 12 och överför till en intravenös infusionspåse med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. LYNOZYFIC är kompatibelt med infusionspåsar av polyvinylklorid (PVC) icke-dietylhexylftalat (icke-DEHP), polyolefin (PO) eller etylvinylacetat (EVA). Blanda den utspädda lösningen genom att försiktigt vända på infusionspåsen. Skaka inte lösningen.

Tabell 12: LYNOZYFIC-volymer för tillsats till infusionspåse

LYNOZYFIC-dos (mg)	Mängd LYNOZYFIC per injektionsflaska (mg)	Koncentration i injektionsflaska (mg/ml)	Antal injektions flaskor som krävs	Total volym LYNOZYFIC för att förbereda dos (ml)	Volym (ml) natrium-klorid 9 mg/ml (0,9 %) injektions-vätska, USP-infusions-påse (PVC eller PO)
5	5	2	1	2,5	50 eller

					100
25	5	2	5	12,5	50 eller 100
200	200	20	1	10	50 eller 100
Modifierad dos på grund av biverkning ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a För anvisningar om när den modifierade dosen ska användas, se tabellerna 3, 4 och 5.					

För förvaringsförhållanden för infusionslösningen, se avsnitt 6.3.

Efter spädning enligt anvisningarna, administrera LYNOZYFIC enligt följande:

- Anslut den beredda intravenösa infusionspåsen som innehåller den slutliga LYNOZYFIC-lösningen till ett infusionsaggregat tillverkat av PVC, polyetylenbelagd (PE-belagd) PVC eller polyuretan (PU). Det rekommenderas att använda ett polyetersulfonfilter (PES-filter) på 0,2-5 mikron (mikrometer).
- Fyll med LYNOZYFIC tills infusionsaggregatet är helt fyllt.
- Blanda inte LYNOZYFIC med andra läkemedel och administrera inte andra läkemedel samtidigt genom samma intravenösa infusionsaggregat.
- När LYNOZYFIC-infusionen är slutförd ska infusionsslangen spolas med tillräcklig mängd steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för att säkerställa att hela innehållet i infusionspåsen administreras.
- Den totala infusionstiden ska inkludera spolning av infusionsslangen.

Kassering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Irland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i artikel 9 i förordning (EG) nr 507/2006, och i enlighet med denna ska Innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel var sjätte månad.

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att alla patienter/vårdare som förväntas använda LYNOZYFIC har tillgång till/erhåller patientkortet i varje medlemsstat där LYNOZYFIC marknadsförs, vilket kommer att informera om och förklara riskerna för cytokinfrisättningssyndrom (CRS) och immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS). Patientkortet innehåller också ett varningsmeddelande för hälso- och sjukvårdspersonal som behandlar patienten att patienten får LYNOZYFIC, vilket kan orsaka CRS eller ICANS.

Patientkortet ska innehålla följande viktiga budskap:

- En beskrivning av de viktigaste tecknen och symtomen på CRS och ICANS.
- En beskrivning av när man ska söka omedelbar sjukvård eller söka akutvård om tecken och symtom på CRS eller ICANS uppträder.
- En påminnelse om att i samband med den första upptrappningsdosen av LYNOZYFIC ska alla patienter instrueras att stanna med en anhörig/vårdare i närheten av behandlingskliniken i 24 timmar efter avslutad infusion.
- En påminnelse för den andra upptrappningsdosen av LYNOZYFIC eller eventuella efterföljande doser, om att den behandlande läkaren kommer att informera patienten om det anses nödvändigt för denne att stanna med en anhörig/vårdare i närheten av behandlingskliniken i 24 timmar efter avslutad infusion.
- Kontaktuppgifter till förskrivande läkare.

E. SÄRSKILD VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE GODKÄNNANDET

Då detta är ett ”villkorat godkännande för försäljning” enligt artikel 14-a.4 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
För att ytterligare beskriva responsdurationen och den långsiktiga säkerheten hos patienter med multipelt myelom som har fått minst 3 tidigare behandlingar, inklusive en proteasomhämmare, ett immunmodulerande medel och en anti-CD38-antikropp, ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in den slutliga studierapporten om R5458-ONC-1826, en öppen first-in-human-studie i fas 1/2 av linvoseltamab som monoterapi hos deltagare med recidiverande refraktärt multipelt myelom (RRMM).	Januari 2027
För att bekräfta effekten och säkerheten av linvoseltamab avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst 3 tidigare behandlingar, inklusive en proteasomhämmare, ett immunmodulerande medel och en anti-CD38 monoklonal antikropp och som har uppvisat sjukdomsprogression under den sista behandlingen. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in resultaten av studie R5458-ONC-2245, en öppen, randomiserad, aktivt kontrollerad fas 3-studie utformad för att utvärdera effekt och säkerhet av linvoseltamab som monoterapi jämfört med elotuzumab, pomalidomid och dexametason (EPd) hos deltagare med RRMM som har fått 1-4 tidigare behandlingslinjer, inklusive en proteasomhämmare och lenalidomid.	Juni 2027

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

LYNOZYFIC 5 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
linvoseltamab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 5 mg linvoseltamab i 2,5 ml med en koncentration på 2 mg/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, sackaros, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
5 mg/2,5 ml
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös infusion efter spädning.
Skaka inte injektionsflaskan.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1917/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT FÖR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG
--

LYNOZYFIC 5 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
linvoseltamab
i.v. efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

5 mg/2,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

LYNOZYFIC 200 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
linvoseltamab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 200 mg linvoseltamab i 10 ml med en koncentration på 20 mg/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, sackaros, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
200 mg/10 ml
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös infusion efter spädning.
Skaka inte injektionsflaskan.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1917/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT FÖR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

LYNOZYFIC 200 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
linvoseltamab
i.v. efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

200 mg/10 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

LYNOZYFIC 5 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning LYNOZYFIC 200 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning linvoseltamab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ges detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad LYNOZYFIC är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges LYNOZYFIC
3. Hur du ges LYNOZYFIC
4. Eventuella biverkningar
5. Hur LYNOZYFIC ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad LYNOZYFIC är och vad det används för

LYNOZYFIC är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen linvoseltamab.

Linvoseltamab används hos vuxna för att behandla en typ av benmärgscancer som kallas multipelt myelom. Linvoseltamab används ensamt hos patienter som har fått minst tre tidigare behandlingar för sin cancer och vars cancer har försämrats sedan de fick sin senaste behandling. Tidigare behandlingar ska inkludera ett immunmodulerande medel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp.

Den aktiva substansen i LYNOZYFIC, linvoseltamab, är en bispecifik monoklonal antikropp. Det är en typ av protein som är utformat för att känna igen och fastna på två mål i kroppen: B-cells-mognadsantigenen (BCMA) på ytan av cancercellerna vid multipelt myelom och CD3 som finns på ytan av T-cellerna (celler i immunsystemet). Genom att fastna på dessa målproteiner ser linvoseltamab till att cancercellerna och T-cellerna förs samman. Detta aktiverar T-cellerna, som sedan dödar cancercellerna vid multipelt myelom.

2. Vad du behöver veta innan du ges LYNOZYFIC

Du får inte ges LYNOZYFIC om:

- du är allergisk mot linvoseltamab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om du är osäker på om du är allergisk, tala med din läkare eller sjuksköterska innan du ges LYNOZYFIC.

Varningar och försiktighetsåtgärder

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du ges LYNOZYFIC om:

- du har haft ett anfall under de senaste 12 månaderna eftersom LYNOZYFIC kan orsaka neurologiska biverkningar.

Tester och kontroller

Innan du ges LYNOZYFIC:

- Din läkare kommer att kontrollera ditt blod för tecken på infektion. Om du har någon infektion kommer den att behandlas innan du börjar med LYNOZYFIC.
- Din läkare kommer också att kontrollera om du är gravid eller ammar (se avsnittet ”Graviditet och amning” i avsnitt 2).

Under behandlingen med LYNOZYFIC

kommer din läkare att övervaka dig med avseende på biverkningar. Din läkare kommer regelbundet att kontrollera dina blodvärden, eftersom antalet blodkroppar och andra blodkomponenter kan minska.

Var uppmärksam på allvarliga biverkningar

- Behandling med LYNOZYFIC kan orsaka cytokinfrisättningssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS). CRS är en immunreaktion som kan bli allvarlig eller livshotande. Sök omedelbart vård om du utvecklar symtom på CRS, så som: feber, frossa, andningssvårigheter, snabb hjärtrytm, yrsel eller svimningskänsla.
- Behandling med LYNOZYFIC kan orsaka en allvarlig immunreaktion som kallas immuneffektorcellsassocierat neurotoxicitetssyndrom (ICANS). Du ska omedelbart kontakta din läkare om du utvecklar symtom på ICANS, så som: problem med att tala, skriva eller förstå saker, känslor av förvirring och av att vara mindre alert eller uppmärksam, samt anfall.

På grund av risken för att utveckla ICANS, ska du inte köra bil eller använda tunga maskiner i 24 timmar efter att du fått behandling med den första och den andra dosen av LYNOZYFIC, eller om du har några symtom så som trötthet, yrsel eller förvirring medan du får behandling med LYNOZYFIC.

- Behandling med LYNOZYFIC kan orsaka allvarliga, livshotande eller dödliga infektioner, inklusive en sällsynt men allvarlig hjärninfection som kallas progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Kontakta omedelbart din läkare om du utvecklar symtom på infektion, så som: feber, frossa, skakningar, utmattning, hosta, andfäddhet, snabb andning, snabb puls, klumpighet, svaghet, svårigheter att gå, synförändringar, minnesförlust, svårigheter att tala eller tänka.
- Behandling med LYNOZYFIC kan orsaka hypogammaglobulinemi, ett tillstånd där kroppen inte tillverkar tillräckligt mycket immunglobuliner (kallas även antikroppar), som är viktiga för att bekämpa infektioner.
- Behandling med LYNOZYFIC kan orsaka neutropeni (låga nivåer av neutrofiler, en typ av vita blodkroppar), vilket kan öka risken för infektioner och febril neutropeni (låga nivåer av neutrofiler med feber).

Tala omedelbart om för din läkare eller sjuksköterska om du får någon av de biverkningar som anges ovan under din behandling med LYNOZYFIC, se ”Allvarliga biverkningar” i avsnitt 4 för mer information. Du kommer också att få ett patientkort med information om biverkningarna av CRS och ICANS, som kan förekomma när man får LYNOZYFIC, och hur du känner igen dem. Du ska alltid ha med dig ditt patientkort och visa upp det för all hälso- och sjukvårdspersonal som behandlar dig.

Barn och ungdomar

Ge inte LYNOZYFIC till barn eller ungdomar under 18 år. Detta beror på att LYNOZYFIC inte har studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och LYNOZYFIC

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel och växtbaserade läkemedel.

Tala med din läkare eller sjuksköterska innan du använder LYNOZYFIC, om du nyligen har vaccinerats eller ska vaccineras.

Du kan vaccineras med levande vacciner om det är mer än fyra veckor kvar tills du ska få din första dos av LYNOZYFIC samt under månaderna efter att du avslutat behandlingen med LYNOZYFIC. Din läkare kommer att kontrollera om du kan få ett levande vaccin efter att du avslutat behandlingen.

Graviditet och amning

Det är inte känt om LYNOZYFIC påverkar ett foster eller om det passerar över i bröstmjölk. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, tala om det för din läkare eller sjuksköterska innan du ges detta läkemedel. Din läkare kan också göra ett graviditetstest innan du får LYNOZYFIC.

Preventivmedel

Om du skulle kunna bli gravid måste du använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och i minst 5 månader efter att du avslutat behandlingen med LYNOZYFIC.

Graviditet

LYNOZYFIC rekommenderas inte under graviditet eller till kvinnor som kan bli gravida och som inte använder preventivmedel. Detta läkemedel kan orsaka fosterskador om det används under graviditeten. Om du blir gravid medan du behandlas med detta läkemedel, ska du omedelbart tala om det för din läkare eller sjuksköterska.

Amning

Du bör inte amma under behandlingen och i minst 5 månader efter din sista behandling med LYNOZYFIC. Detta beror på att det inte är känt om LYNOZYFIC passerar över i bröstmjölk och skulle kunna påverka barnet.

Körförmåga och användning av verktyg eller maskiner

LYNOZYFIC har en påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Kör inte bil, använd inte verktyg, använd inte tunga maskiner eller gör saker som kan utgöra en fara för dig själv:

- i 24 timmar efter att du fått din första och andra dos av LYNOZYFIC, eller
- om du får nya symtom såsom yrsel eller förvirring någon gång under din behandling med LYNOZYFIC (se "Eventuella biverkningar" i avsnitt 2), eller
- om din läkare har sagt till dig att inte göra det.

LYNOZYFIC innehåller polysorbat 80

Injektionsflaskan med 5 mg linvoseltamab innehåller 2,5 mg polysorbat 80 per 2,5 ml, motsvarande 1 mg/ml.

Injektionsflaskan med 200 mg linvoseltamab innehåller 10 mg polysorbat 80 per 10 ml, motsvarande 1 mg/ml.

Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du har några kända allergier.

3. Hur du ges LYNOZYFIC

Du kommer att få LYNOZYFIC under överinseende av en läkare med erfarenhet av att behandla multipelt myelom. Följ det behandlingsschema som din läkare har förklarat för dig. Fråga din läkare om du är osäker.

När LYNOZYFIC ges

Detta läkemedel ges först i lägre doser, vilket kallas upptrappningsdoser, innan du får fullständiga behandlingsdoser.

- Vecka 1 dag 1 kommer du att få behandlingens första upptrappningsdos på 5 mg.
- Vecka 2 dag 1 kommer du att få behandlingens andra upptrappningsdos på 25 mg.
- Vecka 3 dag 1 kommer du att få den första fullständiga behandlingsdosen på 200 mg.

Du kommer sedan att få fullständiga behandlingsdoser på 200 mg:

- en gång i veckan under 10 doser (vecka 4 till vecka 13)
- och sedan varannan vecka (vecka 14 till vecka 24)

Om du fortsätter att ha nytta av LYNOZYFIC efter minst 17 behandlingsdoser kommer din läkare att bestämma om du ska få fullständiga behandlingsdoser:

- varannan vecka eller
- var fjärde vecka (om du svarar mycket bra på behandlingen).

Din läkare kan fortsätta din behandling så länge du fortsätter att svara på LYNOZYFIC eller så länge biverkningarna inte är för svåra. Din läkare kan ändra din dos eller tidpunkten för behandling, om du har vissa biverkningar.

Hur LYNOZYFIC ges och övervakning

LYNOZYFIC ges i en ven som ett dropp (intravenös infusion). Din läkare kommer att anpassa tiden för infusion beroende på hur du svarar på behandlingen.

- Upptrappningsdos 1, upptrappningsdos 2 och den första fullständiga behandlingsdosen kommer att ges under 4 timmar.
- Du ska övervakas för eventuella biverkningar medan du får dosen och i 24 timmar efter den första infusionen.
 - Detta görs för att kontrollera om du får några tecken eller symtom på CRS, infusionsrelaterade reaktioner (IRR) eller ICANS (se avsnittet ”Var uppmärksam på allvarliga biverkningar” i avsnitt 2).
- Om du har haft CRS, ICANS eller andra måttliga eller svåra biverkningar efter den första dosen, ska du övervakas i 24 timmar efter den andra dosen.
- Du ska planera för att tillsammans med en anhörig/vårdare, hålla dig i närheten av kliniken där du fick din behandling, under övervakningsperioden på 24 timmar.
- Om du inte får några biverkningar efter upptrappningsdoserna och den första fullständiga behandlingsdosen, kan din läkare ge nästa infusion under 1 timme. Om du tolererar behandlingen kan din läkare ge dig dina andra infusioner under 30 minuter.

Andra läkemedel som ges före behandling med LYNOZYFIC

Du kommer att få andra läkemedel före var och en av dina första fyra doser av LYNOZYFIC. De läkemedlen hjälper till att minska risken för biverkningar, såsom cytokinfrisättningssyndrom eller infusionsrelaterade reaktioner. Dessa kan omfatta läkemedel för att minska risken för:

- en allergisk reaktion (antihistaminer)
- inflammation (kortikosteroider)
- feber (t.ex. paracetamol)

Du kan också få dessa läkemedel inför senare doser av LYNOZYFIC, baserat på eventuella biverkningar du har.

Du kommer troligen att få ytterligare läkemedel för att minska risken för att få en infektion och/eller baserat på eventuella biverkningar du har eller din sjukdomshistoria.

Om du har fått för stor mängd av LYNOZYFIC

Detta läkemedel kommer att ges av din läkare eller sjuksköterska och det är osannolikt att du kommer att få för mycket. Om du får för mycket (en överdos) kommer din läkare att kontrollera dig för biverkningar.

Om du har glömt ditt besök för att få LYNOZYFIC

Det är mycket viktigt att du kommer på alla dina besök. Om du missar ett besök ska du boka ett nytt så snart som möjligt.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

Om du slutar få LYNOZYFIC

Avbryt inte behandlingen med LYNOZYFIC om du inte har diskuterat detta med din läkare. Detta beror på att ditt tillstånd kan förvärras om du avbryter behandlingen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Du ska omedelbart söka vård om du får någon av följande allvarliga biverkningar, som kan vara svåra och i sällsynta fall dödliga om de inte behandlas på rätt sätt och i tid.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- cytokinfrisättningssyndrom (CRS) – som kan omfatta feber, yrsel eller känsla av svimfärdighet, frossa, andningssvårigheter eller snabb hjärtrytm
- lunginfektion (pneumoni), med symtom som hosta, feber, andningssvårigheter eller bröstsmärta
- covid-19-infektion, med symtom som feber, frossa, hosta, andningssvårigheter, halsont, utmattnings eller nyttillkommen förlust av smak- eller luktsinne
- urinvägsinfektion, med symtom som feber, frossa, smärta eller svidande känsla när man kissar, ökat behov av att kissa, eller ryggsmärta
- låga nivåer av antikroppar som kallas immunglobuliner i blodet (hypogammaglobulinemi), vilket kan öka risken för infektioner
- låga nivåer av en typ av vita blodkroppar (neutropeni) som kan öka risken för infektioner, vilket syns i blodprover

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Infusionsrelaterade reaktioner (IRR), som kan omfatta feber, yrsel eller svimningskänsla, frossa, andningssvårigheter eller snabb hjärtrytm
- tecken på en allvarlig immunreaktion som kallas Immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS), till exempel:
 - problem med att tala, skriva eller förstå saker
 - känslor av förvirring och av att vara mindre alert eller uppmärksam
 - vilsenhet
 - anfall
- lågt antal av en typ av vita blodkroppar kombinerat med feber (febril neutropeni)
- svår infektion i hela kroppen (sepsis)
- CMV-infektion (infektion orsakad av cytomegalusvirus som kan orsaka allvarliga infektioner i blod och vävnader)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Symtomen på PML kan omfatta klumpighet, svaghet, svårigheter att gå, synförändringar, minnesförlust, svårigheter att tala eller tänka.

Tala omedelbart om för din läkare om du märker någon av de allvarliga biverkningar som anges ovan.

Andra biverkningar

Andra biverkningar anges nedan. Om du får någon av dessa biverkningar, tala med din läkare eller sjuksköterska.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- infektion i näsa, bihålor eller hals (övre luftvägsinfektion)
- låga nivåer av blodplättar (trombocytopeni) som kan öka risken för blåmärken eller blödning
- låga nivåer av röda blodkroppar (anemi)
- lågt antal vita blodkroppar (lymfopeni)
- minskad aptit
- förhöjda nivåer av urinsyra i blodet
- låga nivåer av fosfat (hypofosfatemi)
- sömnsvärigheter (insomni, sömnlöshet)
- förändring i hjärnfunktion (encefalopati)
- smärta eller muskelsmärta
- smärta
- muskelsvaghet eller förändringar i muskelrörelser
- huvudvärk
- högt blodtryck (hypertoni)
- hosta
- andfåddhet (dyspné)
- nästäppa
- diarré
- förstoppning
- illamående
- kräkningar
- hudutslag
- svullna händer, fotleder eller fötter (vätskeansamling)
- feber
- extrem trötthet (utmattning eller fatigue)
- frossa
- förhöjda nivåer av kreatinin i blodet
- viktninskning

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- ökad nivå av leverenzym, transaminaser, i blodet

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur LYNOZYFIC ska förvaras

LYNOZYFIC kommer att förvaras på sjukhuset eller kliniken av din läkare.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter ”EXP”.
Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Oöppnad injektionsflaska

- Förvaras i kylskåp (2°C till 8°C).
- Får ej frysas.
- Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Infusionslösning

Spädd lösning ska administreras omedelbart efter beredning. Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har påvisats för infusionsvätska, lösning efter spädning enligt följande:

- Upp till 8 timmar vid rumstemperatur (20°C-25°C) från beredning till start av infusionen.
- Upp till 48 timmar under kylning vid 2°C-8°C från beredning till infusionsstarten.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska läkemedlet användas omedelbart efter beredning. Om det inte används omedelbart är förvaringstider under användning och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2°C-8°C, såvida inte spädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Skydda infusionslösningen från ljus under förvaring.

Din läkare kommer på lämpligt sätt att kassera eventuellt läkemedel som inte behövs. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Den aktiva substansen är linvoseltamab.

- Varje injektionsflaska innehåller 5 mg linvoseltamab i 2,5 ml (2 mg/ml).
- Varje injektionsflaska innehåller 200 mg linvoseltamab i 10 ml (20 mg/ml).

Övriga innehållsämnen är histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, sackaros, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor (se ”LYNOZYFIC innehåller polysorbat 80” i avsnitt 2).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

LYNOZYFIC koncentrat till infusionsvätska, lösning tillhandahålls som en klar till lätt opaliserande, färglös till svagt gul vätska som är väsentligen fri från synliga partiklar, i en injektionsflaska av glas.

LYNOZYFIC levereras i två styrkor (5 mg och 200 mg). Varje förpackning med LYNOZYFIC innehåller en injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Irland

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:
Procedurer för korrekt hantering och kassering av cancerläkemedel ska beaktas.

Instruktioner för spädning

Använd aseptisk teknik för att bereda LYNOZYFIC. Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk. Kassera allt oanvänt innehåll som finns kvar i injektionsflaskan.

Skaka inte injektionsflaskan.

Inspektera visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. LYNOZYFIC är en klar till lätt opaliserande, färglös till blekgul vätska som är väsentligen fri från synliga partiklar. Kassera injektionsflaskan om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller partiklar.

Dra upp önskad dos från injektionsflaskan med LYNOZYFIC baserat på tabell 1 och överför till en intravenös infusionspåse med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. LYNOZYFIC är kompatibelt med infusionspåsar av polyvinylklorid (PVC) icke-dietylhexylftalat (icke-DEHP), polyolefin (PO) eller etylvinylacetat (EVA). Blanda den utspädda lösningen genom att försiktigt vända på infusionspåsen. Skaka inte lösningen.

Tabell 1: LYNOZYFIC-volymer för tillsats till infusionspåse

LYNOZYFIC-dos (mg)	Mängd LYNOZYFIC per injektionsflaska (mg)	Koncentration i injektionsflaska (mg/ml)	Antal injektion sflaskor som krävs	Total volym LYNOZYFIC för att förbereda dos (ml)	Volym (ml) natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, USP-infusionspåse (PVC eller PO)
5	5	2	1	2,5	50 eller 100
25	5	2	5	12,5	50 eller 100
200	200	20	1	10	50 eller 100
Modifierad dos på grund av biverkning ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50

LYNOZYFIC-dos (mg)	Mängd LYNOZYFIC per injektionsflaska (mg)	Koncentration i injektionsflaska (mg/ml)	Antal injektion sflaskor som krävs	Total volym LYNOZYFIC för att förbereda dos (ml)	Volym (ml) natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, USP-infusionspåse (PVC eller PO)
^a För anvisningar om när den modifierade dosen ska användas, se tabell 3, tabell 4 och tabell 5 i produktresumén.					

Efter spädning enligt anvisningarna, administrera LYNOZYFIC enligt följande:

- Anslut den beredda intravenösa infusionspåsen som innehåller den slutliga LYNOZYFIC-lösningen till ett infusionsaggregat tillverkat av PVC, polyetylenbelagd (PE-belagd) PVC eller polyuretan (PU). Det rekommenderas att använda ett polyetersulfonfilter (PES-filter) på 0,2-5 mikroner.
- Fyll med LYNOZYFIC tills infusionsaggregatet är helt fyllt.
- Blanda inte LYNOZYFIC med andra läkemedel och administrera inte andra läkemedel samtidigt genom samma intravenösa infusionsaggregat.
- När LYNOZYFIC-infusionen är slutförd ska infusionsslangen spolas med tillräcklig mängd steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för att säkerställa att hela innehållet i infusionspåsen administreras.
- Den totala infusionstiden ska inkludera spolning av infusionsslangen.

Spädd lösning ska administreras omedelbart efter beredning. Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har påvisats för infusionsvätska, lösning efter spädning enligt följande:

- Upp till 8 timmar vid rumstemperatur (20°C-25°C) från beredning till start av infusionen.
- Upp till 48 timmar under kylning vid 2°C-8°C från beredning till infusionsstarten.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska läkemedlet användas omedelbart efter beredning. Om det inte används omedelbart är förvaringstider under användning och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2°C-8°C, såvida inte spädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Skydda infusionslösningen från ljus under förvaring.

Kassering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

BILAGA IV

SLUTSATSER OM BEVILJANDE AV DET VILLKORLIGA GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om:

- **Villkorligt godkännande för försäljning**

Efter att ha behandlat ansökan, anser CHMP att nytta-riskförhållandet är gynnsamt för att rekommendera beviljande av villkorligt godkännande för försäljning, vilket förklaras närmare i det offentliga europeiska utredningsprotokollet.