

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LYNOZYFIC 5 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
LYNOZYFIC 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

LYNOZYFIC 5 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 5 mg Linvoseltamab in 2,5 ml in einer Konzentration von 2 mg/ml.

LYNOZYFIC 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Linvoseltamab in 10 ml in einer Konzentration von 20 mg/ml.

Linvoseltamab ist ein rekombinanter humaner Immunglobulin(Ig)G4-basierter bispezifischer Antikörper, hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Zellsuspensionskultur aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Die 5-mg-Durchstechflasche mit Linvoseltamab enthält 2,5 mg Polysorbat 80 in jeder 2,5-ml-Durchstechflasche, was 1 mg/ml entspricht.

Die 200-mg-Durchstechflasche mit Linvoseltamab enthält 10 mg Polysorbat 80 in jeder 10-ml-Durchstechflasche, was 1 mg/ml entspricht.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare bis leicht opalisierende, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit, die im Wesentlichen frei von sichtbaren Partikeln ist, mit einem pH-Wert von 6,0 und einer Osmolarität von etwa 358 mmol/l (2 mg/ml) bzw. etwa 372 mmol/l (20 mg/ml).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

LYNOZYFIC wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter ein Proteasom-Inhibitor, ein Immunmodulator und eine monoklonaler Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die in der Behandlung des multiplen Myeloms erfahren sind.

LYNOZYFIC sollte von einer medizinischen Fachkraft angewendet werden, die direkten Zugang zu einer Notfallausrüstung und entsprechender medizinischer Unterstützung hat, um ggf. schwere Reaktionen wie Zytokin-Freisetzungssyndrom (*cytokine release syndrome*, CRS), Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (*infusion-related reactions*, IRR) oder das immuneffektorzellen-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (*Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) zu behandeln (siehe Abschnitt 4.4).

Vor Beginn der Behandlung sollte ein großes Blutbild erstellt werden. Eine aktive Infektion sollte ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine Schwangerschaft bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte ebenfalls ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.6).

Dosierung

Vorbehandlung

Die in Tabelle 1 aufgeführten Arzneimittel sollten als Vorbehandlung angewendet werden, um das Risiko von CRS und/oder IRR zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Arzneimittel zur Vorbehandlung sollten

angewendet werden, bis zwei volle Dosen ohne CRS und/oder IRR vertragen wurden.

Siehe Tabelle 1

Prophylaxe

Für alle Patienten wird eine prophylaktische Behandlung gemäß den lokalen Richtlinien der Einrichtung gegen *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (PJP) und Herpes-simplex sowie Herpes-zoster-Viren empfohlen. Prophylaktische antimikrobielle und antivirale Arzneimittel, einschließlich Prophylaxe gegen Infektionen mit Zytomegalievirus (*cytomegalovirus*, CMV), sollten basierend auf den lokalen Richtlinien der Einrichtung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Empfohlene Dosierung

Die empfohlenen Step-up- Behandlungsdosen, die volle Behandlungsdosis und die Behandlungshäufigkeit sind in Tabelle 2 aufgeführt. Jede Dosis sollte nur angewendet werden, wenn die vorherige Dosis vertragen wurde. Für Dosen, die nicht vertragen wurden, siehe Tabelle 3, Tabelle 4 und Tabelle 5.

Alle Patienten sind während der Anwendung und nach Abschluss der Infusion der ersten Step-up-Behandlungsdosis 24 Stunden lang auf Anzeichen und Symptome von CRS, IRR und ICANS zu überwachen. Die Patienten sollen angewiesen werden, nach der ersten Step-up-Behandlungsdosis 24 Stunden lang zusammen mit einem Betreuer in der Nähe

Tabelle 1: Arzneimittel zur Vorbehandlung

Dosis	Arzneimittel zur Vorbehandlung	Anwendung im Verhältnis zur LYNOZYFIC Infusion
Step-up-Dosierung (einschließlich der ersten 200-mg-Dosis)	40 mg Dexamethason intravenös	1 bis 3 Stunden vor der Infusion
	Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin 25 mg oral oder intravenös)	30 bis 60 Minuten vor der Infusion
	Paracetamol (z. B. 500 bis 1000 mg oral)	30 bis 60 Minuten vor der Infusion
Zweite 200-mg-Dosis	Dexamethason	1 bis 3 Stunden vor der Infusion
	40 mg Dexamethason intravenös bei Patienten, bei denen CRS und/oder IRR bei der vorherigen Infusion aufgetreten ist	
	10 mg Dexamethason intravenös bei Patienten, bei denen kein CRS und/oder IRR bei der vorherigen Infusion aufgetreten ist	30 bis 60 Minuten vor der Infusion
	Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin 25 mg oral oder intravenös)	
Paracetamol (z. B. 500 bis 1000 mg oral)	30 bis 60 Minuten vor der Infusion	
Nachfolgende Dosen von 200 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Wenn bei dem Patienten bei der vorherigen Infusion ein CRS und/oder IRR aufgetreten ist, sind die Vorbehandlungsarzneimittel wie oben für die zweite 200-mg-Dosis beschrieben zu wiederholen. • Sobald die 200-mg-Dosis ohne CRS und/oder IRR vertragen wird: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wenn der Patient 40 mg Dexamethason intravenös mit der vorherigen Infusion erhalten hat, auf 10 mg Dexamethason intravenös abdosieren und mit anderen Vorbehandlungsarzneimitteln wie oben beschrieben fortfahren. ○ Wenn der Patient mit der vorherigen Infusion 10 mg Dexamethason intravenös erhalten hat, müssen alle Vorbehandlungsarzneimittel abgesetzt werden. 	

des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, bei denen CRS, IRR, eine neurologische Nebenwirkung oder ein beliebiges unerwünschtes Ereignis von Grad ≥ 2 bei der ersten Step-up-Behandlungsdosis aufgetreten ist, sollen während der Anwendung und nach der Anwendung der zweiten Step-up-Behandlungsdosis 24 Stunden lang überwacht werden. Außerdem sollen sie angewiesen werden, 24 Stunden lang zusammen mit einem Betreuer in der Nähe des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Tabelle 2

Behandlungsdauer

Die Behandlung sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Behandlung von Nebenwirkungen

Tabelle 3 beschreibt die Behandlung von CRS. Tabelle 4 beschreibt die Behandlung von ICANS. Tabelle 5 beschreibt die Behandlung anderer Nebenwirkungen.

Zytokin-Freisetzungssyndrom

CRS anhand des klinischen Erscheinungsbilds identifizieren (siehe Abschnitt 4.4). Andere Ursachen für Fieber, Hypoxie und Hypotonie beurteilen und behandeln. Wenn Verdacht auf CRS besteht, LYNOZYFIC aussetzen, bis CRS abklingt. CRS sollte gemäß den Empfehlungen in Tabelle 3 und den aktuellen Praxisleitlinien behandelt werden. Es sollte eine unterstützende Therapie für CRS angewendet werden, die bei schwerem oder

Tabelle 2: Empfohlene Dosierung

Dosierungsschema	Tag ^a	LYNOZYFIC-Dosis	
Step-up-Dosierungsschema	Woche 1 Tag 1	Step-up-Behandlungsdosis 1	5 mg
	Woche 2 Tag 1	Step-up-Behandlungsdosis 2	25 mg
	Woche 3 Tag 1	Erste volle Behandlungsdosis	200 mg
Wöchentliches Dosierungsschema	Woche 4 bis Woche 13 für 10 Behandlungsdosen	Volle Behandlungsdosen	200 mg
2-wöchentliches Dosierungsschema	Woche 14 und danach alle 2 Wochen	Volle Behandlungsdosen	200 mg
Patienten, die mindestens 17 200-mg-Dosen erhalten haben und nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) in oder nach Woche 24 ein sehr gutes teilweises Ansprechen (very good partial response, VGPR) oder ein besseres Ansprechen aufweisen^b			
4-wöchentliches Dosierungsschema	In oder nach Woche 24 und danach alle 4 Wochen	Behandlungsdosen	200 mg

^a Die wöchentlichen Dosen sollten mindestens 5 Tage auseinander liegen.
^b Patienten, die in Woche 24 kein VGPR oder besser erreicht haben, sollten weiterhin alle 2 Wochen LYNOZYFIC erhalten.

lebensbedrohlichem CRS eine Intensivversorgung umfassen kann.

Siehe Tabelle 3

Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxicitätssyndrom (ICANS)

Die Behandlungsempfehlungen für ICANS sind in Tabelle 4 zusammengefasst. LYNOZYFIC beim ersten Anzeichen eines Verdachts auf ICANS aussetzen und eine Konsultation mit einem Neurologen und anderen Spezialisten zur weiteren Beurteilung und Behandlung in Betracht ziehen.

Andere Ursachen neurologischer Symptome ausschließen. Unterstützende Therapie anwenden, die bei schwerem oder lebensbedrohlichem ICANS eine Intensivtherapie umfassen kann.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 3

Andere Nebenwirkungen

Die Behandlungsempfehlungen für andere Nebenwirkungen sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 4

Tabelle 3: Empfehlungen zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms

Grad ^a	Vorliegende Symptome	Empfehlungen
Grad 1	Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$ ^b	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung aussetzen, bis CRS abklingt. Unterstützende Maßnahmen, die eine Intensivversorgung umfassen können. Antizytokintherapie^c und/oder Corticosteroide^d erwägen. Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten.
Grad 2	Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$ ^b mit: Hypotonie, die auf Flüssigkeiten anspricht und keine Vasopressoren erfordert und/oder Hypoxie, die Sauerstoff über eine Nasenkanüle mit niedrigem Fluss ^e oder Blow-by-Sauerstoff erfordert	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung aussetzen, bis CRS abklingt. Unterstützende Maßnahmen, die eine Intensivversorgung umfassen können. Wenn sich die Symptome nicht innerhalb von 4 Stunden bessern, eine Antizytokintherapie^c anwenden. Bei Patienten mit Organtoxizitäten Corticosteroide^d anwenden. Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten.
Grad 3	Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$ ^b mit: Hypotonie, die einen Vasopressor erfordert (mit oder ohne Vasopressin) und/oder Hypoxie, die Sauerstoff mit hohem Fluss ^e über eine Nasenkanüle, Gesichtsmaske, Maske ohne Rückatmung oder Venturi-Maske erfordert.	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung aussetzen, bis CRS abklingt. Unterstützende Maßnahmen, die eine Intensivversorgung umfassen können, einschließlich Antizytokintherapie^c und Corticosteroide^e. Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten. Die Behandlung endgültig abbrechen, wenn CRS Grad 3 bei nachfolgenden Infusionen erneut auftritt.
Grad 4	Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$ ^b mit: Hypotonie, die mehrere Vasopressoren erfordert (außer Vasopressin) und/oder Hypoxie, die Sauerstoff durch Überdruckbeatmung erfordert (z. B. kontinuierliche Überdruckbeatmung (continuous positive airway pressure, CPAP), biphasische Überdruckbeatmung (bilevel positive airway pressure, BiPAP), Intubation und mechanische Beatmung).	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung endgültig abbrechen. CRS sollte gemäß den Empfehlungen zu Grad 3 behandelt werden.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung der Tabelle

Grad ^a	Vorliegende Symptome	Empfehlungen
Sonstiges	AST (Aspartataminotransferase)/ALT (Alaninaminotransferase) > 5 × ONG assoziiert mit CRS Grad 3 oder geringer	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung aussetzen, bis CRS abklingt und AST/ALT < 3 × ONG betragen, wenn der Ausgangswert normal war, bzw. 1,5 bis 3 × des Ausgangswert, wenn der Ausgangswert auffällig war. • Unterstützende Maßnahmen, die eine Intensivversorgung umfassen können, und Überwachung. • Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten.

^a Basierend auf Kriterien zur Einstufung von CRS nach Lee (Lee et al., 2019).
^b Dem CRS zugeschrieben. Fieber tritt nicht immer gleichzeitig mit Hypotonie oder Hypoxie auf, da es durch Interventionen wie Steroide, Antipyretika oder eine Antizytokintherapie maskiert werden kann.
^c 8 mg/kg Tocilizumab als Infusion über 1 Stunde, bis höchstens 800 mg, können in Betracht gezogen werden.
^d Z. B. 20 mg Dexamethason pro Tag in mehreren Dosen oder Äquivalent.
^e Sauerstoff mit niedrigem Fluss ist definiert als Sauerstoff, der mit < 6 l/Minute abgegeben wird; Sauerstoff mit hohem Fluss ist definiert als Sauerstoff, der mit ≥ 6 l/Minute abgegeben wird.

Tabelle 4: Empfehlungen für die Behandlung von ICANS

Grad ^a	Vorliegende Symptome ^b	Empfehlungen
Alle Grade	Siehe Informationen für die einzelnen Grade.	<ul style="list-style-type: none"> • Unterstützende Therapie anwenden, die eine Intensivversorgung umfassen kann. Gemäß aktueller Praxisleitlinien versorgen. • Nicht sedierende Antikonvulsiva zur Anfallsprophylaxe erwägen.
Grad 1	ICE ^c Wert 7–9 oder Bewusstseinstörung ^d : wacht spontan auf.	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung aussetzen, bis die neurologischen Symptome abgeklungen sind oder auf den Ausgangswert zurückkehren. • Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten.
Grad 2	ICE ^c Wert 3–6 oder Bewusstseinstörung ^d : wacht bei Ansprache auf.	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung aussetzen, bis die neurologischen Symptome abgeklungen sind oder auf den Ausgangswert zurückkehren. • Dexamethason^e 10 mg intravenös alle 6 Stunden anwenden. Dexamethason-Anwendung bis zum Abklingen auf Grad 1 oder weniger fortsetzen, dann ausschleichen. • Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten.
Grad 3	ICE ^c Wert 0–2 oder Bewusstseinstörung ^d : wacht nur bei taktilem Stimulus auf, oder Krampfanfälle, entweder: <ul style="list-style-type: none"> • alle klinischen Anfälle, fokal oder generalisiert, die schnell abklingen, oder • nicht konvulsive Anfälle im Elektroenzephalogramm (EEG), die nach Intervention abklingen, oder erhöhter intrakranieller Druck: fokales/lokales Ödem in der zerebralen Bildgebung.	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung aussetzen, bis die neurologischen Symptome abgeklungen sind oder auf den Ausgangswert zurückkehren. • Neurologische Untersuchung erwägen. • Dexamethason^e 10 mg intravenös alle 6 Stunden anwenden. Dexamethason-Anwendung bis zum Abklingen auf Grad 1 oder weniger fortsetzen, dann ausschleichen. • Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten. • Behandlung endgültig abbrechen bei rezidivierendem ICANS Grad 3.
Grad 4	ICE ^c Wert 0 oder Bewusstseinstörung ^d : entweder <ul style="list-style-type: none"> • Patient lässt sich nicht aufwecken oder muss mit heftigen oder wiederholten taktilen Reizen geweckt werden, oder • Stupor oder Koma, oder Krampfanfälle, entweder: <ul style="list-style-type: none"> • lebensbedrohlicher verlängerter Krampfanfall (> 5 Minuten) oder • wiederholte klinische oder elektrische Anfälle ohne Rückkehr zu den Ausgangswerten dazwischen oder motorische Befunde: <ul style="list-style-type: none"> • tiefe fokale motorische Schwäche wie Hemiparese oder Paraparese oder erhöhter intrakranieller Druck/Zerebralödem mit Anzeichen/Symptomen wie: <ul style="list-style-type: none"> • diffuses Zerebralödem in der zerebralen Bildgebung oder • Dezerebrations- oder Dekortikationsstarre oder • Lähmung des 6. Hirnnervs oder • Papillenödem oder • Cushing-Trias. 	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung endgültig abbrechen. • Neurologische Untersuchung erwägen. • Dexamethason^e 10 mg intravenös alle 6 Stunden anwenden. Dexamethason-Anwendung bis zum Abklingen auf Grad 1 oder weniger fortsetzen, dann ausschleichen.

^a Basierend auf der Einstufung von ICANS durch die *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) 2019.
^b Die Versorgung richtet sich nach dem schwersten Ereignis, das keiner anderen Ursache zuzuschreiben ist.

Fortsetzung der Tabelle

- ^c Wenn der Patient geweckt werden kann und eine Beurteilung der immundefektorzellenassoziierten Enzephalopathie (*Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*, ICE) durchgeführt werden kann, bewerten Sie: Orientierung (kennt Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus = 4 Punkte); Benennung (benennt 3 Objekte, z. B. auf Uhr, Stift, Knopf zeigen = 3 Punkte); befolgt Anweisungen (z. B. „Zeigen Sie mir 2 Finger.“ oder „Schließen Sie die Augen und stecken Sie die Ihre Zunge heraus.“ = 1 Punkt); Schreiben (Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben = 1 Punkt); Konzentration (von 100 in 10er-Schritten rückwärts zählen = 1 Punkt). Wenn der Patient nicht geweckt werden kann und keine ICE-Beurteilung durchgeführt werden kann (ICANS Grad 4) = 0 Punkte.
- ^d Nicht auf eine andere Ursache zurückzuführen.
- ^e Alle Verweise auf die Dexamethason-Anwendung beziehen sich auf Dexamethason oder Äquivalent.

Tabelle 5: Empfehlungen zur Behandlung anderer Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Grad	Empfehlungen
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (<i>Infusion-related reactions</i> , IRR)	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> • Infusion stoppen und Symptome behandeln. • Wenn die Symptome Grad 1 oder dem Ausgangswert entsprechen, kann die Behandlung mit der verbliebenen Infusion fortgesetzt werden (die Gesamtinfusionsdauer darf insgesamt 6 Stunden nicht überschreiten). • Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten.
	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Infusion stoppen und Symptome behandeln. • Kann wieder aufgenommen werden, wenn die Symptome Grad 1 oder dem Ausgangswert entsprechen. • Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten. • Behandlung endgültig abbrechen, wenn eine IRR Grad 3 bei nachfolgenden Infusionen erneut auftritt.
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung endgültig abbrechen und Symptome behandeln.
Neurologische Nebenwirkung (außer ICANS)	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung aussetzen, bis die Symptome auf Grad 1 oder auf den Ausgangswert zurückkehren. • Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten.
	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung aussetzen, bis Grad 1 oder Ausgangswert erreicht ist. • Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten.
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Endgültigen Abbruch der Behandlung erwägen. • Wenn die Behandlung nicht endgültig abgebrochen wird, die nachfolgenden Behandlungsdosen aussetzen, bis Grad 1 oder der Ausgangswert erreicht ist. Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten.
Infektionen	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Die Behandlung bei Patienten mit aktiver Infektion aussetzen, bis sich die Infektion auf Grad 1 oder weniger verbessert. • Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten.
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Endgültigen Abbruch der Behandlung erwägen. Wenn die Behandlung nicht endgültig abgebrochen wird, die nachfolgenden Behandlungsdosen aussetzen, bis Grad 1 oder der Ausgangswert erreicht ist. Bei Wiederaufnahme der Dosierung die Empfehlungen in Tabelle 6 beachten.
Andere nicht hämatologische Nebenwirkungen	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung aussetzen, bis Grad 1 oder Ausgangswert erreicht ist. • Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten.
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Endgültigen Abbruch der Behandlung erwägen. • Wenn die Behandlung nicht endgültig abgebrochen wird, die nachfolgenden Behandlungsdosen aussetzen, bis Grad 1 oder der Ausgangswert erreicht ist. Bei Wiederaufnahme der Dosierung die Empfehlungen in Tabelle 6 beachten.
Hämatologische Nebenwirkungen	Thrombozytenzahl unter 50 000/ μ l mit Blutung ODER weniger als 25 000/ μ l	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung aussetzen, bis 25 000/μl oder mehr erreicht wurden und es keine Anzeichen für Blutungen gibt. • Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten.
	Absolute Neutrophilenzahl unter $1,0 \times 10^9/l$ mit Infektion Grad 2 oder höher ODER weniger als $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung aussetzen, bis $0,5 \times 10^9/l$ oder mehr erreicht ist und die Infektion sich auf Grad 1 oder weniger gebessert hat. • Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten.
	Febrile Neutropenie	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung aussetzen, bis die Neutrophilenzahl größer als $1,0 \times 10^9/l$ ist und das Fieber abklingt. • Bei Wiederaufnahme der Behandlung Tabelle 6 beachten.

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

Dosisverzögerungen können erforderlich sein, um Toxizitäten im Zusammenhang mit LYNOZYFIC zu behandeln (siehe Abschnitt 4.4). Siehe Tabellen 3, 4 und 5 zur Behandlung von Nebenwirkungen. Die Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Therapie

mit LYNOZYFIC nach einer Nebenwirkung sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Bei Wiederaufnahme der Therapie sollten die Dosen mit einem Abstand von mindestens 5 Tagen nach der zuvor angewendeten Dosis angewendet werden. Auf Grundlage der klinischen Beurteilung können die Step-up-Behandlungsdosen wiederholt werden. Die in Tabelle 2 empfohlenen Dosen sollen

nicht überschritten werden. Arzneimittel zur Vorbehandlung gemäß Tabelle 1 anwenden. Wenn die angewendete Dosis nach Wiederaufnahme der Behandlung vertragen wird, mit der nächsten Dosis des empfohlenen Dosierungsschemas gemäß Tabelle 2 fortfahren.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 5

Tabelle 6: Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Therapie mit LYNOZYFIC nach einer Nebenwirkung

Letzte angewendete Dosis	Nebenwirkung und Grad	Dosis zur Wiederaufnahme der Therapie mit der nächsten geplanten Dosis ^a	Zusätzliche Empfehlungen für die Wiederaufnahme der Therapie ^b
5 mg	Grad 1: CRS und ICANS	Wenn ≤ 14 Tage seit der letzten Dosis, 25 mg anwenden	<ul style="list-style-type: none"> Anwendung mit der gleichen Infusionsgeschwindigkeit wie bei der vorherigen Dosis.
		Wenn > 14 Tage seit der letzten Dosis, wieder mit der schrittweisen Erhöhung der Dosis von 5 mg beginnen	
	Grad 2: CRS, IRR oder ICANS	Wenn ≤ 14 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, 25 mg anwenden	<ul style="list-style-type: none"> Bei vorbestehendem CRS oder IRR bei Wiederaufnahme der Therapie eine Verringerung der Infusionsrate um bis zu 50 % erwägen (nicht mehr als 6 Stunden insgesamt). Bei vorbestehendem CRS oder ICANS 24 Stunden lang überwachen
		Wenn > 14 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, die Step-up-Dosierung ab 5 mg erneut beginnen	
	Grad 3: CRS, IRR oder ICANS	2,5 mg anwenden	<ul style="list-style-type: none"> Bei vorbestehendem CRS oder IRR bei Wiederaufnahme der Therapie die Infusionsrate um bis zu 50 % verringern (nicht mehr als 6 Stunden insgesamt). Wenn dies vertragen wird, die Rate bei nachfolgenden Infusionen steigern. Bei vorbestehendem CRS oder ICANS 24 Stunden stationär aufnehmen
	Rezidivierender Grad 3: CRS, IRR oder ICANS	Behandlung endgültig abbrechen	nicht zutreffend
	Grad 4: CRS, IRR oder ICANS		
	AST/ALT > 5 × ONG assoziiert mit CRS Grad 2 oder geringer	Bei Transaminasespiegeln, die innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Erhöhung Richtung Ausgangswert tendieren, 25 mg anwenden	<ul style="list-style-type: none"> Bei CRS Grad 2 ist bei Wiederaufnahme der Therapie eine Verringerung der Infusionsrate um bis zu 50 % zu erwägen (nicht mehr als 6 Stunden insgesamt).
		Bei Transaminasespiegeln, die nicht innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Erhöhung Richtung Ausgangswert tendieren, 2,5 mg anwenden	
	Alle anderen Nebenwirkungen in Tabelle 5	Wenn ≤ 14 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, 25 mg anwenden	<ul style="list-style-type: none"> Anwendung mit der gleichen Infusionsrate wie bei der vorherigen Dosis
Wenn > 14 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, die Step-up-Dosierung ab 5 mg erneut beginnen			
25 mg	Grad 1: CRS und ICANS	Wenn ≤ 14 Tage seit der letzten Dosis, 200 mg anwenden	<ul style="list-style-type: none"> Anwendung mit der gleichen Infusionsrate wie bei der vorherigen Dosis
		Wenn > 14 und ≤ 28 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, die Step-up-Dosierung ab 25 mg erneut beginnen	
		Wenn > 28 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, die Step-up-Dosierung ab 5 mg erneut beginnen	
	Grad 2: CRS, IRR oder ICANS	Wenn ≤ 14 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, 200 mg anwenden	<ul style="list-style-type: none"> Bei vorbestehendem CRS oder IRR bei Wiederaufnahme der Therapie eine Verringerung der Infusionsrate um bis zu 50 % erwägen (nicht mehr als 6 Stunden insgesamt). Bei vorbestehendem CRS oder ICANS 24 Stunden lang überwachen
		Wenn > 14 Tage und ≤ 28 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, die Step-up-Dosierung ab 25 mg erneut beginnen	
		Wenn > 28 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, die Step-up-Dosierung ab 5 mg erneut beginnen	
	Grad 3: CRS, IRR oder ICANS	5 mg anwenden	<ul style="list-style-type: none"> Bei vorbestehendem CRS oder IRR bei Wiederaufnahme der Therapie die Infusionsrate um bis zu 50 % verringern (nicht mehr als 6 Stunden insgesamt). Bei vorbestehendem CRS oder ICANS 24 Stunden stationär aufnehmen
	Rezidivierender Grad 3: CRS, IRR oder ICANS	Behandlung endgültig abbrechen	nicht zutreffend
	Grad 4: CRS, IRR oder ICANS		

Fortsetzung der Tabelle

Letzte angewendete Dosis	Nebenwirkung und Grad	Dosis zur Wiederaufnahme der Therapie mit der nächsten geplanten Dosis ^a	Zusätzliche Empfehlungen für die Wiederaufnahme der Therapie ^b
25 mg	AST/ALT > 5 × ONG assoziiert mit CRS Grad 2 oder geringer	Bei Transaminasespiegeln, die innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Erhöhung Richtung Ausgangswert tendieren, 200 mg anwenden	<ul style="list-style-type: none"> Bei CRS Grad 2 ist bei Wiederaufnahme der Therapie eine Verringerung der Infusionsrate um bis zu 50 % zu erwägen (nicht mehr als 6 Stunden insgesamt). Anwendung mit der gleichen Infusionsrate wie bei der vorherigen Dosis
		Bei Transaminasespiegeln, die nicht innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Erhöhung Richtung Ausgangswert tendieren, die Step-up-Dosierung ab 5 mg neu beginnen	
	Wenn ≤ 14 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, 200 mg anwenden		
	Wenn > 14 Tage und ≤ 28 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, die Step-up-Dosierung ab 25 mg erneut beginnen		
200 mg	Grad 1 CRS und ICANS	Wenn ≤ 49 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, 200 mg anwenden	<ul style="list-style-type: none"> Anwendung mit der gleichen Infusionsrate wie bei der vorherigen Dosis
		Wenn > 49 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, die Step-up-Dosierung ab 5 mg erneut beginnen	
	Grad 2: CRS, IRR oder ICANS	Wenn ≤ 49 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, 200 mg anwenden	<ul style="list-style-type: none"> Bei vorbestehendem CRS oder IRR bei Wiederaufnahme der Therapie eine Verringerung der Infusionsrate um bis zu 50 % erwägen (nicht mehr als 6 Stunden insgesamt). Bei vorbestehendem CRS oder ICANS 24 Stunden lang überwachen
		Wenn > 49 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, die Step-up-Dosierung ab 5 mg erneut beginnen	
	Grad 3: CRS, IRR oder ICANS	Wenn ≤ 49 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, 25 mg anwenden	<ul style="list-style-type: none"> Bei vorbestehendem CRS oder IRR bei Wiederaufnahme der Therapie die Infusionsrate um bis zu 50 % verringern (nicht mehr als 6 Stunden insgesamt). Bei vorbestehendem CRS oder ICANS 24 Stunden stationär aufnehmen
		Wenn > 49 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, die Step-up-Dosierung ab 5 mg erneut beginnen	
	Rezidivierender Grad 3: CRS, IRR oder ICANS	Behandlung endgültig abbrechen	nicht zutreffend
	Grad 4: CRS, IRR oder ICANS		
	AST/ALT > 5 × ONG assoziiert mit CRS Grad 2 oder geringer	Bei Transaminasespiegeln, die innerhalb von 7 Tagen Richtung Ausgangswert tendieren, 200 mg anwenden	<ul style="list-style-type: none"> Bei CRS Grad 2 ist bei Wiederaufnahme der Therapie eine Verringerung der Infusionsrate um bis zu 50 % zu erwägen (nicht mehr als 6 Stunden insgesamt).
		Bei Transaminasespiegeln, die nicht innerhalb von 7 Tagen Richtung Ausgangswert tendieren, und wenn seit der letzten Dosis ≤ 49 Tage vergangen sind, 25 mg anwenden	
Bei Transaminasespiegeln, die nicht innerhalb von 7 Tagen Richtung Ausgangswert tendieren, und wenn seit der letzten Dosis > 49 Tage vergangen sind, die Step-up-Dosierung ab 5 mg erneut beginnen			
Alle anderen Nebenwirkungen in Tabelle 5	Wenn ≤ 49 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, 200 mg anwenden	<ul style="list-style-type: none"> Anwendung mit der gleichen Infusionsrate wie bei der vorherigen Dosis 	
	Wenn > 49 Tage seit der letzten Dosis vergangen sind, die Step-up-Dosierung ab 5 mg erneut beginnen		
^a Bei Wiederaufnahme der Therapie sollten die Dosen mit einem Abstand von mindestens 5 Tagen nach der zuvor angewendeten Dosis angewendet werden. ^b Wenn die Infusionsrate verringert wurde und die Behandlungsdosis vertragen wird, kann die Infusionsrate nach klinischem Ermessen bei den folgenden Infusionen schrittweise erhöht werden (Minstdauer von 30 Minuten).			

Versäumte Dosen

Wenn eine Dosis aus einem Grund ausgelassen wird, der nicht in den Tabellen 3, 4 oder 5 aufgeführt ist, sollte die Dosis so bald wie

möglich gemäß Tabelle 7 angewendet werden.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 7

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Für ältere Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 7: Empfehlungen für die Wiederaufnahme der Therapie mit LYNOZYFIC nach einer versäumten Dosis

Letzte angewendete Dosis	Zeit seit der letzten angewendeten Dosis ^a	Maßnahme für die nächste Dosis.
5 mg	≤ 14 Tage	25 mg anwenden
	> 14 Tage	Step-up-Dosierung ab 5 mg erneut beginnen
25 mg	≤ 14 Tage	Anwendung von 200 mg
	> 14 Tage und ≤ 28 Tage	Step-up-Dosierung ab 25 mg erneut beginnen
	> 28 Tage	Step-up-Dosierung ab 5 mg erneut beginnen
200 mg	≤ 49 Tage	Anwendung von 200 mg
	> 49 Tage	Step-up-Dosierung ab 5 mg erneut beginnen

HINWEIS: Arzneimittel zur Vorbehandlung gemäß Tabelle 1 anwenden.

^a Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Wiederaufnahme der Behandlung mit LYNOZYFIC bei Patienten erwägen, die eine Dosisverzögerung von mehr als 30 Tagen benötigen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leicht (CrCL [Kreatinin-Clearance] ≥ 60 bis < 90 ml/min), mäßig (CrCL ≥ 30 bis < 60 ml/min) oder schwer (CrCL ≥ 15 bis < 30 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > ONG bis 1,5 × ONG oder AST > ONG) wird keine Dosisanpassung empfohlen. LYNOZYFIC wurde nicht bei Patienten mit mäßig (Gesamtbilirubin > 1,5 bis 3 × ONG, AST) oder schwer (Gesamtbilirubin > 3 bis 10 × ONG, AST) eingeschränkter Leberfunktion untersucht. Für Patienten mit mäßig oder schwer eingeschränkter Leberfunktion können keine Dosisempfehlungen gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt zur Behandlung des multiplen Myeloms keinen relevanten Nutzen von LYNOZYFIC bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

LYNOZYFIC ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt.

LYNOZYFIC wird als intravenöse Infusion über eine spezielle Infusionsleitung angewendet. Es wird empfohlen, einen 0,2-µm- bis 5-µm-Polyethersulfon (PES)-Filter zu verwenden (siehe Abschnitt 6.6).

- Step-up-Behandlungsdosis 1, Step-up-Behandlungsdosis 2 und die erste volle Behandlungsdosis LYNOZYFIC werden als 4-stündige Infusion angewendet. Wenn die erste volle Behandlungsdosis LYNOZYFIC vertragen wurde, kann die Infusionszeit für die nächste volle Behandlungsdosis auf 1 Stunde und anschließend auf 30 Minuten für alle nachfolgenden vollen Behandlungsdosen reduziert werden.
- Infusionsempfehlungen bei Wiederaufnahme nach einer Nebenwirkung siehe Tabelle 6.
- LYNOZYFIC darf nicht als Stoß- oder Bolusinjektion angewendet werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS)

Bei Patienten unter Linvoseltamab wurden Fälle von CRS gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). CRS ist eine Reaktion, die schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein kann.

Zu den klinischen Anzeichen und Symptomen eines CRS gehörten unter anderem Fieber, Schüttelfrost, Hypoxie, Tachykardie und Hypotonie.

Arzneimittel zur Vorbehandlung (siehe Tabelle 1) anwenden und die Therapie gemäß der Step-up-Dosierung für LYNOZYFIC (siehe Tabelle 2) beginnen, um das Risiko für ein CRS zu verringern.

Alle Patienten sollten während und nach der Infusion auf Anzeichen und Symptome von CRS überwacht werden. Alle Patienten sollten angewiesen werden, beim Auftreten von Anzeichen oder Symptomen eines CRS sofort einen Arzt aufzusuchen.

Bei der ersten Step-up-Behandlungsdosis von LYNOZYFIC sollten alle Patienten angewiesen werden, nach Beendigung der Infusion 24 Stunden lang zusammen mit einer Betreuungsperson in der Nähe des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben.

Bei der zweiten Step-up-Behandlungsdosis und den nachfolgenden Dosen sollten die Patienten angewiesen werden, nach Beendigung der Infusion 24 Stunden lang zusammen mit einer Betreuungsperson in der Nähe des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben:

- Für die zweite Step-up-Behandlungsdosis von LYNOZYFIC, wenn der Patient bei der ersten Step-up-Behandlungsdosis ein CRS hatte

- Für eine weitere Dosis, wenn der Patient bei der vorherigen Dosis ein CRS von Grad 2 hatte

Patienten, bei denen zu irgendeinem Zeitpunkt ein erstes CRS-Ereignis von Grad 3 auftritt, sollten nach Erhalt der nächsten Dosis für 24 Stunden ins Krankenhaus eingewiesen werden.

Patienten sollten beim ersten Anzeichen von CRS sofort untersucht werden, um festzustellen, ob eine Krankenhauseinweisung erforderlich ist. Es sollte gemäß den aktuellen Praxisleitlinien behandelt und unterstützende Maßnahmen sollten angewendet werden. LYNOZYFIC sollte ausgesetzt werden, bis das CRS abklingt. Je nach Schweregrad sollte die nächste Dosis angepasst oder LYNOZYFIC endgültig abgesetzt werden (siehe Tabelle 3).

Reaktion in Zusammenhang mit einer Infusion (Infusion related reaction, IRR)

Möglicherweise lässt sich eine IRR klinisch nicht von Manifestationen eines CRS unterscheiden. Bei IRR je nach Schweregrad der Reaktion die Infusion unterbrechen oder verlangsamen oder LYNOZYFIC dauerhaft absetzen (siehe Tabelle 5).

Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

Bei Patienten unter Linvoseltamab wurden Fälle von ICANS gemeldet (siehe Abschnitt 4.8).

Zu den klinischen Anzeichen und Symptomen von ICANS gehören unter anderem Aphasie, Zerebralödem, Verwirrtheit, Bewusstseinsstrübung, Orientierungsstörung, Enzephalopathie und Krampfanfälle.

Alle Patienten sollten während der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von ICANS überwacht werden.

Bei der ersten Step-up-Behandlungsdosis von LYNOZYFIC sollten alle Patienten angewiesen werden, nach Beendigung der Infusion 24 Stunden lang zusammen mit einer Betreuungsperson in der Nähe des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben

Bei der zweiten Step-up-Behandlungsdosis und den nachfolgenden Dosen sollten die Patienten angewiesen werden, nach Beendigung der Infusion 24 Stunden lang zusammen mit einer Betreuungsperson in der Nähe des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben:

- Für die zweite Step-up-Behandlungsdosis von LYNOZYFIC, wenn der Patient bei der ersten Step-up-Behandlungsdosis ein ICANS hatte
- Für eine weitere Dosis, wenn der Patient bei der vorherigen Dosis ein ICANS von Grad 2 hatte

Patienten, bei denen zu irgendeinem Zeitpunkt ein erstes ICANS-Ereignis von Grad 3 auftritt, sollten nach Erhalt der nächsten Dosis für 24 Stunden ins Krankenhaus eingewiesen werden.

Der Patient sollte beim ersten Anzeichen von ICANS sofort untersucht werden.; Eine unterstützende Therapie sollte angewendet und eine weitere Behandlung gemäß aktueller Praxisleitlinien erwogen werden. LYNOZYFIC sollte ausgesetzt werden, bis das ICANS

abklingt, und je nach Schweregrad sollte die nächste Dosis modifiziert oder LYNOZYFIC dauerhaft abgesetzt werden (siehe Tabelle 4). Patienten sollten angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome von ICANS auftreten.

Aufgrund des Potenzials für ICANS besteht bei Patienten, die LYNOZYFIC erhalten, das Risiko von Verwirrtheit und Bewusstseins-trübung. Patienten anweisen, für 24 Stunden nach Abschluss jeder Step-up-Behandlungs-dosis sowie beim erstmaligen Auftreten neurologischer Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abgeklungen sind (siehe Abschnitt 4.7).

Infektionen

Bei Patienten, die Linvoseltamab erhielten, wurden schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen berichtet. Auch bei Patienten, die LYNOZYFIC erhielten, wurden Fälle von progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML) berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit aktiven Infektionen sollte keine Behandlung eingeleitet werden. Die Patienten sollten vor und während der Behandlung mit LYNOZYFIC auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden. Für alle Patienten wird eine prophylaktische Behandlung entsprechend den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien gegen *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (PJP) und Herpes-simplex- sowie Herpes-zoster-Viren empfohlen. Prophylaktische antimikrobielle und antivirale Arzneimittel, einschließlich Prophylaxe gegen CMV, sollten entsprechend den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien angewendet werden. Die Impfung gegen saisonale Grippe, COVID-19, *Haemophilus influenza* und *Pneumococcus* sollte bei allen Patienten entsprechend den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien durchgeführt werden.

Je nach Schweregrad der Infektion sollte LYNOZYFIC ausgesetzt oder ein dauerhaftes Absetzen erwogen werden (siehe Tabelle 5).

Hypogammaglobulinämie

Bei Patienten, die Linvoseltamab erhalten, wurde Hypogammaglobulinämie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Der Immunglobulinspiegel (Ig-Spiegel) soll vor und während der Behandlung überwacht werden. Eine Behandlung mit subkutanem Ig oder IVIG kann in Betracht gezogen werden, wenn der IgG-Spiegel unter 400 mg/dl fällt. Die Patienten sollen gemäß den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien behandelt werden, dazu gehören u. a. Infektionsschutzmaßnahmen, und antimikrobielle Prophylaxe.

Neutropenie

Bei Patienten, die Linvoseltamab erhielten, wurden Neutropenie und febrile Neutropenie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das große Blutbild soll zu Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung kontrolliert werden. Es sollen unterstützende Maßnahmen gemäß den

lokalen Behandlungsleitlinien angewendet werden. Patienten mit Neutropenie sollten auf Anzeichen einer Infektion überwacht werden. LYNOZYFIC sollte je nach Schweregrad ausgesetzt werden (siehe Tabelle 5).

Impfstoffe

Die Immunreaktion auf Impfstoffe kann bei der Anwendung von LYNOZYFIC verringert sein.

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendvirusimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit LYNOZYFIC wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit Lebendvirusimpfstoffen wird für mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung oder nach der Erholung des Immunsystems nach der Behandlung nicht empfohlen.

Patientenkarte

Der verschreibende Arzt muss die Risiken der Therapie mit LYNOZYFIC mit dem Patienten besprechen. Den Patienten wird eine Patientenkarte ausgehändigt. Sie werden angewiesen, diese stets bei sich zu tragen und sie allen medizinischen Fachkräften vorzulegen. Die Patientenkarte beschreibt häufige Anzeichen und Symptome von CRS und ICANS, gibt Anweisungen, wann ein Patient sofort einen Arzt aufsuchen sollte, gibt Hinweise zur Überwachung und enthält die Kontaktdaten des verschreibenden Arztes.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Polysorbat 80, das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit LYNOZYFIC durchgeführt.

Eine vorübergehende Erhöhung der Zytokine kann die enzymatische Aktivität von CYP450 unterdrücken. Das höchste Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen bei Patienten, die gleichzeitig CYP450-Substrate erhalten, besteht während der Step-up-Dosierung und der ersten vollen 200-mg-Dosis. Auf Toxizität oder Konzentrationen von Arzneimitteln überwachen, die CYP-Substrate sind und bei denen minimale Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen können (z. B. Ciclosporin, Phenytoin, Sirolimus und Warfarin).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütungsmethoden

Der Schwangerschaftsstatus von Patientinnen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung mit LYNOZYFIC überprüft werden.

Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit LYNOZYFIC und für mindestens 5 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von LYNOZYFIC bei Schwangeren vor.

Es wurden keine tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität von Linvoseltamab durchgeführt. Linvoseltamab verursacht eine T-Zell-Aktivierung und Zytokin-Freisetzung. Die Immunaktivierung kann den Fortbestand der Schwangerschaft beeinträchtigen. Es ist bekannt, dass humanes Immunglobulin G (IgG) die Plazenta passiert; daher hat Linvoseltamab das Potenzial, von der schwangere Frau auf den sich entwickelnden Fötus übertragen zu werden. Die Anwendung von LYNOZYFIC während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Basierend auf seinem Wirkmechanismus kann LYNOZYFIC bei Anwendung an eine schwangere Patientin fetale Schäden verursachen, einschließlich B-Zell- und Plasmazell-Lymphozytopenie.

Stillzeit

Es liegen keine Informationen über das Vorhandensein von Linvoseltamab in der Muttermilch, die Auswirkungen auf den gestillten Säugling oder die Auswirkungen auf die Milchproduktion vor. Es ist bekannt, dass humanes IgG in die Muttermilch übergehen kann. Während der Behandlung mit LYNOZYFIC und für mindestens 5 Monate nach der letzten Dosis sollte das Stillen ausgesetzt werden, da bei dem gestillten Kind ein potenzielles Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen besteht.

Fertilität

Es liegen keine Daten zum Einfluss von Linvoseltamab auf die Fertilität beim Menschen vor (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

LYNOZYFIC hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Aufgrund des Potenzials für ICANS besteht bei Patienten, die LYNOZYFIC erhalten, das Risiko von Verwirrtheit und Bewusstseins-trübung (siehe Abschnitt 4.4). Patienten sollen angewiesen werden, für 24 Stunden nach Abschluss jeder Step-up-Behandlungs-dosis und im Falle eines Neuauftretens neurologischer Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (52 %), Zytokin-Freisetzungssyndrom (46 %), Neutropenie (43 %), Husten (42 %), Diarrhö (39 %), Anämie (38 %), Ermüdung (Fatigue) (36 %), Pneumonie (32 %) und Infektion der oberen Atemwege (30 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 75 % der Patienten auf, die LYNOZYFIC erhielten. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (27 %), Pneumonie (13 %), COVID-19 (7 %) und akute Nierenschädigung (5 %).

Bei 19 % der Patienten wurde LYNOZYFIC aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft abgesetzt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Abbruch führten, waren COVID-19-Lungenentzündung (1,7 %), *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (1,7 %) und Sepsis durch *Pseudomonas* (1,7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die beschriebene Sicherheitspopulation umfasst 117 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die LYNOZYFIC in der empfohlenen Step-up-

Behandlungsdosis und vollen Behandlungsdosis erhielten (siehe Abschnitt 5.1). Sofern nicht anders angegeben, basieren die Häufigkeiten der Nebenwirkungen in Tabelle 8 auf der Häufigkeit von Nebenwirkungen jeglicher Ursache, die bei 117 Patienten identifiziert wurden, die Linvoseltamab in der klinischen Studie für eine mediane Dauer von 53 Wochen (Spanne 1–167) erhielten.

Die während der klinischen Studie beobachteten Nebenwirkungen sind nachfolgend nach MedDRA-Systemorganklassen und nach Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeits-

kategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Siehe Tabelle 8

Tabelle 8: Nebenwirkungen bei Patienten mit multiplem Myelom, die mit LYNOZYFIC behandelt wurden

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorien (alle Grade)	Jeder Grad (%)	Grad 3 oder 4 (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie ^a	Sehr häufig	32	21
	COVID-19	Sehr häufig	17	7
	Infektion der oberen Atemwege ^b	Sehr häufig	30	2,6
	Harnwegsinfektion ^c	Sehr häufig	19	8
	Sepsis ^d	Häufig	8	3,4
	Zytomegalievirus-Infektion ^e	Häufig	4,2	2,6
	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie	Gelegentlich	0,9	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	Sehr häufig	43	42
	Thrombozytopenie	Sehr häufig	20	15
	Anämie	Sehr häufig	38	31
	Lymphopenie	Sehr häufig	12	11
	Febrile Neutropenie	Häufig	7	7
Erkrankungen des Immunsystems	Zytokin-Freisetzungssyndrom	Sehr häufig	46	0,9
	Hypogammaglobulinämie	Sehr häufig	16	0,9
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Sehr häufig	15	0,9
	Hyperurikämie	Sehr häufig	10	1,7
	Hypophosphatämie	Sehr häufig	14	0,9
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Sehr häufig	13	0
Erkrankungen des Nervensystems	Enzephalopathie (außer ICANS) ^f	Sehr häufig	16	3,4
	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	Sehr häufig	52	3,4
	Schmerz ^g	Sehr häufig	22	1,7
	Motorische Funktionsstörung ^h	Sehr häufig	18	1,7
	Kopfschmerzen ⁱ	Sehr häufig	23	0,9
	ICANS ⁱ	Häufig	8	2,6
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Sehr häufig	10	4,3
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Sehr häufig	42	0
	Dyspnoe	Sehr häufig	23	0,9
	Nasenverstopfung	Sehr häufig	18	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Sehr häufig	39	1,7
	Verstopfung	Sehr häufig	18	0
	Übelkeit	Sehr häufig	23	0
	Erbrechen	Sehr häufig	20	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag ^k	Sehr häufig	19	2,6
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödem ^l	Sehr häufig	21	0,9
	Fieber	Sehr häufig	17	0
	Ermüdung (Fatigue) ^m	Sehr häufig	36	0
	Schüttelfrost	Sehr häufig	10	0
Untersuchungen	Kreatinin im Blut erhöht	Sehr häufig	12	0
	Gewichtsabnahme	Sehr häufig	10	0
	Transaminasenerhöhung	Häufig	9,4	2,6

Fortsetzung der Tabelle

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorien (alle Grade)	Jeder Grad (%)	Grad 3 oder 4 (%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ⁿ	Häufig	9	1,7
<p>^a Pneumonie umfasst atypische Pneumonie, COVID-19-Lungenentzündung, Haemophilus-Infektion, Grippe, Infektion mit Metapneumovirus, PJP, Pneumonie, Pneumonie durch Zytomegalievirus, Pneumonie durch Pilze, Pneumonie grippal und virale Pneumonie.</p> <p>^b Infektion der oberen Atemwege umfasst akute Sinusitis, Bronchitis, Nasopharyngitis, Pharyngitis, Atemwegsinfektion, Rhinitis, Rhinovirusinfektion, Sinobronchitis, Sinusitis, Infektion der oberen Atemwege und virale Infektion der oberen Atemwege.</p> <p>^c Harnwegsinfektion umfasst Zystitis, Harnwegsinfektion durch Escherichia, Harnwegsinfektionen durch Klebsiella, Harnwegsinfektionen, bakterielle Harnwegsinfektion und Harnwegsinfektion durch Enterokokken sowie Harnwegsinfektion durch Staphylokokken.</p> <p>^d Sepsis umfasst Sepsis, septischen Schock, Sepsis durch Pseudomonas, Streptokokkensepsis, Escherichia-Sepsis und Haemophilus-Sepsis.</p> <p>^e CMV-Infektion umfasst Reaktivierung einer Zytomegalie-Virusinfektion, Zytomegalievirus-Infektion sowie Virämie durch Zytomegalie-Virus und schließt Pneumonie durch Zytomegalievirus aus.</p> <p>^f Enzephalopathie umfasst Agitiertheit, Amnesie, Aphasie, kognitive Störung, Verwirrheitszustand, Delirium, getrübteten Bewusstseinszustand, Enzephalopathie, Gedächtnis beeinträchtigt, Gemütszustand verändert, Stimmungsänderung, Somnolenz, toxische Enzephalopathie und schließt ICANS aus.</p> <p>^g Schmerz umfasst Ohrschmerzen, Flankenschmerz, Schmerz in der Leiste, Schmerzen im Oropharynx, Schmerz und Zahnschmerzen.</p> <p>^h Motorische Funktionsstörung umfasst Dysarthrie, Dysphonie, Gangstörung, Muskelkrämpfe, muskuläre Schwäche und Tremor.</p> <p>ⁱ Kopfschmerzen umfassen Kopfschmerzen und Migräne.</p> <p>^j ICANS basiert auf adjudizierten ICANS, die unter der Bezeichnung ICANS, getrübteten Bewusstseinszustand, Enzephalopathie und toxische Enzephalopathie gemeldet wurden.</p> <p>^k Ausschlag umfasst akneiforme Dermatitis, Kontaktdermatitis, Medikamentenausschlag, Erythem, Ausschlag, erythematösen Ausschlag, makulo-papulösen Ausschlag, juckenden Ausschlag und Stauungsdermatitis.</p> <p>^l Ödem umfasst Gesichtsoedem, Lippenödem, lokalisiertes Ödem, Ödem und peripheres Ödem.</p> <p>^m Ermüdung umfasst Ermüdung (Fatigue), Lethargie und Unwohlsein.</p> <p>ⁿ Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, die mit der IVIG-Verabreichung zusammenhängen, sind nicht eingeschlossen.</p>				

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom

CRS trat bei 46 % der Patienten auf, die LYNOZYFIC in der empfohlenen Dosis erhielten, wobei CRS Grad 1 bei 35 % der Patienten, Grad 2 bei 10 % und Grad 3 bei 0,9 % auftrat. 38 % aller Patienten hatten CRS nach Step-up-Behandlungsdosis 1; 8 % aller Patienten hatten das erste CRS-Ereignis nach einer nachfolgenden Dosis. 17 % der Patienten, die Step-up-Behandlungsdosis 2 erhielten, hatten CRS nach Step-up-Behandlungsdosis 2, 10 % der Patienten, die die erste volle Behandlungsdosis erhielten, hatten CRS nach der ersten vollen Behandlungsdosis LYNOZYFIC und 3,6 % der Patienten, die die zweite volle Behandlungsdosis erhielten, hatten CRS nach der zweiten vollen Behandlungsdosis. Der CRS-Fall Grad 3 wurde nach der ersten Step-up-Behandlungsdosis gemeldet. Bei 9 Patienten trat CRS Grad 2 entweder nach Step-up-Behandlungsdosis 1 oder Step-up-Behandlungsdosis 2 auf, bei 3 Patienten trat CRS Grad 2 nach Step-up-Behandlungsdosis 2 auf. Bei 20 % der Patienten trat rezidivierendes CRS auf. Bei allen Patienten klang CRS ab. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen des CRS nach Abschluss der Infusion betrug 11 Stunden (Spanne: -1,1 - 184) nach der aktuellen Dosis mit einer medianen Dauer von 16 Stunden (Spanne: 1 - 96).

Zu den klinischen Anzeichen und Symptomen von CRS gehörten unter anderem Fieber, Schüttelfrost, Hypoxie, Tachykardie und Hypotonie.

In der klinischen Studie erhielten 19 % der Patienten Tocilizumab und 11 % Corticosteroide zur Behandlung von CRS.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Möglicherweise lässt sich eine IRR klinisch nicht von Manifestationen eines CRS unterscheiden. Bei den Patienten, die mit dem empfohlenen Schema zur Step-up-Dosierung und mit Arzneimitteln zur Vorbehandlung behandelt wurden, betrug die IRR-Rate 9 %, darunter 4,3 % IRR Grad 2 und 1,7 % IRR Grad 3. Bei Verdacht auf IRR sollten die Patienten gemäß den Empfehlungen in Tabelle 5 behandelt werden.

Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

ICANS trat bei 8 % der Patienten auf, die LYNOZYFIC nach dem empfohlenen Dosierungsschema erhielten, darunter Ereignisse vom Grad 3 bei 2,6 % der Patienten. Bei den meisten Patienten trat ICANS nach Step-up-Behandlungsdosis 1 (5 %) auf. Bei 1,8 % der Patienten trat das erste ICANS nach Step-up-Behandlungsdosis 2 auf und bei 0,9 % der Patienten trat ICANS erstmals nach einer nachfolgenden vollen Behandlungsdosis LYNOZYFIC auf. Rezidivierendes ICANS trat bei 0,9 % der Patienten auf. ICANS klang bei allen Patienten ab, außer bei einem Patienten, der seine Einwilligung zur Nachbeobachtung zurückzog. Die mediane Zeit bis zum Beginn des ICANS betrug 1 Tag (Spanne: 1 - 4) nach der aktuellen Dosis mit einer medianen Dauer von 2 Tagen (Spanne: 1 - 11). ICANS kann gleichzeitig mit CRS, nach Abklingen von CRS oder ohne CRS einsetzen. Alle ICANS traten bei Patienten gleichzeitig mit oder nach dem Abklingen von CRS oder IRR auf.

Infektionen

Bei 43 % der Patienten, die LYNOZYFIC in der empfohlenen Dosis erhielten, traten schwere Infektionen auf, darunter Infektionen Grad 3 oder 4 bei 36 %. Bei 4 % der Patienten traten Infektionen auf, die innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis tödlich verliefen. Schwere Infektionen durch opportu-

nistische Erreger traten bei 6 % der Patienten auf. 2 Fälle von progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML) traten bei Patienten auf, die LYNOZYFIC erhielten. Beide Patienten verstarben.

Neutropenie

Neutropenie (einschließlich Neutrophilenzahl erniedrigt) trat bei 43 % der Patienten auf, die LYNOZYFIC in der empfohlenen Dosis in der klinischen Studie erhielten, einschließlich 42 % Ereignisse vom Grad 3-4. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Neutropenie betrug 73 Tage (Spanne: 0 - 421). 74 % der Patienten mit Neutropenie wurden mit G-CSF behandelt. Febrile Neutropenie trat bei 8 % der Patienten auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 - 59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sollen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine geeignete symptomatische Behandlung soll eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Linvoseltamab ist ein humaner, IgG4-basierter, bispezifischer Antikörper, der an CD3 (*Cluster of Differentiation 3*), ein mit dem T-Zell-Rezeptor-Komplex assoziiertes T-Zell-Antigen, und an das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) bindet, das auf der Oberfläche von Zellen der B-Linie des malignen multiplen Myeloms sowie von B-Zellen und Plasmazellen im Spätstadium exprimiert wird. Die gleichzeitige Bindung beider Arme von Linvoseltamab führt zur Bildung einer Synapse zwischen der T-Zelle und der BCMA-exprimierenden Zelle, was eine T-Zell-Aktivierung und Erzeugung einer polyklonalen zytotoxischen T-Zell-Antwort auslöst, die wiederum eine umgeleitete Lyse der Zielzellen verursacht, einschließlich der malignen Zellen der B-Linie des multiplen Myeloms. Dieser Effekt tritt unabhängig von der Spezifität der T-Zell-Rezeptoren oder der Abhängigkeit von Molekülen des Haupthistokompatibilitätskomplexes (*major histocompatibility complex*, MHC) der Klasse 1 auf der Oberfläche der Antigen-präsentierenden Zellen auf.

Pharmakodynamische Wirkungen

Eine vorübergehende Erhöhung der zirkulierenden Zytokine (IL-2, IL-6 und IFN- γ) wurde hauptsächlich während des Step-up-Dosierungsschemas und der ersten vollen 200-mg-Dosis beobachtet. Die stärkste Erhöhung der Zytokine wurde im Allgemeinen 4 Stunden nach jeder Infusion beobachtet. Im Allgemeinen war der Ausgangswert vor der nächsten Dosis wieder erreicht. Nach nachfolgenden Dosen wurde eine begrenzte Zytokinfreisetzung beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Immunogenität

Während der Behandlung in der Studie LINKER-MM1 (30-monatige Evaluierung) betrug die Gesamtinzidenz von therapie-assoziierten Antikörpern gegen Linvoseltamab 1,0 % (2/192) bei Patienten unter Linvoseltamab. Es wurden keine Hinweise auf eine Auswirkung von Anti-Drug-Antikörpern auf die Pharmakokinetik oder Sicherheit beobachtet. Die Daten sind jedoch weiterhin begrenzt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Linvoseltamab wurde bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom in einer offenen, multizentrischen Multikohortenstudie der Phase I/II untersucht: Studie LINKER-MM1. Die Studie umfasste Patienten, die zuvor mindestens 3 Therapien erhalten hatten, darunter ein Proteasom-Inhibitor (PI), ein Immunmodulator (IMiD) und ein Anti-CD38-Antikörper.

Ausgeschlossen aus der Studie waren Patienten mit bekannten MM (multiples Myelom)-Hirnläsionen oder meningealer Beteiligung, neurodegenerativer Erkrankung in der Anamnese, ZNS-Bewegungsstörung,

Krampfanfall innerhalb von 12 Monaten vor der Aufnahme in die Studie, jede Infektion, die innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Anwendung des Studienpräparats einen Krankenhausaufenthalt oder intravenöse Antinfektiva erforderte, unkontrollierte Infektion mit HIV oder HBV, allogene Stammzelltransplantation zu irgendeinem Zeitpunkt in der Anamnese oder autologe Stammzelltransplantation innerhalb von 12 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung, Plasmazellleukämie, primäre systemische Leichtketten-Amyloidose, Waldenstrom-Makroglobulinämie, POEMS-Syndrom und Patienten mit ECOG-Leistungsscore [*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score*] ≥ 2 . Patienten, die zuvor mit auf BCMA-gerichteten bispezifischen Antikörpern, bispezifischen T-Zell-bindenden Therapien und BCMA-CAR-T-Zellen behandelt wurden, waren ausgeschlossen. Die Patienten konnten ein BCMA-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat erhalten haben.

Alle Patienten in Phase I und Phase II der Studie erhielten LYNOZYFIC als intravenöse Infusion in Form einer einzelnen Step-up-Behandlungsdosis von 5 mg in Woche 1 und 25 mg in Woche 2. Nach der Step-up-Dosierung erhielten die Patienten wöchentlich 200 mg LYNOZYFIC für 14 Wochen in Phase I der Studie und für 12 Wochen in Phase II der Studie. Danach erhielten die Patienten alle zwei Wochen 200 mg. Nach mindestens 24 Wochen erhielten die Patienten der Phase II, die ein VGPR oder mehr erreichten, alle 4 Wochen 200 mg LYNOZYFIC. Die Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität behandelt. Die Patienten in der Studie konnten Tocilizumab und Corticosteroide zur Behandlung von CRS erhalten.

Die Wirksamkeitspopulation umfasste 12 Patienten aus Phase I und 105 Patienten aus Phase II der Studie, die die empfohlene Dosis LYNOZYFIC erhielten.

Das mediane Alter betrug 70 Jahre (Spanne: 37–91 Jahre), wobei 26 % der Patienten 75 Jahre oder älter waren; 55 % waren männlich und 45 % waren weiblich; 71 % waren Weiße, 17 % waren Afroamerikaner und 9 % waren Asiaten.

Bei Studieneintritt wurden nach dem *International Staging System* (ISS) für das multiple Myelom 42 % als Stadium I, 35 % als Stadium II und 18 % als Stadium III klassifiziert. Hochrisiko-Zytogenetik (Vorhandensein von del(17p), t(4;14) und t(14;16)) lag bei 39 % der Patienten vor. 16 % der Patienten hatten ein extramedulläres Plasmozytom und 21 % hatten ein paramedulläres Plasmozytom. 20 % der Patienten hatten einen Knochenmarkplasmazellanteil von ≥ 60 %.

Die mediane Anzahl der vorherigen Therapielinien betrug 5 (Spanne: 2–16); 97 % der Patienten erhielten mindestens 3 vorherige Therapielinien. 66 % der Patienten erhielten zuvor eine Stammzelltransplantation. Alle Patienten erhielten zuvor eine Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper. 82 % der Patienten waren Triple-Class-refraktär (refraktär gegenüber einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-

CD38-Antikörper). 9 % der Patienten wurden zuvor mit einem BCMA-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat behandelt. 85 % der Patienten waren refraktär gegenüber der letzten Therapielinie.

Die Wirksamkeit wurde basierend auf der objektiven Ansprechrate (*objective response rate*, ORR) beurteilt, die anhand der Kriterien der *International Myeloma Working Group* (IMWG) gemessen und durch ein verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee (*independent review committee*, IRC) bestimmt wurde. Die sekundären Endpunkte umfassten die Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DOR) und die Negativitätsrate der minimalen Resterkrankung (*minimal residual disease*, MRD). Die Daten sind in Tabelle 9 dargestellt. Der Median (Spanne) der Nachbeobachtung ab Anfangsdosis für Responder betrug 16 (2,5, 38) Monate.

In Phase II der Studie waren 97 % der behandelten Responder nach mindestens 12 Monaten auf eine Dosis alle 4 Wochen übergegangen.

Die mediane Zeit bis zu Komplettremission (*complete response*, CR) oder besser betrug 8 Monate (Bereich: 2, 14 Monate).

Siehe Tabelle 9 auf Seite 12

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für LYNOZYFIC eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung des multiplen Myeloms gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Zulassung unter besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Linvoseltamab wurde bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom über einen Dosisbereich von 1 mg bis 800 mg nach intravenöser Infusion charakterisiert. C_{max} , C_{trough} und AUC_{τ} von Linvoseltamab am Ende des wöchentlichen und zweiwöchentlichen Dosierungsschemas sowie im Steady-State des 4-wöchentlichen Dosierungsschemas werden in Tabelle 10 auf der 200-mg-Dosisstufe dargestellt.

Siehe Tabelle 10 auf Seite 12

Verteilung

Basierend auf dem populationspharmakokinetischen Modell beträgt das geschätzte geometrische Mittel (VK%) des Verteilungsvolumens im Steady-State ($V_{d,ss}$) von Linvoseltamab 7,05 l (33,6 %).

Biotransformation

Es wird erwartet, dass Linvoseltamab auf katabolen Wegen in kleine Peptide metabolisiert wird.

Elimination

Die Elimination von Linvoseltamab wird durch zwei parallele Prozesse vermittelt: einen linearen, nicht sättigbaren katabolen Prozess und einen nicht linearen, sättigbaren zielgerichteten Weg.

Basierend auf dem populationspharmakokinetischen Modell ist die Zeit bis zum Erreichen der unteren Bestimmungsgrenze (*lower limit of quantification*, LLOQ) (0,078 mg/l) nach der letzten Dosis von 200 mg wöchentlich, 2-wöchentlich und 4-wöchentlich in Tabelle 11 dargestellt.

Siehe Tabelle 11

Besondere Patientengruppen

Die Ergebnisse der populationspharmakokinetischen Analysen zeigen keine klinisch relevanten Unterschiede in der Exposition (wie C_{trough} , AUC_{τ}) gegenüber Linvoseltamab basierend auf Alter (37 bis 91 Jahre; N = 282), Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit [Weiß (N = 205), Asiatisch (N = 18) oder Schwarz (N = 44)].

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine formellen Studien zu Linvoseltamab bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt.

Die Ergebnisse der populationspharmakokinetischen Analysen zeigen keine klinisch relevanten Unterschiede in der Exposition gegenüber Linvoseltamab zwischen Patienten mit normaler Nierenfunktion (N = 78; CrCL \geq 90 ml/min) und Patienten mit leicht (N = 116; CrCL \geq 60 bis < 90 ml/min), mäßig (N = 76; CrCL \geq 30 bis < 60 ml/min) und schwer (N = 11; CrCL \geq 15 bis < 30 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien zu Linvoseltamab bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt.

Die Ergebnisse der populationspharmakokinetischen Analysen zeigen keine klinisch relevanten Unterschiede in der Exposition gegenüber Linvoseltamab zwischen Patienten mit normaler Leberfunktion (N = 255) und leichter Leberfunktionsstörung (N = 27; Gesamtbilirubin > ONG bis 1,5 \times ONG oder AST > ONG). Die Auswirkungen einer mäßig (Gesamtbilirubin > 1,5 bis 3 \times ONG, beliebige AST) oder schwer (Gesamtbilirubin > 3 bis 10 \times ONG, beliebige AST) eingeschränkten Leberfunktion auf die PK von Linvoseltamab sind nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine Studien mit Linvoseltamab zur Karzinogenität oder Genotoxizität durchgeführt.

Es wurden keine spezifischen Studien durchgeführt, um die potenziellen Auswirkungen von Linvoseltamab auf die Fertilität zu beurteilen.

Es wurden keine tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Entwicklungstoxizität von Linvoseltamab durchgeführt. Es ist bekannt,

Tabelle 9: Wirksamkeitsergebnisse für LINKER-MM1

Wirksamkeitseindpunkte	LYNOZYFIC N = 117
Objektive Ansprechrate (ORR) % (n) (95 %-KI)	71 % (83) (62, 79)
Komplettremission (CR) oder besser, % (n) (95 %-KI)	50 % (58) (40, 59)
Stringente Komplettremission (sCR), % (n)	44 % (52)
Komplettremission (CR), % (.)	5 % (6)
Sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR), % (n)	14 % (16)
Partielles Ansprechen (PR), % (n)	8 % (9)
Dauer des Ansprechens (DOR)^a	N = 83
Median, Monate (95 %-KI)	29 (19, NE)
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Monate)	N = 83
Median, Monate (Spanne)	0,95 (0,5, 6)
MRD-Negativitätsrate bei Patienten, die CR oder sCR erreichen, % (n) [N = 58]^b (95 %-KI)	41 % (24) (29, 55)

^a DOR wurde definiert als die Zeit vom ersten Auftreten eines dokumentierten PR oder CR bis zum Auftreten eines Ereignisses (dokumentierte Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat).

^b MRD-Negativität war definiert als der Anteil der Patienten in CR oder sCR, die MRD-negativ getestet wurden. Die MRD-Negativität wurde anhand eines *Next-Generation-Sequencing-Assay* (ClonoSEQ) basierend auf einem Schwellenwert von 10^{-5} oder des Euroflow-Assays unter Verwendung eines Schwellenwertes von 10^{-5} beurteilt.

KI = Konfidenzintervall; MRD = minimale Resterkrankung; NE = nicht einschätzbar

Tabelle 10: Geometrisches Mittel (VK%) der modellbasierten Expositionsparameter der empfohlenen Dosis für Linvoseltamab

Dosierungszeitraum	C_{max} (mg/l)	C_{trough} (mg/l)	AUC_{τ} (mg*Tag/l)
Ende der wöchentlichen 200-mg-Dosis (Woche 14)	124 (50,4)	61,8 (123)	592 (74,6)
Ende der zweiwöchentlichen 200-mg-Dosis (Woche 24)	97,9 (52,7)	30,2 (213)	727 (95,3)
Ende der 4-wöchentlichen 200-mg-Dosis (Woche 48)	64,8 (45,1)	6,3 (362)	574 (84,6)

^a AUC_{τ} für das festgelegte Dosierungsintervall.

Tabelle 11: Elimination der empfohlenen Dosis für Linvoseltamab

Dosierungszeitraum	Zeit bis zum Erreichen von LLOQ (0,078 mg/l) ^a (Wochen)
200 mg wöchentlich	20,1 [5,86; 40,3]
200 mg 2-wöchentlich	18,9 [5,43; 40,3]
200 mg 4-wöchentlich	15,6 [5,15; 36,4]

^a Werte sind Medianwerte [5. und 95. Perzentil]

dass humanes IgG die Plazenta passiert. Daher hat Linvoseltamab das Potenzial, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen zu werden. Basierend auf seinem Wirkmechanismus kann Linvoseltamab eine fetale B-Zell- und Plasmazell-Lymphozytopenie verursachen, die für den Fötus schädlich sein kann, sowie ein vorübergehendes CRS, das für den Fortbestand der Schwangerschaft schädlich sein kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
 Histidinhydrochlorid-Monohydrat
 Saccharose

Polysorbat 80
 Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
 30 Monate

Infusionslösung

Nach der Zubereitung ist die verdünnte Lösung sofort zu infundieren. Die chemische und physikalische Stabilität für die ge-

Tabelle 12: LYNOZYFIC-Volumen zur Zugabe in den Infusionsbeutel

LYNOZYFIC-Dosis (mg)	Menge LYNOZYFIC pro Durchstechflasche (mg)	Konzentration der Durchstechflasche (mg/ml)	Anzahl der benötigten Durchstechflaschen	LYNOZYFIC-Gesamtvolumen zur Vorbereitung der Dosis (ml)	Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektion, USP Infusionsbeutel (PVC oder PO), Volumen (ml)
5	5	2	1	2,5	50 oder 100
25	5	2	5	12,5	50 oder 100
200	200	20	1	10	50 oder 100
Modifizierte Dosis aufgrund von Nebenwirkungen ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50

^a Anweisungen zur Anwendung der modifizierten Dosis siehe Tabellen 3, 4 und 5.

brauchsfertige verdünnte Infusionslösung wurde wie folgt nachgewiesen:

- Bis zu 8 Stunden bei Raumtemperatur (20 bis 25 °C) von der Zubereitung bis zum Beginn der Infusion.
- Bis zu 48 Stunden im Kühlschrank bei 2 bis 8 °C von der Zubereitung bis zum Beginn der Infusion.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, übernimmt der Anwender die Verantwortung für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verwendung. Üblicherweise dürfen 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschritten werden, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

Die Infusionslösung muss vor Licht geschützt aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2,5 ml Konzentrat in einer 5-ml-Durchstechflasche aus durchsichtigem Typ-1-Glas mit einem grauen, beschichteten Chlorbutylstopfen mit einer 20-mm-Aluminium-Verschlusskappe mit weißem Schnappverschluss.

Packung mit einer Durchstechflasche.

200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

10 ml Konzentrat in einer 20-ml-Durchstechflasche aus durchsichtigem Typ-1-Glas mit einem grauen, beschichteten Chlorbutylstopfen mit einer 20-mm-Aluminium-Verschlusskappe mit blauem Schnappverschluss.

Packung mit einer Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anweisungen zur Verdünnung

Verwenden Sie aseptische Techniken zur Vorbereitung von LYNOZYFIC. Jede Durchstechflasche ist nur für eine Einzeldosis vorgesehen. Entsorgen Sie alle nicht verwendeten Reste aus der Durchstechflasche.

Durchstechflasche nicht schütteln.

Nehmen Sie vor der Anwendung eine Sichtprüfung auf Partikel und Verfärbungen vor. LYNOZYFIC ist eine klare bis leicht opalisierende, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit, die im Wesentlichen frei von sichtbaren Partikeln ist. Entsorgen Sie die Durchstechflasche, wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist oder Partikel enthält.

Entnehmen Sie die gewünschte Dosis aus der Durchstechflasche LYNOZYFIC gemäß Tabelle 12 und transferieren Sie sie in einen intravenösen Infusionsbeutel mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9%). LYNOZYFIC ist mit Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid (PVC), Nicht-Diethylhexylphthalat (Nicht-DEHP), Polyolefin (PO) oder Ethylvinylacetat (EVA) kompatibel. Vermischen Sie die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umkehren. Schütteln Sie die Lösung nicht.

Siehe Tabelle 12

Aufbewahrungsbedingungen für die Infusionslösung siehe Abschnitt 6.3.

Nachdem LYNOZYFIC wie angewiesen verdünnt wurde, wenden Sie es folgendermaßen an:

- Schließen Sie den vorbereiteten intravenösen Infusionsbeutel mit der endgültigen LYNOZYFIC-Lösung an den Infusionsschlauch aus PVC, Polyethylen(PE)-beschichtetem PVC oder Polyurethan (PU) an. Es wird empfohlen, einen 0,2-µm- bis 5-µm-Polyethersulfon(PES)-Filter zu verwenden.
- Befüllen Sie die Leitung bis zum Ende des Infusionsschlauchs mit LYNOZYFIC.
- LYNOZYFIC darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder gleichzeitig über denselben intravenösen Zugang angewendet werden.
- Nach Abschluss der LYNOZYFIC-Infusion spülen Sie die Infusionsleitung mit einem angemessenen Volumen steriler Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9%), um sicherzustellen, dass der gesamte

Inhalt des Infusionsbeutels angewendet wird.

- Die gesamte Infusionszeit sollte auch das Spülen der Infusionsleitung umfassen.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Regeneron Ireland DAC
 One Warrington Place
 Dublin 2
 D02 HH27
 Irland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 23. April 2025

10. STAND DER INFORMATION

07/2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt

