

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lunsumio 1 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
Lunsumio 30 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Lunsumio 1 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon conține mosunetuzumab 1 mg în 1 ml la o concentrație de 1 mg/ml.

Lunsumio 30 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon conține mosunetuzumab 30 mg în 30 ml la o concentrație de 1 mg/ml.

Mosunetuzumab este un anticorp monoclonal anti-CD20/CD3 umanizat complet de tip imunoglobulina (Ig)G1, produs în celule ovariene de hamster chinezesc (OHC) prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Lichid limpede, incolor, cu un pH de 5,8 și osmolalitate de 240-356 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Lunsumio în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom folicular (LF) recidivat sau refractar, cărora li s-au administrat cel puțin două tratamente sistemice anterioare.

4.2 Doze și mod de administrare

Lunsumio trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea tratamentelor antineoplazice, într-un spațiu cu dotări medicale corespunzătoare pentru gestionarea reacțiilor severe, precum sindromul eliberării de citokine (SEC) (vezi pct. 4.4).

Doze

Profilaxie și premedicație

Lunsumio trebuie administrat pacienților după o hidratare corespunzătoare.

În Tabelul 1 sunt furnizate detalii cu privire la premedicația recomandată pentru SEC și reacțiile legate de administrarea în perfuzie.

Tabelul 1 Premedicație care trebuie administrată pacienților înainte de perfuzia cu Lunsumio

Pacienți care necesită premedicație	Premedicație	Administrare
Ciclurile 1 și 2: toți pacienții	Corticoterapie intravenoasă: dexametazonă în doză de 20 mg sau metilprednisolon în doză de 80 mg.	Finalizați cu cel puțin 1 oră înainte de perfuzia cu Lunsumio
Începând cu ciclul 3: pacienții care au manifestat SEC de orice grad după administrarea primei doze	Antihistaminic: clorhidrat de difenhidramină în doză de 50-100 mg, un echivalent oral sau un antihistaminic pe cale intravenoasă	Cu cel puțin 30 de minute înainte de perfuzia cu Lunsumio
	Antipiretic: Paracetamol în doză de 500-1000 mg	

Doza recomandată de Lunsumio pentru fiecare dintre ciclurile de 21 de zile este specificată în Tabelul 2.

Tabelul 2 Doza de Lunsumio pentru pacienții cu limfom folicular recidivat sau refractar

Ziua de tratament	Doza de Lunsumio	Viteza de perfuzare
Ciclul 1	Ziua 1	Perfuziile cu Lunsumio în ciclul 1 de tratament trebuie administrate în decurs de minimum 4 ore.
	Ziua 8	
	Ziua 15	
Ciclul 2	Ziua 1	Dacă perfuziile din ciclul 1 sunt bine tolerate, perfuziile ulterioare cu Lunsumio pot fi administrate pe parcursul a 2 ore.
Începând cu ciclul 3	Ziua 1	

Durata tratamentului

Lunsumio trebuie administrat timp de 8 cicluri, cu excepția cazului în care apar toxicități inacceptabile sau se înregistrează progresia bolii.

La pacienții care obțin răspuns complet la tratament nu este necesară continuarea acestuia mai mult de 8 cicluri. La pacienții cu răspuns parțial sau la care boala se stabilizează ca răspuns la tratamentul cu Lunsumio după 8 cicluri, tratamentul ar trebui continuat timp de încă 9 cicluri (17 cicluri în total), cu excepția situației în care pacientul are reacții toxice inacceptabile sau prezintă progresia bolii.

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

Dacă în ciclul 1 se întârzie administrarea oricărei doze cu > 7 zile, se va administra din nou doza anterioară tolerată înainte de a se relua tratamentul conform schemei planificate.

Dacă întreruperea administrării are loc între ciclurile 1 și 2 iar perioada de întrerupere rezultată este ≥ 6 săptămâni, Lunsumio se va administra în doză de 1 mg în ziua 1, în doză de 2 mg în ziua 8, iar apoi se va continua tratamentul planificat în ciclul 2, cu doza de 60 mg în ziua 15.

Dacă întreruperea administrării având ca rezultat o perioadă fără tratament de ≥ 6 săptămâni are loc între oricare dintre ciclurile începând cu ciclul 3, Lunsumio se va administra în doză de 1 mg în ziua 1, în doză de 2 mg în ziua 8, iar apoi se va continua tratamentul conform schemei planificate, cu doza de 30 mg în ziua 15.

Modificarea dozei

În cazul pacienților care prezintă reacții adverse de gradul 3 sau 4 (de exemplu, infecție gravă, exacerbare tumorală, sindrom de liză tumorală), tratamentul trebuie oprit temporar până la remiterea simptomelor (vezi pct. 4.4).

SEC trebuie identificat pe baza manifestărilor clinice (vezi pct. 4.4). Pacienții trebuie evaluați și tratați pentru alte cauze ale febrei, hipoxiei și hipotensiunii arteriale, cum ar fi infecția/sepsisul. Este posibil ca reacțiile legate de perfuzie (RLP) să fie imposibil de distins clinic de manifestările SEC. În cazul în care se suspectează RLP sau SEC, pacienții trebuie tratați conform recomandărilor din tabelul 3.

Tabelul 3 Gradele de severitate SEC¹ și gestionarea corespunzătoare

Gradul de severitate al SEC	Gestionarea SEC²	Următoarea perfuzie programată cu Lunsumio
Gradul 1 Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$	<p>Dacă SEC apare pe durata perfuziei:</p> <ul style="list-style-type: none">• Trebuie întreruptă perfuzia și tratate simptomele• Perfuzia trebuie reluată la aceeași viteză de perfuzare după ce simptomele s-au remis• Dacă simptomele reapar odată cu reluarea perfuziei, aceasta trebuie întreruptă <p>Dacă SEC apare după administrarea perfuziei:</p> <ul style="list-style-type: none">• Trebuie tratate simptomele <p>Dacă SEC persistă >48 ore după tratamentul simptomatologiei:</p> <ul style="list-style-type: none">• Trebuie luată în considerare administrarea de dexametazonă³ și/sau tocilizumab^{4, 5}	<p>Simptomele trebuie să se fi remis de cel puțin 72 de ore înainte de administrarea următoarei perfuzii</p> <p>Pacientul trebuie monitorizat mai frecvent</p>
Gradul 2 Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ și/sau hipotensiune arterială care nu necesită administrarea de vasopresoare și/sau hipoxie care impune administrarea de oxigen cu flux redus ⁶ prin canulă nazală sau mască facială fără etanș	<p>Dacă SEC apare pe durata perfuziei:</p> <ul style="list-style-type: none">• Trebuie întreruptă perfuzia și tratate simptomele• Perfuzia trebuie reluată la o viteză redusă cu 50% după ce simptomele s-au remis• Dacă simptomele reapar odată cu reluarea perfuziei, aceasta trebuie întreruptă <p>Dacă SEC apare după administrarea perfuziei:</p> <ul style="list-style-type: none">• Trebuie tratate simptomele <p>Dacă nu se observă nicio îmbunătățire după tratarea simptomelor:</p> <ul style="list-style-type: none">• Trebuie luată în considerare administrarea de dexametazonă³ și/sau tocilizumab^{4, 5}	<p>Simptomele trebuie să se fi remis de cel puțin 72 de ore înainte de a se administra următoarea perfuzie</p> <p>Premedicația se va optimiza după cum este necesar⁷</p> <p>Trebuie luată în considerare reducerea vitezei de perfuzare cu 50% pentru următoarea perfuzie, cu monitorizarea mai frecventă a pacientului.</p>

Gradul de severitate al SEC	Gestionarea SEC ²	Următoarea perfuzie programată cu Lunsumio
<p>Gradul 3</p> <p>Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ și/sau hipotensiune arterială necesitând administrarea de vasopresoare (cu sau fără vasopresină) și/sau hipoxie necesitând administrare de oxigen cu flux crescut⁸ prin canulă nazală, mască facială, mască de oxigen fără reinhalare sau mască Venturi</p>	<p>Dacă SEC apare pe durata perfuziei:</p> <ul style="list-style-type: none"> Trebuie întreruptă perfuzia administrată curent Trebuie tratate simptomele Trebuie administrate dexametazonă³ și tocilizumab^{4,5} <p>Dacă SEC apare după administrarea perfuziei:</p> <ul style="list-style-type: none"> Trebuie tratate simptomele Trebuie administrate dexametazonă³ și tocilizumab^{4,5} <p>Dacă SEC este refractar la tratamentul cu dexametazonă și tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> Trebuie administrate tipuri alternative de imunosupresoare⁹ și metilprednisolon în doză de 1000 mg/zi pe cale intravenoasă până la ameliorarea clinică 	<p>Simptomele trebuie să se fi remis de cel puțin 72 de ore înainte de a se administra următoarea perfuzie</p> <p>Pacienții trebuie spitalizați pentru administrarea perfuziei următoare</p> <p>Premedicația trebuie optimizată după cum este necesar⁷</p> <p>Următoarea perfuzie trebuie administrată la o viteză de perfuzare de 50%.</p>
<p>Gradul 4</p> <p>Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ și/sau hipotensiune arterială necesitând administrarea mai multor vasopresoare (cu excepția vasopresinei) și/sau hipoxie necesitând administrare de oxigen cu presiune pozitivă (de exemplu, CPAP, BiPAP, intubație și ventilație mecanică)</p>	<p>Dacă SEC apare în timpul sau după administrarea perfuziei:</p> <ul style="list-style-type: none"> Trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu Lunsumio Trebuie tratate simptomele Trebuie administrate dexametazonă³ și tocilizumab^{4,5} <p>Dacă SEC este refractar la tratamentul cu dexametazonă și tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> Trebuie administrate tipuri alternative de imunosupresoare⁹ și metilprednisolon în doză de 1000 mg/zi pe cale intravenoasă până la ameliorarea clinică 	

¹ ASTCT = Societatea Americană pentru Transplant și Terapie Celulară (*American Society for Transplant and Cellular Therapy*). Premedicația poate masca febra, prin urmare, dacă manifestările clinice sunt sugestive pentru SEC, vă rugăm să urmați aceste instrucțiuni privind gestionarea lor

² Dacă SEC este refractar la tratament, luați în considerare alte etiologii, cum ar fi limfocitocitoza hemofagocitară

³ Dexametazona trebuie administrată în doze de 10 mg pe cale intravenoasă la fiecare 6 ore (sau doze echivalente) până la ameliorarea clinică

⁴ În studiul GO29781, tocilizumab a fost administrat pe cale intravenoasă în doze de 8 mg/kg (a nu se depăși 800 mg de perfuzie), așa cum este necesar pentru gestionarea SEC

⁵ Dacă după administrarea primei doze nu se observă nicio ameliorare clinică a semnelor și simptomelor de SEC, se poate administra intravenos o a doua doză de tocilizumab de 8 mg/kg, la interval de minimum 8 ore de la prima doză (maxim 2 doze per eveniment de SEC). În cadrul fiecărei perioade de 6 săptămâni de tratament cu Lunsumio, cantitatea totală de tocilizumab, nu trebuie să depășească 3 doze

⁶ Oxigenul cu flux scăzut este definit ca oxigen cu debit < 6 l/minut

⁷ Pentru informații suplimentare, consultați Tabelul 1

⁸ Oxigenul cu flux crescut este definit ca oxigen cu debit ≥ 6 l/minut

⁹ Riegler L et al. (2019)

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor de Lunsumio la pacienți cu vârsta ≥ 65 de ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Lunsumio nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă. Pe baza datelor farmacocinetice, ajustările dozei nu sunt considerate necesare la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Mosunetuzumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Pe baza datelor farmacocinetice, ajustările dozei nu sunt considerate necesare (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Lunsumio la copii cu vârsta mai mică de 18 ani nu a fost încă stabilită.

Mod de administrare

Lunsumio este destinat exclusiv administrării în perfuzie intravenoasă.

Lunsumio trebuie diluat utilizând o tehnică aseptică, sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății. Trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă, printr-o linie de perfuzie destinată doar acestui medicament. Pentru administrarea Lunsumio nu trebuie utilizate filtre de tipul celor încorporate în linia de perfuzie. Filtrele din camerele de picurare pot fi utilizate pentru a administra Lunsumio.

În primul ciclu, Lunsumio trebuie administrat în perfuzie intravenoasă pe parcursul a minimum 4 ore. Dacă perfuziile din ciclul 1 sunt bine tolerate, în ciclurile ulterioare acestea se pot administra pe parcursul a 2 ore.

Lunsumio nu trebuie administrat prin injectare intravenoasă rapidă sau în bolus.

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

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

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

Sindromul eliberării de citokine (SEC)

La pacienții cărora li s-a administrat Lunsumio au apărut reacții ce pun în pericol viața, inclusiv SEC (vezi pct. 4.8). Semnele și simptomele au inclus pirexie, frisoane, hipotensiune arterială, tahicardie, hipoxie și cefalee. Reacțiile legate de perfuzie pot fi imposibil de distins clinic de manifestările SEC. Evenimentele SEC au survenit preponderent în ciclul 1 și au fost asociate în special cu dozele administrate în zilele 1 și 5.

Pacienților trebuie să li se administreze premedicație constând în corticosteroizi, antipiretice și antihistaminice cel puțin până în ciclul 2. Înainte de administrarea Lunsumio pacienții trebuie să primească o hidratare corespunzătoare. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de SEC. Pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală dacă și în orice moment apar semne sau simptome de SEC. Medicii trebuie să instituie tratament de susținere, cu administrare de tocilizumab și/sau corticosteroizi, după cum este indicat (vezi pct. 4.2).

La pacienții cărora li s-a administrat Lunsumio, s-a raportat limfohistiocitoză hemofagocitară (LHH), inclusiv cazuri letale. LHH este un sindrom care pune în pericol viața, caracterizat prin febră, hepatomegalie și citopenie. LHH trebuie luată în considerare atunci când manifestarea SEC este atipică sau prelungită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor clinice ale LHH (vezi pct. 4.2). Pentru LHH suspectată, Lunsumio trebuie întrerupt și inițiat tratamentul pentru LHH.

Infecțiile grave

La pacienții tratați cu Lunsumio au apărut infecții grave precum pneumonia, bacteriemia și sepsisul sau șocul septic, unele dintre acestea punând în pericol viața sau fiind soldate cu deces (vezi pct. 4.8). După administrarea perfuziei cu Lunsumio au fost înregistrate cazuri de neutropenie.

Lunsumio nu trebuie administrat în prezența infecțiilor active. Trebuie exercitată precauție atunci când se ia în considerare utilizarea Lunsumio a pacienții cu infecții cronice sau recurente în antecedente (de exemplu, infecție cronică, activă, cu virusul Epstein-Barr), cu afecțiuni subiacente care îi pot face susceptibili la infecții sau care au fost tratați anterior intensiv cu imunosupresoare. Pacienților trebuie să li se administreze profilactic medicamente antibacteriene, antivirale și/sau antifungice, în funcție de caz. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de infecție, atât înainte cât și după administrarea Lunsumio și tratați corespunzător. În cazul apariției neutropeniei febrile, pacienții trebuie evaluați pentru prezența unei infecții și controlată prin tratament cu antibiotice, administrare de lichide și alte măsuri de susținere, conform ghidurilor locale.

Exacerbarea tumorală

La pacienții tratați cu Lunsumio au fost raportate cazuri de exacerbare tumorală (vezi pct. 4.8). Manifestările au inclus apariția sau agravarea revărsatului pleural, durere localizată, tumefiere la nivelul leziunilor limfomatoase și inflamație tumorală. În concordanță cu mecanismul de acțiune a Lunsumio, exacerbarea tumorală este probabil cauzată de influxul de limfocite T la nivelul sediilor tumorii în urma administrării Lunsumio.

Nu au fost identificați factori de risc specifici asociați cu exacerbarea tumorală; cu toate acestea, la pacienții cu tumori voluminoase localizate în proximitatea căilor respiratorii și/sau organelor vitale, există un risc de compromitere a funcției acestora și de morbiditate din cauza efectului de masă produs de tumoră secundar exacerbării tumorale. Pacienții tratați cu Lunsumio trebuie monitorizați și evaluați pentru eventuale exacerbări tumorale în regiunile anatomice critice.

Sindromul de liză tumorală (SLT)

La pacienții tratați cu Lunsumio au fost raportate cazuri de SLT (vezi pct. 4.8). Înainte de administrarea Lunsumio pacienților trebuie să li se asigure o hidratare corespunzătoare. Pacienților li se va administra preventiv tratament antihiperuricemic (de exemplu, alopurinol, rasburicază). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor sau simptomelor de SLT, în special pacienții cu încărcătură tumorală mare sau cu tumori care proliferază rapid și pacienții cu funcție renală scăzută. Pacienții trebuie monitorizați pentru parametrii biochimici sanguini și orice anomalii trebuie gestionate cu promptitudine.

Imunizări

Nu trebuie administrate vaccinuri cu virus viu și/sau viu-atenuat concomitent cu Lunsumio. Nu au fost efectuate studii la pacienți imunizați cu vaccinuri vii.

Cardul pacientului

Medicul prescriptor trebuie să discute riscurile tratamentului cu Lunsumio cu pacientul. Pacientului trebuie să i se furnizeze un card al pacientului și să fie instruit să îl păstreze permanent asupra sa. Cardul pacientului include o descriere a semnelor și simptomelor de SEC, precum și instrucțiuni privind situațiile în care pacientul trebuie să solicite asistență medicală.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Nu se poate exclude un efect tranzitoriu relevant din punct de vedere clinic asupra substraturilor CYP450 cu interval terapeutic îngust (de exemplu, warfarina, voriconazol, ciclosporină, etc), având în vedere că inițierea tratamentului cu Lunsumio cauzează o creștere temporară a nivelurilor de citokine, care ar putea determina inhibarea enzimelor CYP450. Atunci când se inițiază tratamentul cu Lunsumio la pacienții tratați cu substraturi ale CYP450 cu interval terapeutic îngust, trebuie luată în considerare monitorizarea terapiei și ajustată doza medicamentului concomitent după cum este necesar.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Lunsumio și încă 3 luni după administrarea ultimei perfuzii de Lunsumio.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Lunsumio la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale privind utilizarea Lunsumio sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Lunsumio nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă mosunetuzumab/metaboliții săi se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Lunsumio.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectele asupra fertilității la om. În studiile de toxicitate cu durata de 26-săptămâni efectuate la maimuțe cynomolgus, nu s-au observat efecte asupra organelor reproducătoare masculine sau feminine la niveluri de expunere (ASC) similare cele ale pacienților cărora li s-a administrat doza recomandată.

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

Lunsumio are influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții care prezintă reacții adverse cu impact asupra stării de conștiență trebuie evaluați și sfătuiți să nu conducă vehicule sau să opereze utilaje grele sau potențial periculoase până când reacțiile nu s-au remis.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse (RA) descrise în această secțiune au fost identificate în cadrul studiului clinic pivot GO29781 la pacienți tratați cu doza recomandată (n=218). Pacienții aveau limfom folicular (41,3%), limfom difuz cu celule B mari/limfom folicular transformat (40,4%) limfom cu celule în manta (11,5%), transformare richteriană (6,4%) și alte histologii (0,5%). Numărul median al ciclurilor de tratament cu Lunsumio a fost de 8 (interval 1 -17), 37% dintre pacienți au primit 8 cicluri și 15% au primit mai mult de 8 cicluri, până la 17 cicluri.

Reacțiile adverse cel mai frecvent ($\geq 20\%$) observate au fost sindromul eliberării de citokine, neutropenia, pirexia, hipofosfatemia și cefaleea. Reacțiile adverse grave cel mai frecvent ($\geq 2\%$) observate au fost sindromul eliberării de citokine (SEC) (21% conform sistemului ASTCT de clasificare pe grade de severitate), pirexia (5%) și pneumonia (3%). Nouă din 218 pacienți (4,1%) au întrerupt tratamentul cu Lunsumio din cauza unui eveniment advers. SEC a fost singura reacție adversă care a determinat întreruperea tratamentului la mai mult de un pacient (2 pacienți [0,9%]).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos pe clase MedDRA de aparate, sisteme și organe (ASO) și pe categorii de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4 Reacțiile adverse apărute la pacienții tratați cu Lunsumio

Clasa de aparate, sisteme și organe / termen preferat sau reacție adversă	Toate gradele de severitate	Gradul 3– 4
Infecții și infestări		
Infecții la nivelul tractului respirator superior	Frecvente	Frecvente
Infecții la nivelul tractului urinar	Frecvente	Frecvente
Pneumonie	Frecvente	Frecvente
Neoplasme benigne, maligne și de tip nedeterminat (inclusiv chisturi și polipi)		
Exacerbare tumorală	Frecvente	Frecvente
Tulburări hematologice și limfatice		
Neutropenie ¹	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Anemie	Foarte frecvente	Frecvente
Trombocitopenie ²	Foarte frecvente	Frecvente
Neutropenie febrilă	Frecvente	Frecvente
Limfohistiocitoză hemofagocitară	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar		
Sindrom al eliberării de citokine ³	Foarte frecvente	Frecvente

Clasa de aparate, sisteme și organe / termen preferat sau reacție adversă	Toate gradele de severitate	Gradul 3– 4
Tulburări metabolice și de nutriție		
Hipofosfatemie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipopotasemie	Foarte frecvente	Frecvente
Hipomagneziemie	Foarte frecvente	Foarte rare
Sindrom de liză tumorală	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos		
Cefalee	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale		
Diaree	Foarte frecvente	Foarte rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
Erupție cutanată tranzitorie	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Prurit	Foarte frecvente	Foarte rare
Xerodermie	Foarte frecvente	Foarte rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Pirexie	Foarte frecvente	Frecvente
Frisoane	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Investigații diagnostice		
Valori crescute ale alaninaminotransferazei	Foarte frecvente	Frecvente
Valori crescute ale aspartataminotransferazei	Frecvente	Frecvente

¹ Neutropenia include neutropenie și scăderea numărului de neutrofile

² Trombocitopenia include trombocitopenie și scăderea numărului de trombocite

³ Conform Societății Americane pentru Transplant și Terapie Celulară (*American Society for Transplant and Cellular Therapy*)

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindromul eliberării de citokine (SEC)

SEC (sistemul ASTCT de clasificare pe grade de severitate) de orice grad au apărut la 39% (86/218) dintre pacienți, evenimentele de gradul 2 survenind la 14%, cele de gradul 3 la 2,3% și cele de gradul 4, la 0,5% dintre pacienții tratați cu Lunsumio. Singurul pacient cu eveniment de gradul 4 a fost un pacient care avea LF în fază leucemică, care a manifestat concomitent și SLT.

SEC de orice grad a apărut la 15% dintre pacienți după doza din ziua 1 a ciclului 1; la 5% după doza din ziua 8 a ciclului 1; la 33% după doza din ziua 15 a ciclului 1, iar 5% dintre evenimente au survenit la pacienți după ciclul 2 și 1% în ciclul 3 și ciclurile ulterioare. Intervalul median de timp de la

inițierea administrării până la debutul SEC a fost de 5 ore (interval: 1-73 ore) în ziua 1 a ciclului 1, de 28 de ore (interval: 5-81 ore) în ziua 8 a ciclului 1, de 25 de ore (interval: 0,1-391 ore) în ziua 15 a ciclului 1 și de 46 de ore (interval: 12-82 ore) în ziua 1 a ciclului 2. SEC s-a remis la toți pacienții și durata mediană a evenimentelor SEC a fost de 3 zile (interval de 1-29 zile).

În rândul celor 86 de pacienți care au prezentat SEC, cele mai frecvente semne și simptome de SEC au fost pirexia (98%), frisoanele (36%), hipotensiunea arterială (35%), tahicardia (24%), hipoxia (22%) și cefaleea (16%).

La 16% dintre pacienți s-a utilizat tocilizumab și/sau corticosteroizi pentru gestionarea evenimentului de SEC: 6% au primit tocilizumab în monoterapie, 6% doar corticosteroizi și 4%, atât tocilizumab, cât și corticosteroizi. Dintre cei 10% pacienți care au fost tratați cu tocilizumab (în asociere cu sau fără corticosteroid), 86% au primit doar o doză de tocilizumab, cu nu mai mult de două doze de tocilizumab, administrat pentru un singur eveniment de SEC. Dintre pacienții care au prezentat SEC de gradul 2, 48% au primit tratament simptomatic fără corticosteroizi sau tocilizumab, 18% au primit tocilizumab în monoterapie, 21% au primit doar corticosteroizi și 12% au fost tratați atât cu corticosteroizi, cât și cu tocilizumab. Pacienților cu SEC de gradul 3 sau 4 li s-a administrat tratament cu tocilizumab, corticosteroizi, vasopresoare și/sau oxigenoterapie. Trei procente dintre pacienți au prezentat hipotensiune arterială și/sau hipoxie fără febră după administrarea Lunsumio; 2% dintre pacienți au fost tratați cu tocilizumab și/sau corticosteroizi în absența febrei.

Spitalizările din cauza SEC au fost necesare la 21% dintre pacienți și durata mediană a spitalizării a fost de 5 zile (interval de 0-30 zile).

Neutropenia

Neutropenia de orice grad a fost înregistrată la 28% dintre pacienți, dintre care 24% au prezentat evenimente de gradul 3-4. Intervalul median până la debutul primelor evenimente de neutropenie/scădere a numărului de neutrofile a fost de 48 de zile (interval: 1-280 zile), iar durata mediană a acestora a fost de 8 zile (interval: 1-314 zile). La 68% dintre cei 60 de pacienți care au prezentat evenimente de neutropenie/scădere a numărului de neutrofile s-au administrat factori de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) pentru tratarea evenimentelor.

Infecțiile grave

Infecțiile grave de orice grad au survenit la 17% dintre pacienți. O proporție de 1,8% dintre pacienți au prezentat infecții grave concomitent cu neutropenie de gradul 3-4. Intervalul median până la debutul primei infecții grave a fost de 50 de zile (interval: 1-561 zile), iar durata mediană a infecției a fost de 12 zile (interval: 2-174 zile). Evenimentele de gradul 5 au fost înregistrate la 0,9% dintre pacienți și au inclus pneumonia și sepsisul.

Exacerbarea tumorală

Cazurile de exacerbare tumorală (incluzând revărsat pleural și inflamația tumorii) au fost înregistrate la 4% dintre pacienți, dintre care 1,8% au prezentat evenimente de gradul 2 și 2,3%, evenimente de gradul 3. Intervalul median până la debut a fost de 13 zile (interval de 5-84 zile), iar durata mediană a evenimentelor a fost de 10 zile (interval de 1-77 zile).

Sindromul de liză tumorală (SLT)

SLT a survenit la 0,9% dintre pacienți, concomitent cu SEC. A existat un pacient cu limfom folicular în fază leucemică care a prezentat SLT de gradul 4. SLT a debutat în zilele 2 și 24 și s-a remis în 4 și, respectiv, 6 zile.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pacienții trebuie atent monitorizați pentru apariția semnelor sau simptomelor de reacții adverse și trebuie instituit tratamentul simptomatic corespunzător.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, alte neoplazice; anticorpi monoclonali, codul ATC: L01FX25

Mecanism de acțiune

Mosunetuzumab este un anticorp bispecific anti-CD20/CD3 de mobilizare a limfocitelor-T cu acțiune țintită asupra celulelor-B ce exprimă markerul CD20. Este un agonist cu activare condiționată; distrugerea celulelor-B vizate se produce numai în contextul legării simultane la markerul CD20 de pe suprafața celulelor-B și la markerul CD3 de pe suprafața celulelor-T. Conectarea ambelor brațe ale mosunetuzumab are ca rezultat formarea unei sinapse imunologice între celula B țintă și limfocitul T citotoxic, determinând activarea acestuia din urmă. Eliberarea subsecventă și dirijată a perforinei și granzimelor de la nivelul celulelor-T activate prin sinapsa imunologică induce liza celulelor-B, urmată de distrugerea acestora.

Lunsumio a cauzat depleția celulelor B (definită printr-un număr al celulelor-B CD19 < 0,07 x 10⁹/l) și hipogamaglobulinemie (definită prin niveluri ale IgG < 500 mg/dl).

Eficacitatea și siguranța clinică

Limfom non-Hodgkin cu celule B recidivat sau refractar

A fost derulat un studiu clinic deschis, multicentric, cu mai multe cohorte (GO29781) pentru evaluarea Lunsumio la pacienți cu limfom non-Hodgkin cu celule B recidivat sau refractar pentru care nu se preconizează că terapia va îmbunătăți supraviețuirea. În cohorta pacienților cu limfom folicular (LF) (n=90), o cerință preliminară pentru pacienții cu LF recidivat sau refractar (gradul 1-3A) a fost tratamentul anterior cu cel puțin două terapii sistemice, printre care un anticorp monoclonal anti-CD20 și un agent alchilant. Pacienții cu LF de gradul 3b și pacienții cu LF transformat la intrarea în studiu nu au fost eligibili pentru participare; cei cu istoric de LF transformat, dar cu LF de grad 1-3A la intrarea în studiu au fost incluși în cohorta LF.

Au fost excluși din studiu pacienții cu status de performanță conform Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) ≥ 2 , cu boli cardiovasculare semnificative (de exemplu, boală cardiovasculară clasa III sau IV conform New York Heart Association, infarct miocardic în ultimele 6 luni, aritmii cardiace instabile sau angină pectorală instabilă), boli pulmonare active semnificative, disfuncție renală (clearance al creatininei [ClCr] < 60 ml/minut și nivel crescut al creatininei serice), boli autoimune active semnificative, infecții active (mai precis, infecție activă cronică cu EBV, hepatită C acută sau cronică, hepatita B, infecție cu HIV), leucoencefalopatie multifocală progresivă, limfom SNC actual sau în antecedente sau implicare SNC, sindrom de activare macrofagică/limfohistiocitoză hemofagocitară în antecedente, transplant alogen de celule stem sau transplant de organ efectuate anterior.

Pacienților li s-a administrat Lunsumio pe cale intravenoasă în cadrul unui ciclu de 21 de zile după cum urmează:

- Ziua 1 a ciclului 1: 1 mg
- Ziua 8 a ciclului 1: 2 mg
- Ziua 15 a ciclului 1: 60 mg
- Ziua 1 a ciclului 2: 60 mg
- Ziua 1 a ciclului 3 și ulterior: 30 mg

Numărul median al ciclurilor de tratament a fost de 8, 59% dintre pacienți au primit 8 cicluri și 18% au primit peste 8 până la 17 cicluri.

Vârsta mediană a pacienților a fost de 60 de ani (interval de la 29 la 90 de ani), 31% dintre aceștia au avut vârsta > 65 de ani și 7,8% dintre aceștia au avut vârsta \geq 75. Șaizeci și unu procente dintre pacienți au fost de sex masculin, 82% au fost de rasă caucaziană, 9% de rasă mongoloidă, 4% de rasă negroidă, 100% au avut un status de performanță conform ECOG de 0 sau 1 și 34% au avut tumori voluminoase (cel puțin o leziune > 6 cm). Numărul median al tratamentelor administrate anterior a fost de 3 (interval: 2-10): 38% dintre pacienți primiseră 2 tratamente anterioare, 31% primiseră 3 tratamente anterioare și 31%, mai mult de 3 tratamente anterioare.

Toți pacienții fuseseră tratați anterior cu anticorpi anti-CD20 și agenți alchilanți, la 21% se efectuase anterior transplant autolog de celule stem, 19% fuseseră tratați cu inhibitori PI3K, 9%, cu rituximab plus lenalidomidă și 3%, cu terapii CAR-T. Șaptezeci și nouă procente dintre pacienți aveau boală refractară la terapia cu anticorpi monoclonali anti-CD20 și 53%, boală refractară la terapia atât cu anticorpi monoclonali anti-CD20, cât și cu agenți alchilanți. Șaizeci și nouă procente dintre pacienți aveau boală refractară la ultima terapie administrată anterior și la 52% se înregistrase progresia bolii în interval de 24 de luni de la prima terapie sistemică.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost răspunsul complet (RC), determinat de o instituție de evaluare independentă (*independent review facility*, IRF) pe baza criteriilor standard pentru LNH (Cheson 2007). Rezultatele cu privire la eficacitate sunt rezumate în tabelul 5.

Tabelul 5 Rezumatul datelor de eficacitate la pacienții cu LF recidivat/refractor

Parametru de evaluare a eficacității	Lunsumio N=90
Perioadă mediană de observație de 18,3 luni (interval 2 – 27 luni)	
Răspuns complet (RC), n (%) , (ÎÎ 95%)	54 (60,0) (49,1; 70,2)
Rata de răspuns obiectiv (RRO) n (%) (ÎÎ 95%)	72 (80,0) (70,3; 87,7)
Răspuns parțial (RP) n (%) (ÎÎ 95%)	18 (20,0) (12,3, 29,8)
Durata răspunsului (DR)¹	
Pacienți cu eveniment, n (%)	29 (40,3)
Mediana în luni (ÎÎ 95%)	22,8 (9,7, NA)
Proporția pacienților fără evenimente pe curba K-M	
la 12 luni (ÎÎ 95%)	61,8 (50,0, 73,7)
la 18 luni (ÎÎ 95%)	56,9 (44,1, 69,6)
Durata răspunsului complet (DRC)²	
Pacienți cu eveniment, n (%)	16 (29,6)
Mediana în luni (ÎÎ 95%)	NA (14,6, NA)
Proporția pacienților fără evenimente pe curba K-M,	
la 12 luni (ÎÎ 95%)	71,4 (57,9, 84,9)
la 18 luni (ÎÎ 95%)	63,7 (48,0, 79,4)

ÎÎ=interval de încredere; K-M=Kaplan-Meier; NA= nu a fost atinsă.

Momentul limită pentru colectarea datelor: 27 august 2021

Testarea ipotezelor s-a realizat pentru criteriul principal de evaluare, reprezentat de rata RC evaluată de IRF.

¹ DR este definită prin intervalul de timp de la prima apariție a unui RC sau RP documentat până la momentul la care survine un eveniment (progresia documentată a bolii sau decesul, oricare eveniment are loc primul).

² DRC este definită prin intervalul de timp de la prima apariție a unui RC sau RP documentat până la momentul la care survine un eveniment (progresia documentată a bolii sau decesul, oricare eveniment are loc primul).

Perioada mediană de monitorizare pentru DR a fost de 14,9 luni. Rezultatele exploratorii suplimentare privind eficacitatea au inclus timpul median până la primul răspuns (1,4 luni, interval: 1,1 - 8,9) și timpul median până la primul răspuns complet (3,0 luni, interval: 1,1 - 18,9).

Imunogenitatea

Imunogenitatea mosunetuzumab a fost evaluată cu ajutorul testului de absorbție imuno-enzimatică (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA). Niciun pacient nu a avut rezultate pozitive la testul pentru anticorpi anti-mosunetuzumab dintre cei 418 pacienți evaluabili pentru ADA (anticorpi anti-

medicament) care au fost tratați cu Lunsumio în monoterapie, tratament intravenos, în cadrul studiului GO27981. Relevanța clinică a anticorpilor anti mosunetuzumab nu a putut fi evaluată pe baza informațiilor disponibile.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Lunsumio la toate subgrupele de copii și adolescenți pentru tratamentul neoplasmelor cu celule-B mature (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Aprobare condiționată

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Expunerea farmacocinetică (FC) a mosunetuzumab a crescut în manieră aproximativ proporțională cu doza pe intervalul dozelor studiate, de la 0,05 la 60 mg. Farmacocinetica populațională după administrările intravenoase ale Lunsumio a fost descrisă prin intermediul unui model bicompartimental cu clearance dependent de timp, exprimat în parametri descrescători de la o valoare inițială (CL_{base}) înregistrată la începutul tratamentului până la atingerea unui platou reprezentat de starea de echilibru (CL_{ss}), conform timpului de înjumătățire tranzitoriu de 16,3 zile. A fost observat un grad moderat până la înalt de variabilitate farmacocinetică pentru mosunetuzumab și a fost caracterizat printr-o variabilitate inter-individuală (VII) cu un coeficient de variație (CV) de la 18% la 86% pentru parametrii FC ai mosunetuzumab: VII a fost estimată pentru valoarea CL_{base} (CV de 63%), volumul de distribuție în compartimentul central (CV de 31%), volumul de distribuție în compartimentul periferic (CV de 25%), CL_{ss} (CV de 18%), și timpul de înjumătățire tranzitoriu (CV de 86%).

După primele două cicluri (mai exact, 42 de zile) de tratament cu Lunsumio, concentrația serică atinge valoarea C_{max} la finalul dozei perfuzabile intravenoase de Lunsumio din ziua 1 a ciclului 2, cu o medie a concentrației maxime de 17,9 $\mu\text{g/ml}$ și un CV procentual de 49,6%. Valoarea medie totală a expunerii ASC pentru cele două cicluri (42 zile) de mosunetuzumab a fost de 126 zile• $\mu\text{g/ml}$, cu un CV procentual de 44,4%.

Absorbție

Lunsumio se administrează pe cale intravenoasă.

Distribuție

Volumul estimat de distribuție în compartimentul central pentru mosunetuzumab la nivelul populației a fost de 5,49 l după administrarea în perfuzie intravenoasă a Lunsumio. Deoarece mosunetuzumab este un anticorp nu s-au efectuat studii privind capacitatea de legare la proteinele plasmatiche.

Metabolizare

Calea de metabolizare a mosunetuzumab nu a fost studiată în mod direct. La fel ca în cazul altor proteine de uz terapeutic, se anticipează că mosunetuzumab va fi degradat în peptide de dimensiuni mici și aminoacizi prin mecanisme catabolice.

Eliminare

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, valorile medii estimate ale CL_{ss} și ale clearance-ului inițial (CL_{base}) au fost de 1,08 l/zi și, respectiv, de 0,584 l/zi. Timpul de înjumătățire terminal estimat a fost de 16,1 zile la starea de echilibru, pe baza estimărilor generate de modelul farmacocinetic populațional. Conform rezultatelor obținute în studiul GO29781, concentrația serică a mosunetuzumab atinge C_{max} la finalul perfuziei intravenoase și ulterior scade în manieră bi-exponențială.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Vârsta nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii mosunetuzumab, pe baza analizei farmacocinetice populaționale care a inclus pacienți cu vârsta între 19 și 96 de ani (n=439). Nu au fost observate diferențe importante din punct de vedere clinic în farmacocinetica mosunetuzumab pentru pacienții din acest grup de vârstă.

Greutatea corporală

La fel ca în cazul altor proteine de uz terapeutic, a existat o asociere pozitivă între greutatea corporală și clearance-ul și volumul de distribuție estimate pentru mosunetuzumab. Cu toate acestea, pe baza analizei expunere-răspuns și a marjelor de expunere clinică, luând în considerare expunerile la pacienții cu greutatea „scăzută” (<50 kg) sau „mare” (≥ 112 kg), nu sunt necesare ajustări ale dozei în funcție de greutatea corporală a pacientului.

Sex

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, clearance-ul la starea de echilibru pentru mosunetuzumab este ușor mai scăzut la femei (~13%) comparativ cu bărbații. Nu sunt necesare ajustări ale dozei în funcție de sexul pacientului, conform analizei relației doză-răspuns.

Rasa

Rasa (mongoloidă vs non-mongoloidă) nu a fost identificată drept covariabilă care influențează farmacocinetica mosunetuzumab.

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii specifice pentru determinarea efectului insuficienței renale asupra farmacocineticii mosunetuzumab. Eliminarea pe cale renală a mosunetuzumab intact, având în vedere că acesta este un anticorp monoclonal tip IgG, este de așteptat să fie redusă și de importanță minoră.

Analiza farmacocinetică populațională a mosunetuzumab a indicat faptul că farmacocinetica acestuia nu este influențată de clearance-ul creatininei (ClCr). Farmacocinetica mosunetuzumab la pacienții cu insuficiență renală ușoară (ClCr de 60 până la 89 ml/min, n=178) sau moderată (ClCr de 30 până la 59 ml/minut, n=53) a fost similară cu cea a pacienților cu funcție renală normală (ClCr ≥ 90 ml/minut, n=200). Datele farmacocinetice de la pacienții cu insuficiență renală severă (ClCr de 15 până la 29 ml/min) sunt limitate (n=1) și nu permit formularea unor recomandări privind dozele. Lunsumio nu a fost studiat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal și/sau tratați prin dializă.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii specifice pentru determinarea efectului insuficienței hepatice asupra farmacocineticii mosunetuzumab. IgG sunt eliminate în special prin mecanisme catabolice intracelulare și, prin urmare, nu este anticipată o influență a insuficienței hepatice asupra clearance-ului mosunetuzumab.

Analiza farmacocinetică populațională a mosunetuzumab a indicat faptul că insuficiența hepatică nu afectează farmacocinetica mosunetuzumab. Farmacocinetica mosunetuzumab la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubină totală > LSVN până la 1,5 x LSVN sau AST > LSVN, n=53) a fost similară cu cea înregistrată la pacienții cu funcție hepatică normală (n=384). Numărul pacienților cu insuficiență hepatică moderată este limitat (bilirubină totală > 1,5–3 x LSVN, orice valori AST, n=2) și nu au fost investigați pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii pentru investigarea farmacocineticii mosunetuzumab la copii și adolescenți (vârsta < 18 ani).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea sistemică

Principalele rezultate non-clinice pentru mosunetuzumab din studiile de toxicitate după doze unice și doze repetate, cu durata de până la 26 săptămâni, au inclus evenimente tranzitorii de SEC post-administrare limitate la prima doză, infiltrate celulare inflamatorii vasculare/perivasculare, identificate în special la nivelul SNC și mai puțin la nivelul altor organe, cel mai probabil secundare eliberării de citokine și activării celulelor imune, precum și o creștere a susceptibilității la infecție în urma administrării pe termen lung, din cauza depleției prelungite de celule B.

Toate acestea au fost considerate efecte mediate farmacologic, de natură reversibilă. În toate studiile a fost înregistrat un singur caz de apariție a convulsiilor la un animal, la valori C_{max} și expuneri ASC (calculate ca valoare medie pe un interval de 7 zile) de 3,3- și, respectiv, 1,8- ori mai mari decât cele înregistrate la pacienții tratați cu Lunsumio la doza și conform schemei recomandate în studiul GO29781.

Efecte asupra fertilității

Un studiu privind toxicitatea după expunere prelungită, cu durata de 26 săptămâni, în care s-au administrat doze intravenoase la maimuțe cynomolgus mature sexual, a inclus și o evaluare a efectelor asupra organelor reproducătoare masculine și feminine. Mosunetuzumab nu a avut efecte nici asupra organelor reproducătoare masculine, nici asupra celor feminine, la expuneri (ASC) similare cu expunerile (ASC) pacienților care au primit doza recomandată.

Efecte toxice asupra funcției de reproducere

Nu s-au efectuat studii cu mosunetuzumab care să evalueze efectele toxice ale acestuia asupra dezvoltării. Având în vedere gradul scăzut de transfer placentar al anticorpilor în primul trimestru de sarcină, mecanismul de acțiune și datele disponibile despre mosunetuzumab, precum și datele referitoare la clasa anticorpilor anti-CD20, riscul de teratogenitate este scăzut. Studiile efectuate cu mosunetuzumab la animale negestante au demonstrat că depleția prelungită a limfocitelor B poate determina o creștere a riscului de infecții oportuniste, care pot cauza pierderi fetale. SEC tranzitoriu asociat cu administrarea Lunsumio poate avea, de asemenea, efecte nocive asupra sarcinii.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-histidină
L-metionină
Acid acetic (cu ajustarea pH-ului)
Sucroză
Polisorbat 20 (E 432)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

- Lunsumio nu trebuie amestecat sau administrat prin aceeași linie de perfuzie cu alte medicamente.
- Nu trebuie utilizați alți solvenți decât soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluția injectabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) pentru diluarea Lunsumio deoarece utilizarea acestora nu a fost testată.
- Nu au fost observate incompatibilități între Lunsumio și pungile de perfuzie din materiale de contact cu medicamentul precum policlorura de vinil (PVC) sau poliolefine (PO) de tipul polietilenei (PE) sau polipropilenei (PP). În plus, nu au fost observate incompatibilități cu seturile de perfuzie sau instrumentele auxiliare din materiale de contact precum PVC, PE, poliuretan (PUR), polibutadienă (PBD), silicon, acrilonitril butadien stiren (ABS), policarbonat (PC), polieteruretan (PEU), etilenpropilenă fluorurată (FEP) sau politetrafluoretilenă (PTFE), sau cu membrana filtrului din camera de picurare, compusă din poliamidă (PA).
- Nu trebuie utilizate filtre încorporate în linia de perfuzie.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani.

Soluția diluată

Stabilitatea chimică și fizică după diluare au fost demonstrate pentru un interval de 24 ore la temperaturi cuprinse între 2 °C - 8 °C și pentru un interval de 24 de ore, la temperaturi de 9 °C - 30 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, intervalul și condițiile de păstrare după diluare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod obișnuit nu trebuie să depășească 24 ore în condițiile păstrării la temperaturi de 2 °C până la 8 °C, cu excepția cazurilor în care diluarea s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).

A nu se congela.

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

Pentru condițiile de păstrare după diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

1 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon din sticlă de tip I cu dop din cauciuc butilic și sigiliu din aluminiu cu un capac detașabil din plastic de culoare gri închis, care conține 1 mg de concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Ambalaj cu un flacon.

30 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon din sticlă de tip I cu dop din cauciuc butilic și sigiliu din aluminiu cu un capac detașabil din plastic de culoare albastru deschis, care conține 30 mg de concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Ambalaj cu un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții generale

Lunsumio nu conține conservanți și este conceput pentru administrarea unei singure doze. Pe parcursul manipulării acestui medicament trebuie respectate tehnice aseptice corespunzătoare. A nu se agita.

Instrucțiuni privind diluarea

Înainte de administrare, Lunsumio trebuie diluat într-o pungă de perfuzie din PVC sau poliolefine (PO) precum polietilena (PE) și polipropilena, care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%), de către un profesionist din domeniul sănătății, folosindu-se o tehnică aseptică.

Utilizați un ac și o seringă sterile pentru a prepara Lunsumio. Aruncați orice cantitate neutilizată.

În timpul administrării intravenoase trebuie utilizată o linie de perfuzie destinată doar acestui medicament.

Nu utilizați filtre încorporate în linia de perfuzie pentru a administra Lunsumio.

Filtrele din camerele de picurare pot fi utilizate pentru a administra Lunsumio.

Pregătirea pentru administrarea în perfuzie

1. Extrageți și eliminați din punga de perfuzie un volum de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%), echivalent cu volumul de Lunsumio necesar pentru doza pacientului, conform tabelului 6 de mai jos.
2. Extrageți volumul necesar de Lunsumio din flacon cu ajutorul unei seringi sterile și diluați-l în punga de perfuzie. Orice cantitate rămasă neutilizată din flacon trebuie aruncată.

Tabelul 6: Diluarea Lunsumio

Ziua de tratament		Doza de Lunsumio	Volumul de Lunsumio de diluat în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau 4,5 mg/ml (0,45%),	Volumul pungii de perfuzie
Ciclul 1	Ziua 1	1 mg	1 ml	50 ml sau 100 ml
	Ziua 8	2 mg	2 ml	50 ml sau 100 ml
	Ziua 15	60 mg	60 ml	100 ml sau 250 ml
Ciclul 2	Ziua 1	60 mg	60 ml	100 ml sau 250 ml
Începând cu ciclul 3	Ziua 1	30 mg	30 ml	100 ml sau 250 ml

3. Amestecați ușor soluția din punga de perfuzie prin răsturnarea lentă a pungii. A nu se agita.
4. Inspectați soluția din punga de perfuzie pentru eventuale particule și, dacă acestea sunt prezente, aruncați soluția.
5. Aplicați eticheta detașabilă de pe prospect pe punga de perfuzie.

Pentru condițiile de păstrare ale pungilor cu soluție perfuzabilă, vezi pct. 6.3.

Eliminare

Trebuie redusă la minimum eliminarea medicamentelor neutilizate în mediu. Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere și trebuie evitată eliminarea acestora pe calea reziduurilor menajere.

Trebuie respectate cu strictețe punctele următoare referitoare la utilizarea și eliminarea seringilor și altor obiecte medicale ascuțite:

- Acele și seringile nu trebuie reutilizate în nicio circumstanță.
- Puneți toate acele și seringile utilizate într-un recipient pentru obiecte ascuțite (recipient de unică folosință rezistent la perforare).

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1649/001
EU/1/22/1649/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 3 Iunie 2022

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 19 Aprilie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

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

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

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Genentech, Inc.
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080
SUA

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4058 Basel
Elveția

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
GERMANIA

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

DAPP se va asigura că în fiecare stat membru în care este comercializat Lunsumio, toți pacienții/îngrijitorii acestora care se așteaptă să utilizeze Lunsumio au acces la/le este furnizat Cardul pacientului, care va informa pacienții și le va explica acestora riscurile sindromului eliberării de citokine (SEC). Cardul pacientului include, de asemenea, un mesaj de avertizare pentru profesioniștii din domeniul sănătății care tratează pacientul că, pacientul este tratat cu Lunsumio.

Cardul pacientului trebuie să includă următoarele elemente principale:

- O descriere a principalelor semne și simptome ale SEC
- O descriere a momentului în care trebuie să solicitați asistență de urgență din partea furnizorului de servicii medicale sau să solicitați asistență de urgență, în cazul în care apar semne și simptome ale SEC
- Detaliile de contact ale medicului prescriptor

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

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a, alineatul (4) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a furniza dovezi suplimentare privind eficacitatea și siguranța mosunetuzumab în limfomul folicular, DAPP va furniza rezultatele din studiul clinic GO42909, un studiu randomizat, în regim deschis, multicentric, de evaluare a mosunetuzumab în asociere cu lenalidomidă în comparație cu rituximab în asociere cu lenalidomidă la pacienții cu limfom folicular, după cel puțin o linie de terapie sistemică.	Q1 2026

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lunsumio 1 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
mosunetuzumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon conține 1 mg mosunetuzumab la o concentrație de 1 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-histidină, L-metionină, acid acetic, sucroză, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 mg/1 ml
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Doar pentru administrare unică
A se citi prospectul înainte de utilizare
Pentru administrare intravenoasă după diluare

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

Nu agitați flaconul
Nu trebuie utilizate filtre încorporate în linia de perfuzie

Pe partea interioară a cutiei



Nu trebuie utilizate filtre încorporate în linia de perfuzie
Aplicați eticheta detașabilă de pe prospect pe punga de perfuzie

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

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

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1649/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

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

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON de 2 ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Lunsumio 1 mg concentrat steril
mosunetuzumab
Administrare i.v. după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 mg/1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lunsumio 30 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
mosunetuzumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon conține 30 mg mosunetuzumab la o concentrație de 1 mg/ml

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-histidină, L-metionină, acid acetic, sucroză, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
30 mg/30 ml
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Doar pentru administrare unică
A se citi prospectul înainte de utilizare
Pentru administrare intravenoasă după diluare

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

Nu agitați flaconul
Nu trebuie utilizate filtre încorporate în linia de perfuzie

Pe partea interioară a cutiei



Nu trebuie utilizate filtre încorporate în linia de perfuzie
Aplicați eticheta detașabilă de pe prospect pe punga de perfuzie

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

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

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1649/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

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

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON de 50 ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Lunsumio 30 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
mosunetuzumab
Pentru administrare intravenoasă după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

30 mg/30 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Instrucțiuni pentru pacient

Lunsumio 1 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă Lunsumio 30 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

mosunetuzumab

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

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

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

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Lunsumio și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Lunsumio
3. Cum să luați Lunsumio
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Lunsumio
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Lunsumio și pentru ce se utilizează

Lunsumio conține substanța activă mosunetuzumab, care este un tip de anticorp. Acesta este un medicament pentru cancer. Este utilizat numai pentru tratarea adulților care au un cancer al sângelui, denumit limfom folicular (LF).

În LF, un tip de celule albe denumite “celule B” devin canceroase. Celulele B anormale nu funcționează corespunzător și cresc prea rapid, grupând celulele B normale din măduva osoasă și ganglionii limfatici care vă protejează de infecții.

Lunsumio se administrează pacienților care au încercat cel puțin două tratamente anterioare pentru LF, atunci când, cancerul fie nu a răspuns la acestea, fie a revenit.

Cum acționează Lunsumio

Substanța activă din Lunsumio, mosunetuzumab, este un anticorp monoclonal, un tip de proteină care se atașează unor ținte specifice din organism. În acest caz, mosunetuzumab se atașează de o substanță țintă care se găsește pe celulele B, inclusiv celulele B canceroase, și o altă țintă care se găsește pe celulele T, un tip diferit de globule albe din sânge. Celulele T reprezintă o altă parte a sistemului de apărare al organismului care poate distruge celulele invadante. Prin atașarea celor două celule ca o punte, Lunsumio încurajează celulele T să distrugă celulele B canceroase. Acest lucru ajută la controlarea FL și previne răspândirea acestuia.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Lunsumio

Nu trebuie să vi se administreze Lunsumio

- dacă sunteți alergic la mosunetuzumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte de a vi se administra Lunsumio.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Lunsumio, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă vi se aplică oricare din următoarele (sau nu sunteți sigur):

- ați avut vreodată probleme cu inima, plămânilor sau rinichii
- aveți o infecție sau ați avut în trecut o infecție care a durat mult timp sau care continuă să repara
- urmează să vi se efectueze un vaccin sau știți că ați putea avea nevoie să fiți vaccinat în viitorul apropiat.

Dacă vi se aplică oricare din cele de mai sus (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte de a vi se administra acest medicament.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome ale oricăror dintre reacțiile adverse enumerate mai jos în timpul tratamentului cu Lunsumio sau după finalizarea acestuia. Puteți avea nevoie de tratament medical adițional. Simptomele pentru fiecare reacție adversă sunt enumerate la punctul 4.

- **Sindromul eliberării de citokine (SEC)** – o afecțiune asociată cu medicamente care stimulează celulele T.
 - Înainte de fiecare perfuzie, este posibil să vi se administreze medicamente ce pot reduce posibilele reacții adverse asociate cu sindromul eliberării de citokine.
 - Limfohistiocitoza hemofagocitară este o afecțiune în care sistemul imunitar produce prea multe celule care luptă împotriva infecțiilor numite histiocite și limfocite. Semnele și simptomele se pot suprapune cu SEC, medicul dumneavoastră va verifica dacă această afecțiune nu răspunde la tratament sau durează mai mult decât se preconiza.
- **Sindromul de liză tumorală** – la unele persoane, nivelurile anumitor săruri din sânge pot atinge valori anormale – fapt cauzat de distrugerea rapidă a celulelor canceroase în timpul tratamentului.
 - Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor face teste pentru a verifica dacă aveți această afecțiune. Înainte de fiecare perfuzie, trebuie să fiți bine hidratat și este posibil să primiți medicamente care ajută la reducerea nivelurilor crescute de acid uric. Acestea pot ajuta la reducerea posibilelor reacții adverse asociate cu sindromul de liză tumorală.
- **Exacerbarea tumorală** – pe măsură ce cancerul dumneavoastră este distrus, acesta poate reacționa și poate prezenta semne de agravare – acest lucru este denumit „reacție de exacerbare tumorală”.
- **Infecții** – este posibil să prezentați semne de infecție, care pot varia în funcție de locul din corp unde este localizată infecția.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Acest lucru se datorează faptului că nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Lunsumio împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați alte medicamente. Acestea includ medicamentele obținute fără prescripție medicală și medicamentele din plante.

Sarcina și alăptarea

Este important să îi spuneți medicului dumneavoastră anterior și în timpul tratamentului dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Motivul este acela că Lunsumio ar putea avea efecte nocive asupra fătului.

- Lunsumio nu trebuie administrat pe durata sarcinii, cu excepția cazului în care, după discuția cu medicul dumneavoastră se consideră că beneficiile tratamentului depășesc orice risc pentru copilul nenăscut.

Contracepția

Femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze metode eficiente de contracepție pe durata tratamentului - și timp de încă 3 luni după administrarea ultimei doze de Lunsumio.

- Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală despre metodele potrivite de contracepție.

Alăptarea

Nu trebuie să alăptați pe durata tratamentului și timp de încă 3 luni după administrarea ultimei doze de tratament. Nu se cunoaște dacă Lunsumio trece în laptele matern și, ca urmare poate afecta sugarul alăptat.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Lunsumio are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule, de a merge cu bicicleta sau de a folosi unelte sau utilaje. Dacă simțiți orice simptome care v-ar putea afecta capacitatea de a conduce, nu conduceți vehicule, nu mergeți cu bicicleta sau nu folosiți unelte sau utilaje până nu dispăre reacția. Pentru mai multe informații referitoare la reacțiile adverse, vezi pct. 4.

3. Cum se administrează Lunsumio

Lunsumio se administrează sub supravegherea unui medic cu experiență în administrarea acestor tipuri de tratamente. Urmați schema de tratament explicată de către medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Cum se administrează Lunsumio

Medicamentul se administrează într-o venă, prin picurare (perfuzie).

- Se administrează pe parcursul a 4 ore în primul ciclu de tratament. Fiecare ciclu este de 21 de zile, iar în primul ciclu vi se va administra perfuzia cu durata de 4 ore în ziua 1, ziua 8 și ziua 15.
- Dacă reacțiile adverse nu sunt prea severe, doza poate fi administrată pe parcursul a 2 ore în următoarele cicluri de tratament.

Medicamente administrate înainte de tratamentul cu Lunsumio

Este posibil să vi se administreze alte medicamente cu 30 până la 60 de minute înainte de tratamentul cu Lunsumio. Acest lucru ajută la prevenirea reacțiilor legate de perfuzie și a febrei. Aceste medicamente pot include:

- Corticosteroizi – cum sunt dexametazona și metilprednisolon
- Paracetamol
- Un antihistaminic - de exemplu, difenhidramină

Cât de mult Lunsumio se administrează

Lunsumio este administrat în mod normal în cicluri de 21 de zile. Durata recomandată a tratamentului este de cel puțin 8 cicluri de tratament. Totuși, în funcție de reacțiile adverse și de modul în care boala răspunde la tratament, vi se pot administra până la 17 cicluri.

În ciclul 1, vi se vor administra 3 doze de Lunsumio în intervalul de 21 de zile:

- Ziua 1: 1 mg
- Ziua 8: 2 mg
- Ziua 15: 60 mg

În ciclul 2, vi se va administra doar o singură doză:

- Ziua 1: 60 mg

În ciclurile 3 până la 17 vi se va administra doar o singură doză:

- Ziua 1: 30 mg

Dacă nu vi se administrează o doză de Lunsumio

Dacă nu v-ați prezentat la o programare, stabiliți o alta cât mai curând posibil. Pentru ca tratamentul să fie pe deplin eficient, este foarte important să nu omiteți nicio doză.

Dacă întrerupeți administrarea Lunsumio

Nu întrerupeți tratamentul cu Lunsumio decât dacă ați discutat despre aceasta cu medicul dumneavoastră. Întreruperea tratamentului poate cauza înrăutățirea bolii dumneavoastră.

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

4. Reacții adverse posibile

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

Reacții adverse grave

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre simptomele următoarelor reacții adverse grave. Este posibil să aveți doar unul sau mai multe dintre aceste simptome.

Sindromul eliberării de citokine

Simptomele pot include:

- febră (38°C sau mai mare)
- frisoane sau tremurături
- piele rece sau palidă și umedă
- dificultăți de respirație
- senzație de amețeală sau de leșin
- bătăi ale inimii rapide sau neregulate
- stare de confuzie
- senzație puternică de oboseală sau slăbiciune
- leșin

- vedere încețoșată
- durere de cap

Limfohistiocitoza hemofagocitară

Simptomele pot include:

- febră
- ficat mărit și/sau splină mărită
- erupție trecătoare pe piele
- ganglioni limfatici măriți de volum
- vânătași care apar cu ușurință
- anomalii ale rinichilor
- dificultăți de respirație
- probleme ale inimii

Sindromul de liză tumorală

Simptomele pot include:

- febră
- frisoane
- senzație sau stare de rău (greață și vărsături)
- stare de confuzie
- senzație de scurtare a respirației
- crize (convulsii)
- bătăi neregulate ale inimii
- urină închisă la culoare sau tulbure
- stare neobișnuită de oboseală
- dureri la nivelul mușchilor sau articulațiilor.

Simptome evidențiate de testele de sânge:

- creștere a concentrației de potasiu, fosfat sau acid uric – care poate cauza probleme rinichilor (manifestare a sindromului de liză tumorală)

Exacerbarea tumorală

Simptomele pot include:

- ganglioni limfatici umflați și dureroși
- durere în piept
- tuse sau dificultate de a respira cu ușurință
- durere în regiunea unde se află tumora.

Infecții

Simptomele pot include:

- febră
- tuse
- durere în piept
- oboseală
- scurtare a respirației
- erupție dureroasă pe piele
- durere în gât
- durere ascuțită atunci când urinați
- senzație de slăbiciune sau stare generală de rău.

Dacă ați avut oricare dintre aceste simptome după tratamentul cu Lunsumio, anunțați-l imediat pe medicul dumneavoastră. Este posibil să aveți nevoie de tratament.

Alte reacții adverse

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Erupecie cutanată tranzitorie
- Mâncărime a pielii
- Uscare a pielii
- Diaree
- Durere de cap
- Febră
- Frisoane
- Sindromul eliberării de citokine

Simptome evidențiate de testele de sânge:

- Niveluri scăzute ale anumitor celule albe din sânge (neutropenie)
- Nivel scăzut al celulelor roșii sanguine, care poate cauza stare de oboseală și dificultăți de respirație
- Nivel scăzut de trombocite, care vă poate face mai susceptibil la apariția vânătăilor sau sângerărilor (trombocitopenie)
- Niveluri scăzute de fosfat, potasiu sau magneziu
- Nivel crescut al alaninaminotransferazei în sânge

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- Infecție pulmonară
- Infecție la nivelul căilor respiratorii superioare (infecție la nivelul nasului, gâtului, sinusurilor)
- Infecție la nivelul tractului urinar
- Febră din cauza scăderii nivelului de neutrofile (un tip de celule albe sanguine)
- Exacerbare tumorală

Simptome evidențiate de testele de sânge:

- Niveluri crescute ale enzimelor ficatului, care pot fi semne ale afectării ficatului

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane

- Distrugerea rapidă a celulelor tumorale care cauzează modificări chimice la nivel sanguin și leziuni la nivelul organelor, cum ar fi rinichii, inima și ficatul (sindromul de liză tumorală)
- o afecțiune în care sistemul imunitar produce prea multe celule, care luptă împotriva infecțiilor numite histiocite și limfocite (limfocitocitoză hemofagocitară)

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează Lunsumio

Lunsumio va fi păstrată de către profesioniștii din domeniul sănătății în spitale sau clinici. Trebuie să se țină cont de următoarele condiții de păstrare:

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
- A nu se congela.
- Soluția diluată nu trebuie păstrată mai mult de 24 de ore la 2°C – 8°C și 24 de ore la temperatura camerei (9°C – 30°C).
- A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Profesionistul dumneavoastră din domeniul sănătății va elimina în mod corespunzător orice medicament care nu mai este folosit. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Lunsumio

- Substanța activă este mosunetuzumab.
- Lunsumio 1 mg: Fiecare flacon conține mosunetuzumab 1 miligram (mg) de mosunetuzumab în 1 ml la o concentrație de 1 mg/ml.
- Lunsumio 30 mg: Fiecare flacon conține mosunetuzumab 30 miligrame (mg) în 30 ml la o concentrație de 1 mg/ml.
- Celelalte componente sunt: L-histidină, L-metionină, acid acetic, sucroză, polisorbat 20 (E432), apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Lunsumio și conținutul ambalajului

Lunsumio este un concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril). Este un lichid limpede, incolor, disponibil într-un flacon de sticlă.

Fiecare cutie de Lunsumio conține un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Fabricantul

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

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

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(see Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

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

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Trebuie luate în considerare procedurile adecvate de manipulare și eliminare ale medicamentelor pentru cancer.

Instrucțiuni privind diluarea

1. Extrageți și eliminați din punga de perfuzie un volum de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) echivalent cu volumul de Lunsumio necesar pentru doza pacientului, conform tabelului de mai jos.
2. Extrageți volumul necesar de Lunsumio din flacon cu ajutorul unei seringi sterile și diluați-l în punga de perfuzie. Orice cantitate rămasă neutilizată din flacon trebuie aruncată.

Tabelul 1: Diluarea Lunsumio

Ziua de tratament		Doza de Lunsumio	Volumul de Lunsumio de diluat în soluția de clorură de sodiu 0,9% sau 0,45%	Volumul pungii de perfuzie
Ciclul 1	Ziua 1	1 mg	1 ml	50 ml sau 100 ml
	Ziua 8	2 mg	2 ml	50 ml sau 100 ml
	Ziua 15	60 mg	60 ml	100 ml sau 250 ml
Ciclul 2	Ziua 1	60 mg	60 ml	100 ml sau 250 ml
Începând cu ciclul 3	Ziua 1	30 mg	30 ml	100 ml sau 250 ml

3. Amestecați ușor soluția din punga de perfuzie prin răsturnarea lentă a pungii. A nu se agita.
4. Inspectați soluția din punga de perfuzie pentru eventuale particule și, dacă acestea sunt prezente, aruncați soluția.
5. Aplicați eticheta detașabilă de pe prospect pe punga de perfuzie.

Soluția diluată

Medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, intervalul și condițiile de păstrare după diluare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod obișnuit nu trebuie să depășească 24 ore în condițiile păstrării la temperaturi de 2 °C până la 8 °C, cu excepția cazurilor în care diluarea s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate.

Eticheta detașabilă



Dezlipiți și aplicați această etichetă pe punga de perfuzie