

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Lunsumio 1 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Lunsumio 30 mg koncentrat za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lunsumio 1 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica sadrži 1 mg mosunetuzumaba u 1 ml, što daje koncentraciju od 1 mg/ml.

Lunsumio 30 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica sadrži 30 mg mosunetuzumaba u 30 ml, što daje koncentraciju od 1 mg/ml.

Mosunetuzumab je humanizirano imunoglobulinsko (izotip IgG1) protutijelo na CD20/CD3, pune duljine, proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra, bezbojna tekućina, pH vrijednosti 5,8 i osmolalnosti 240 - 356 mOsm/kg.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Lunsumio je u monoterapiji indiciran za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim folikularnim limfomom (FL) koji su primili najmanje dvije prethodne sistemske terapije.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Lunsumio se smije primjenjivati isključivo pod nadzorom zdravstvenog radnika koji je kvalificiran za primjenu protutumorske terapije, i to u uvjetima u kojima je dostupna odgovarajuća medicinska potpora za zbrinjavanje teških reakcija poput sindroma otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS) (vidjeti dio 4.4).

#### Doziranje

#### *Profilaksa i premedikacija*

Lunsumio treba primijeniti dobro hidriranim bolesnicima.

U Tablici 1 navode se pojedinosti o preporučenoj premedikaciji za CRS i reakcije na infuziju.

**Tablica 1. Premedikacija koju treba primijeniti bolesnicima prije infuzije lijeka Lunsumio**

<b>Bolesnici kojima je potrebna premedikacija</b>	<b>Premedikacija</b>	<b>Primjena</b>
1. i 2. ciklus: svi bolesnici	Intravenski kortikosteroidi: 20 mg deksametazona ili 80 mg metilprednizolona	Primjena mora završiti najmanje 1 sat prije infuzije lijeka Lunsumio
3. ciklus nadalje: bolesnici kod kojih je pri primjeni prethodne doze nastupio CRS bilo kojeg stupnja	Antihistaminik: 50 - 100 mg difenhidraminklorida ili ekvivalent oralnog ili intravenskog antihistaminika	Najmanje 30 minuta prije infuzije lijeka Lunsumio
	Antipiretik: 500 - 1000 mg paracetamola	

Preporučena doza lijeka Lunsumio za svaki 21-dnevni ciklus navedena je u Tablici 2.

**Tablica 2. Doza lijeka Lunsumio za bolesnike s relapsnim ili refraktornim folikularnim limfomom**

<b>Dan liječenja</b>		<b>Doza lijeka Lunsumio</b>	<b>Brzina infuzije</b>
1. ciklus	1. dan	1 mg	U 1. ciklusu infuzije lijeka Lunsumio treba primjenjivati tijekom minimalno 4 sata.
	8. dan	2 mg	
	15. dan	60 mg	
2. ciklus	1. dan	60 mg	Ako je bolesnik dobro podnio infuzije u 1. ciklusu, sljedeće infuzije lijeka Lunsumio mogu se primjenjivati tijekom 2 sata.
3. ciklus nadalje	1. dan	30 mg	

#### Trajanje liječenja

Lunsumio treba primjenjivati tijekom 8 ciklusa, osim ako kod bolesnika dođe do pojave neprihvatljive toksičnosti ili progresije bolesti.

Bolesnicima koji postignu potpun odgovor nije potrebno daljnje liječenje nakon 8 ciklusa. Bolesnicima koji nakon 8 ciklusa liječenja lijekom Lunsumio postignu djelomičan odgovor ili stabilnu bolest treba primijeniti dodatnih 9 ciklusa liječenja (ukupno 17 ciklusa), osim ako dođe do pojave neprihvatljive toksičnosti ili progresije bolesti.

#### Odgođena ili propuštena doza

Ako se bilo koja doza u 1. ciklusu odgodi za > 7 dana, prije nastavka liječenja prema planiranom rasporedu treba ponovno primijeniti prethodnu dozu koju je bolesnik dobro podnio.

Ako između 1. i 2. ciklusa dođe do privremenog prekida liječenja u trajanju od  $\geq 6$  tjedana, Lunsumio treba primijeniti u dozi od 1 mg 1. dana te 2 mg 8. dana, a zatim nastaviti planirano liječenje u sklopu 2. ciklusa primjenom doze od 60 mg 15. dana.

Ako u 3. ciklusu i nadalje između bilo koja dva ciklusa dođe do privremenog prekida liječenja u trajanju od  $\geq 6$  tjedana, Lunsumio treba primijeniti u dozi od 1 mg 1. dana te 2 mg 8. dana, a zatim nastaviti liječenje prema planiranom rasporedu primjenom doze od 30 mg 15. dana.

### Prilagodba doze

Bolesnicima u kojih se jave reakcije 3. ili 4. stupnja težine (npr. ozbiljna infekcija, razbuktavanje tumora, sindrom tumorske lize) treba privremeno prekinuti liječenje dok se simptomi ne povuku (vidjeti dio 4.4).

CRS se utvrđuje na temelju kliničke slike (vidjeti dio 4.4). Bolesnike treba ocijeniti i liječiti radi zbrinjavanja drugih uzroka vrućice, hipoksije i hipotenzije, kao što je infekcija/sepsa. Reakcije na infuziju mogu biti klinički nerazlučive od manifestacija CRS-a. U slučaju sumnje na CRS ili reakciju na infuziju bolesnike treba liječiti u skladu s preporukama navedenima u Tablici 3.

**Tablica 3. Određivanje stupnja težine<sup>1</sup> CRS-a i njegovo zbrinjavanje**

Stupanj težine CRS-a	Zbrinjavanje CRS-a <sup>2</sup>	Sljedeća planirana infuzija lijeka Lunsumio
<b>1. stupanj</b> Vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}$	<p>Ako se CRS javi tijekom infuzije:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Treba privremeno prekinuti infuziju i liječiti simptome.</li><li>• Nakon što se simptomi povuku, infuziju treba nastaviti istom brzinom.</li><li>• Ako se po nastavku primjene lijeka ponovno jave simptomi, trenutnu infuziju treba obustaviti.</li></ul> <p>Ako se CRS javi nakon infuzije:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Treba liječiti simptome.</li></ul> <p>Ako CRS potraje <math>&gt; 48</math> sati nakon simptomatskog liječenja:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Treba razmotriti primjenu deksametazona<sup>3</sup> i/ili tocilizumaba<sup>4,5</sup>.</li></ul>	<p>Bolesnik ne smije imati simptome najmanje 72 sata prije primjene sljedeće infuzije.</p> <p>Potrebno je češće nadzirati bolesnika.</p>
<b>2. stupanj</b> Vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i/ili hipotenzija koja ne zahtijeva primjenu vazopresora i/ili hipoksija koja zahtijeva primjenu niskoprotocnog kisika <sup>6</sup> nosnom kanilom ili sustavom za isporuku kisika ispred bolesnikova lica (engl. <i>blow-by</i> )	<p>Ako se CRS javi tijekom infuzije:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Treba privremeno prekinuti infuziju i liječiti simptome.</li><li>• Nakon što se simptomi povuku, infuziju treba nastaviti brzinom 50% manjom od prethodne.</li><li>• Ako se po nastavku primjene lijeka ponovno jave simptomi, trenutnu infuziju treba obustaviti.</li></ul> <p>Ako se CRS javi nakon infuzije:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Treba liječiti simptome.</li></ul> <p>Ako nakon simptomatskog liječenja ne dođe do poboljšanja:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Treba razmotriti primjenu deksametazona<sup>3</sup> i/ili tocilizumaba<sup>4,5</sup>.</li></ul>	<p>Bolesnik ne smije imati simptome najmanje 72 sata prije primjene sljedeće infuzije.</p> <p>Po potrebi treba dati premedikaciju u maksimalnoj dozi<sup>7</sup>.</p> <p>Treba razmotriti primjenu sljedeće infuzije brzinom 50% manjom od prethodne uz češće nadziranje bolesnika.</p>

Stupanj težine CRS-a	Zbrinjavanje CRS-a <sup>2</sup>	Sljedeća planirana infuzija lijeka Lunsumio
<p><b>3. stupanj</b></p> <p>Vrućica <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math> i/ili hipotenzija koja zahtijeva primjenu vazopresora (u kombinaciji s vazopresinom ili bez njega) i/ili hipoksija koja zahtijeva primjenu visokoprotočnog kisika<sup>8</sup> nosnom kanilom, maskom za lice, maskom sa spremnikom i nepovratnim ventilima (engl. <i>non-rebreather mask</i>) ili Venturijevom maskom</p>	<p>Ako se CRS javi tijekom infuzije:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Treba obustaviti trenutnu infuziju.</li> <li>• Treba liječiti simptome.</li> <li>• Treba primijeniti deksametazon<sup>3</sup> i tocilizumab<sup>4,5</sup>.</li> </ul> <p>Ako se CRS javi nakon infuzije:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Treba liječiti simptome.</li> <li>• Treba primijeniti deksametazon<sup>3</sup> i tocilizumab<sup>4,5</sup>.</li> </ul> <p>Ako je CRS refraktoran na deksametazon i tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Treba primjenjivati neke druge imunosupresive<sup>9</sup> i metilprednizolon u intravenskoj dozi od 1000 mg na dan do kliničkog poboljšanja.</li> </ul>	<p>Bolesnik ne smije imati simptome najmanje 72 sata prije primjene sljedeće infuzije.</p> <p>Bolesnika treba hospitalizirati za primjenu sljedeće infuzije.</p> <p>Po potrebi treba dati premedikaciju u maksimalnoj dozi<sup>7</sup>.</p> <p>Sljedeću infuziju treba primijeniti brzinom 50% manjom od prethodne.</p>
<p><b>4. stupanj</b></p> <p>Vrućica <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math> i/ili hipotenzija koja zahtijeva primjenu više vazopresora (izuzevši vazopresin) i/ili hipoksija koja zahtijeva primjenu kisika uređajem za održavanje pozitivnog tlaka (npr. ventilacija kontinuiranim pozitivnim tlakom [engl. <i>continuous positive airway pressure</i>, CPAP], dvofazna ventilacija pozitivnim tlakom [engl. <i>bilevel positive airway pressure</i>, BiPAP], intubacija i mehanička ventilacija)</p>	<p>Ako se CRS javi tijekom ili nakon infuzije:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Treba trajno obustaviti liječenje lijekom Lunsumio.</li> <li>• Treba liječiti simptome.</li> <li>• Treba primijeniti deksametazon<sup>3</sup> i tocilizumab<sup>4,5</sup>.</li> </ul> <p>Ako je CRS refraktoran na deksametazon i tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Treba primjenjivati neke druge imunosupresive<sup>9</sup> i metilprednizolon u intravenskoj dozi od 1000 mg na dan do kliničkog poboljšanja.</li> </ul>	

---

<sup>1</sup> ASTCT (engl. *American Society for Transplant and Cellular Therapy*) = Američko društvo za presađivanje i staničnu terapiju. Budući da premedikacija može prikriti vrućicu, ako bolesnikova klinička slika odgovara CRS-u, treba slijediti ove smjernice za liječenje

<sup>2</sup> Ako je CRS refraktoran na liječenje, treba razmotriti druge uzroke, uključujući hemofagocitnu limfocitozu

<sup>3</sup> Deksametazon treba primjenjivati intravenski u dozi od 10 mg svakih 6 sati (ili ekvivalent) do kliničkog poboljšanja

<sup>4</sup> U ispitivanju GO29781 tocilizumab se primjenjivao prema potrebi za zbrinjavanje CRS-a u intravenskoj dozi od 8 mg/kg (doza nije smjela premašiti 800 mg po infuziji)

<sup>5</sup> Ako nakon prve doze ne dođe do kliničkog poboljšanja znakova i simptoma CRS-a, može se primijeniti još jedna intravenska doza tocilizumaba od 8 mg/kg u razmaku od najmanje 8 sati (najviše 2 doze po događaju CRS-a). Unutar svakog 6-tjednog razdoblja liječenja lijekom Lunsumio ukupna primijenjena količina tocilizumaba ne smije premašiti 3 doze

<sup>6</sup> Niskoprotokni kisik definira se kao kisik primijenjen uz protok od < 6 l u minuti

<sup>7</sup> Za dodatne informacije vidjeti Tablicu 1

<sup>8</sup> Visokoprotokni kisik definira se kao kisik primijenjen uz protok od ≥ 6 l u minuti

<sup>9</sup> Riegler L et al. (2019.)

## Posebne populacije

### *Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Lunsumio u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.2).

### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Nisu provedena ispitivanja lijeka Lunsumio u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. S obzirom na farmakokinetiku lijeka smatra se da nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

### *Oštećenje jetrene funkcije*

Nisu provedena ispitivanja lijeka Lunsumio u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. S obzirom na farmakokinetiku lijeka smatra se da nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Lunsumio u djece mlađe od 18 godina još nisu ustanovljene.

## Način primjene

Lunsumio je namijenjen samo za intravensku primjenu.

Lunsumio se mora razrijediti primjenom aseptične tehnike pod nadzorom zdravstvenog radnika. Lijek treba primijeniti intravenskom infuzijom kroz zasebnu infuzijsku liniju. Za primjenu lijeka Lunsumio ne smije se koristiti ugrađeni (*in-line*) filter. Za primjenu lijeka Lunsumio može se koristiti filter komorice za kapanje (engl. *drip chamber filter*).

U prvom ciklusu Lunsumio treba primjenjivati intravenskom infuzijom u trajanju od minimalno 4 sata. Ako je bolesnik dobro podnio infuzije u 1. ciklusu, u sljedećim se ciklusima infuzije mogu primjenjivati tijekom 2 sata.

Lunsumio se ne smije primijeniti brzom ni bolusnom intravenskom injekcijom.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

#### Sindrom otpuštanja citokina (CRS)

U bolesnika koji su primali Lunsumio zabilježen je CRS, uključujući reakcije opasne po život (vidjeti dio 4.8). Znakovi i simptomi uključivali su pireksiju, zimicu, hipotenziju, tahikardiju, hipoksiju i glavobolju. Reakcije na infuziju mogu biti klinički nerazlučive od manifestacija CRS-a. Događaji CRS-a pretežno su se javljali u 1. ciklusu i uglavnom su bili povezani s primjenom doza 1. i 15. dana.

Bolesnicima treba davati premedikaciju kortikosteroidima, antipireticima i antihistaminicima najmanje u prva dva ciklusa liječenja. Prije primjene lijeka Lunsumio bolesnici moraju primiti odgovarajuću hidraciju. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma CRS-a. Bolesnicima treba savjetovati da odmah potraže liječničku pomoć ako u bilo kojem trenutku primijete znakove ili simptome CRS-a. Sukladno indiciranosti, liječnici trebaju uvesti potpuno liječenje, odnosno liječenje tocilizumabom i/ili kortikosteroidima (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika liječenih lijekom Lunsumio prijavljena je hemofagocitna limfocitocitoza (HLH), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. HLH je po život opasan sindrom koji karakteriziraju vrućica, hepatomegalija i citopenija. HLH je potrebno razmotriti kad je klinička slika CRS-a atipična ili dugotrajna. Bolesnike je potrebno nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma HLH-a (vidjeti dio 4.2). U slučaju sumnje na HLH mora se privremeno prekinuti primjena lijeka Lunsumio i uvesti terapija za HLH.

#### Ozbiljne infekcije

U bolesnika koji su primali Lunsumio javile su se ozbiljne infekcije, kao što su pneumonija, bakterijemija i sepsa ili septički šok, koje su u nekim slučajevima bile opasne po život ili smrtonosne (vidjeti dio 4.8). Nakon primjene infuzije lijeka Lunsumio u bolesnika je opažena febrilna neutropenija.

Lunsumio se ne smije primijeniti ako je prisutna aktivna infekcija. Potreban je oprez kad se razmatra primjena lijeka Lunsumio u bolesnika koji u anamnezi imaju rekurentne ili kronične infekcije (npr. kroničnu aktivnu infekciju Epstein-Barrovim virusom) ili podležuća stanja koja mogu biti predispozicija za infekcije te u onih koji su primili značajno prethodno imunosupresivno liječenje. Bolesnicima po potrebi treba primijeniti profilaksu antibioticima, antivroticima i/ili antimikoticima. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma infekcije prije i nakon primjene lijeka Lunsumio te ih na odgovarajući način liječiti. U slučaju febrilne neutropenije treba ocijeniti moguću prisutnost infekcije i liječiti bolesnika antibioticima, tekućinama i drugim potpornim terapijama u skladu s lokalnim smjernicama.

#### Razbuktavanje tumora

U bolesnika liječenih lijekom Lunsumio prijavljeno je razbuktavanje tumora (engl. *tumour flare*) (vidjeti dio 4.8). Manifestacije su uključivale pojavu novih ili pogoršanje postojećih pleuralnih izljeva, lokaliziranu bol i oticanje na mjestu tumorskih lezija te tumorsku upalu. U skladu s mehanizmom djelovanja lijeka Lunsumio, razbuktavanje tumora vjerojatno je posljedica priljeva T-stanica u tumorska sjela nakon primjene lijeka Lunsumio.

Nisu utvrđeni specifični faktori rizika za razbuktavanje tumora, no postoji povećan rizik od kompromitirajućeg utjecaja i pobola zbog učinka mase (engl. *mass effect*) kao posljedice razbuktavanja tumora u bolesnika s velikim tumorima smještenima u neposrednoj blizini dišnih putova i/ili vitalnih organa. Bolesnike liječene lijekom Lunsumio potrebno je nadzirati te procjenjivati moguće razbuktavanje tumora na kritičnim anatomskim mjestima.

### Sindrom tumorske lize (TLS)

U bolesnika koji su primali Lunsumio prijavljen je sindrom tumorske lize (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS) (vidjeti dio 4.8). Prije primjene lijeka Lunsumio bolesnici moraju biti odgovarajuće hidrirani. Po potrebi treba primijeniti profilaktičku terapiju za hiperuricemiju (npr. alopurinol, rasburikazu). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma TLS-a, a naročito one koji imaju veliko tumorsko opterećenje ili brzo proliferirajuće tumore te one sa smanjenom bubrežnom funkcijom. U bolesnika je potrebno pratiti biokemijske parametre krvi te promptno zbrinuti odstupanja od normalnih vrijednosti.

### Cijepljenje

Živa i/ili živa atenuirana cjepiva ne smiju se primjenjivati istodobno s lijekom Lunsumio. Ispitivanja se nisu provodila u bolesnika koji su nedavno primili živa cjepiva.

### Kartica za bolesnika

Liječnik koji propisuje lijek mora s bolesnikom razgovarati o rizicima liječenja lijekom Lunsumio. Bolesniku treba dati Karticu za bolesnika, uz naputak da je uvijek mora nositi sa sobom. Kartica za bolesnika sadrži opis čestih znakova i simptoma CRS-a i upute o tome kada bolesnik treba potražiti liječničku pomoć.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Ne može se isključiti prolazan klinički značajan učinak na supstrate CYP450 s uskim terapijskim indeksom (npr. varfarin, vorikonazol, ciklosporin itd.) jer uvođenje liječenja lijekom Lunsumio uzrokuje prolazno povišenje razina citokina koje može dovesti do inhibicije enzima CYP450. Pri uvođenju liječenja lijekom Lunsumio u bolesnika koji se liječe supstratima CYP450 s uskim terapijskim indeksom potrebno je razmotriti terapijsko praćenje. Po potrebi treba prilagoditi dozu istodobno primijenjenog lijeka.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Lunsumio i još najmanje 3 mjeseca nakon posljednje infuzije tog lijeka.

### Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Lunsumio u trudnica. Podaci o reproduktivnoj toksičnosti iz ispitivanja na životinjama nisu dostatni (vidjeti dio 5.3).

Primjena lijeka Lunsumio ne preporučuje se tijekom trudnoće ni u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se mosunetuzumab ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja lijekom Lunsumio.



## Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku lijeka na plodnost ljudi. U 26-tjednim ispitivanjima toksičnosti na makaki majmunima nisu opaženi nikakvi štetni učinci na reproduktivne organe mušjaka ni ženki pri razini izloženosti (AUC) koja je bila slična izloženosti (AUC) koja se postiže u bolesnika primjenom preporučene doze.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Lunsumio malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Bolesnike u kojih se jave događaji koji snižavaju razinu svijesti treba ocijeniti te im savjetovati da ne upravljaju vozilima i da se suzdrže od upravljanja teškim ili potencijalno opasnim strojevima dok se ti događaji ne povuku.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave opisane u ovom dijelu utvrđene su u pivotalnom kliničkom ispitivanju GO29781 u bolesnika liječenih preporučenom dozom (n=218). Bolesnici su imali folikularni limfom (41,3%), difuzni B-velikostanični limfom/transformirani folikularni limfom (40,4%), limfom plaštenih stanica (11,5%), Richterov sindrom (6,4%) i druge histološke podtipove limfoma (0,5%). Medijan broja primijenjenih ciklusa lijeka Lunsumio iznosio je 8 (raspon: 1 – 17), pri čemu je 37% bolesnika primilo 8 ciklusa, a njih 15% više od 8 ciklusa liječenja (do 17 ciklusa).

Najčešće opažene nuspojave ( $\geq 20\%$ ) bile su sindrom otpuštanja citokina, neutropenija, pireksija, hipofosfatemija i glavobolja. Najčešće opažene ozbiljne nuspojave ( $\geq 2\%$ ) uključivale su sindrom otpuštanja citokina (CRS) (21% prema ASTCT klasifikaciji), pireksiju (5%) i pneumoniju (3%). Devet od 218 bolesnika (4,1%) prekinulo je liječenje lijekom Lunsumio zbog štetnog događaja. CRS je bio jedina nuspojava koja je dovela do prekida liječenja u više od jednog bolesnika (2 bolesnika [0,9%]).

#### Tablični prikaz nuspojava

U nastavku su nuspojave navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definiraju se kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 4. Nuspojave opažene u bolesnika liječenih lijekom Lunsumio**

<b>Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam ili nuspojava</b>	<b>Svi stupnjevi</b>	<b>3. - 4. stupanj</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>		
infekcija gornjih dišnih putova	često	često
infekcija mokraćnih putova	često	često
pneumonija	često	često
<b>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</b>		
razbuktavanje tumora	često	često
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>		
neutropenija <sup>1</sup>	vrlo često	vrlo često
anemija	vrlo često	često
trombocitopenija <sup>2</sup>	vrlo često	često
febrilna neutropenija	često	često
hemofagocitna limfohistiocitoza	manje često	manje često
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>		
sindrom otpuštanja citokina <sup>3</sup>	vrlo često	često
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>		
hipofosfatemija	vrlo često	vrlo često
hipokalijemija	vrlo često	često
hipomagnezijemija	vrlo često	vrlo rijetko
sindrom tumorske lize	manje često	manje često
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>		
glavobolja	vrlo često	manje često
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>		
proljevi	vrlo često	vrlo rijetko
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		
osip	vrlo često	manje često
pruritus	vrlo često	vrlo rijetko

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam ili nuspojava	Svi stupnjevi	3. - 4. stupanj
suha koža	vrlo često	vrlo rijetko
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		
pireksija	vrlo često	često
zimica	vrlo često	manje često
<b>Pretrage</b>		
povišene vrijednosti alanin aminotransferaze	vrlo često	često
povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze	često	često

<sup>1</sup> Neutropenija uključuje neutropeniju i smanjen broj neutrofila.

<sup>2</sup> Trombocitopenija uključuje trombocitopeniju i smanjen broj trombocita.

<sup>3</sup> Prema klasifikaciji Američkog društva za presađivanje i staničnu terapiju (engl. *American Society for Transplant and Cellular Therapy, ASTCT*).

#### Opis odabranih nuspojava

##### *Sindrom otpuštanja citokina (CRS)*

CRS bilo kojeg stupnja težine (prema ASTCT klasifikaciji) zabilježen je u 39% (86/218) bolesnika liječenih lijekom Lunsumio, pri čemu je u njih 14% zabilježen događaj 2. stupnja, u njih 2,3% događaj 3. stupnja, a u njih 0,5% događaj 4. stupnja. Jedini bolesnik u kojeg je zabilježen događaj 4. stupnja bio je bolesnik s FL-om u leukemijskoj fazi koji je istodobno imao i TLS.

CRS bilo kojeg stupnja se u 15% bolesnika javio nakon doze primijenjene 1. dana 1. ciklusa liječenja, u njih 5% nakon doze primijenjene 8. dana 1. ciklusa, u 33% bolesnika nakon doze primijenjene 15. dana 1. ciklusa, u njih 5% nakon 2. ciklusa, a u njih 1% u trećem i kasnijim ciklusima liječenja. Medijan vremena do nastupa CRS-a od početka primjene lijeka 1. dana 1. ciklusa iznosio je 5 sati (raspon: 1 - 73 sata), dok je 8. dana 1. ciklusa iznosio 28 sati (raspon: 5 - 81 sat), 15. dana 1. ciklusa 25 sati (raspon: 0,1 - 391 sat), a 1. dana 2. ciklusa 46 sati (raspon: 12 - 82 sata). CRS se povukao u svih bolesnika, a medijan trajanja događaja iznosio je 3 dana (raspon: 1 - 29 dana).

U 86 bolesnika kod kojih se javio CRS najčešći znakovi i simptomi uključivali su pireksiju (98%), zimicu (36%), hipotenziju (35%), tahikardiju (24%), hipoksiju (22%) i glavobolju (16%).

Tocilizumab i/ili kortikosteroidi koristili su se za liječenje CRS-a u 16% bolesnika: 6% bolesnika primilo je samo tocilizumab, 6% ih je primilo samo kortikosteroide, a njih 4% primilo je i tocilizumab i kortikosteroide. Među 10% bolesnika liječenih tocilizumabom (u kombinaciji s kortikosteroidom ili bez njega), njih 86% primilo je samo jednu dozu tocilizumaba, pri čemu su za jedan događaj CRS-a primijenjene najviše dvije doze tocilizumaba. Među bolesnicima s CRS-om 2. stupnja, njih 48% liječeno je simptomatski bez primjene kortikosteroida ili tocilizumaba, njih 18% primilo je samo tocilizumab, a njih 21% samo kortikosteroide, dok je 12% bolesnika primilo i kortikosteroide i tocilizumab. Bolesnici s CRS-om 3. ili 4. stupnja primili su tocilizumab, kortikosteroide, vazopresore i/ili nadomjesnu terapiju kisikom. U 3% bolesnika nakon primjene lijeka Lunsumio javile su se hipotenzija i/ili hipoksija bez vrućice; 2% bolesnika primilo je tocilizumab i/ili kortikosteroide dok nisu imali vrućicu.

Hospitalizacija zbog CRS-a zabilježena je u 21% bolesnika, a medijan trajanja hospitalizacije iznosio je 5 dana (raspon: 0 - 30 dana).

## *Neutropenija*

Neutropenija bilo kojeg stupnja težine javila se u 28% bolesnika, uključujući 24% događaja 3. - 4. stupnja. Medijan vremena do prvog nastupa neutropenije/smanjenog broja neutrofila iznosio je 48 dana (raspon: 1 - 280 dana), a medijan trajanja bio je 8 dana (raspon: 1 - 314 dana). Od 60 bolesnika koji su imali neutropeniju/smanjen broj neutrofila, njih 68% primilo je faktor stimulacije kolonije granulocita (engl. *granulocyte colony stimulating factor*, G-CSF) radi liječenja tih događaja.

## *Ozbiljne infekcije*

Ozbiljne infekcije bilo kojeg stupnja težine zabilježene su u 17% bolesnika. U 1,8% bolesnika ozbiljne infekcije bile su praćene neutropenijom 3. - 4. stupnja. Medijan vremena do nastupa prve ozbiljne infekcije iznosio je 50 dana (raspon: 1 - 561 dan), a medijan trajanja bio je 12 dana (raspon: 2 - 174 dana). U 0,9% bolesnika javili su se događaji 5. stupnja, koji su uključivali pneumoniju i sepsu.

## *Razbuktavanje tumora*

U 4% bolesnika došlo je do razbuktavanja tumora (uključujući pleuralni izljev i tumorsku upalu), što uključuje 1,8% slučajeva 2. stupnja i 2,3% slučajeva 3. stupnja. Medijan vremena do nastupa iznosio je 13 dana (raspon: 5 - 84 dana), a medijan trajanja 10 dana (raspon: 1 - 77 dana).

## *Sindrom tumorske lize*

TLS je nastupio u 0,9% bolesnika, i to istodobno s CRS-om. Jedini bolesnik u kojeg se javio TLS 4. stupnja imao je folikularni limfom u leukemijskoj fazi. TLS je nastupio 2. odnosno 24. dana, a povukao se unutar 4 odnosno 6 dana.

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

U slučaju predoziranja potrebno je pažljivo nadzirati bolesnike zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, ostali antineoplastici, monoklonska protutijela, ATK  
oznaka: L01FX25

### Mehanizam djelovanja

Mosunetuzumab je bispecifično protutijelo na CD20/CD3 koje aktivira T-stanice i ciljano djeluje na B-stanice koje eksprimiraju CD20. Radi se o uvjetnom agonistu jer se uništenje ciljnih B-stanica opaža samo nakon istodobnog vezivanja za CD20 na B-stanicama i CD3 na T-stanicama. Aktiviranjem oba kraja mosunetuzumaba stvara se imunološka sinapsa između ciljne B-stanice i citotoksične T-stanice, što dovodi do aktivacije T-stanice. Naknadno ciljano oslobađanje perforina i

granzima uslijed aktivacije T-stanica kroz imunološku sinapsu inducira lizu B-stanica koja dovodi do stanične smrti.

Lunsumio je uzrokovao depleciju B-stanica (koja se definirala kao broj CD19+ B-stanica  $< 0,07 \times 10^9/l$ ) i hipogamaglobulinemiju (koja se definirala kao razina IgG-a  $< 500 \text{ mg/dl}$ ).

### Klinička djelotvornost i sigurnost

#### Relapsni ili refraktorni B-stanični ne-Hodgkinov limfom

Provedeno je otvoreno, multicentrično, multikohortno ispitivanje (GO29781) radi ocjene lijeka Lunsumio u bolesnika s relapsnim ili refraktornim B-staničnim ne-Hodgkinovim limfomom (NHL) za koje nije bila dostupna nijedna terapija uz koju bi se moglo očekivati poboljšanje preživljenja. U kohorti s folikularnim limfomom (FL) (n=90) bolesnici s relapsnim ili refraktornim FL-om (gradusa 1 - 3A) morali su primiti najmanje dvije prethodne sistemske terapije, uključujući monoklonsko protutijelo na CD20 i alkilirajući lijek. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici s FL-om gradusa 3B ni oni koji su imali transformirani FL u trenutku uključivanja, dok su bolesnici s transformiranim FL-om u anamnezi koji su pri uključivanju u ispitivanje imali FL gradusa 1 - 3A bili uključeni u kohortu s FL-om.

U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici koji su imali funkcionalni ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) status  $\geq 2$ , značajnu kardiovaskularnu bolest (kao što su srčana bolest NYHA [engl. *New York Heart Association*] stupnja III ili IV, infarkt miokarda u proteklih 6 mjeseci, nestabilne aritmije ili nestabilna angina), značajnu aktivnu plućnu bolest, narušenu bubrežnu funkciju (klirens kreatinina [CrCl]  $< 60 \text{ ml/min}$  uz povišenu razinu kreatinina u serumu), aktivnu autoimunu bolest koja je zahtijevala imunosupresivnu terapiju, aktivne infekcije (tj. kroničnu aktivnu infekciju EBV-om, akutni ili kronični hepatitis C, hepatitis B, HIV infekciju), progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju, trenutnu ili prethodnu zahvaćenost središnjeg živčanog sustava (SŽS) limfomom ili bolest SŽS-a, sindrom aktivacije makrofaga / hemofagocitnu limfohistocitozu u anamnezi, prethodno presađivanje alogenih matičnih stanica ili prethodno presađivanje organa.

Bolesnici su primali Lunsumio intravenski u 21-dnevnim ciklusima, i to prema sljedećem rasporedu:

- 1. dan 1. ciklusa – 1 mg
- 8. dan 1. ciklusa – 2 mg
- 15. dan 1. ciklusa – 60 mg
- 1. dan 2. ciklusa – 60 mg
- 1. dan trećeg i kasnijih ciklusa – 30 mg

Medijan broja primijenjenih ciklusa iznosio je 8, pri čemu je 59% bolesnika primilo 8 ciklusa, a njih 18% više od 8 ciklusa liječenja (do 17 ciklusa).

Medijan dobi iznosio je 60 godina (raspon: 29 - 90 godina), pri čemu je 31% bolesnika imalo  $> 65$  godina, a 7,8% njih  $\geq 75$  godina. 61% bolesnika činili su muškarci, 82% bolesnika bili su bijelci, 9% Azijci, a 4% crnci, 100% bolesnika imalo je funkcionalni ECOG status 0 ili 1, a 34% bolesnika imalo je veliko opterećenje tumorskom masom (najmanje jednu leziju veličine  $> 6 \text{ cm}$ ). Medijan broja prethodnih terapija iznosio je 3 (raspon: 2 - 10), pri čemu je 38% bolesnika primilo 2 prethodne terapije, njih 31% primilo je 3 prethodne terapije, a njih 31% više od 3 prethodne terapije.

Svi su bolesnici prethodno primali protutijela na CD20 i alkilirajuće lijekove, njih 21% podvrgnuto je presađivanju autolognih matičnih stanica, njih 19% primalo je inhibitore PI3K, njih 9% prethodno je primalo rituksimab plus lenalidomid, a njih 3% CAR-T terapije. Sedamdeset i devet posto (79%) bolesnika bilo je refraktorno na prethodno liječenje monoklonskim protutijelom na CD20, a njih 53% bilo je refraktorno i na monoklonsko protutijelo na CD20 i na alkilirajući lijek. Šezdeset i devet posto (69%) bolesnika bilo je refraktorno na posljednju primijenjenu terapiju, a njih 52% doživjelo je progresiju bolesti unutar 24 mjeseca od prve sistemske terapije.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je potpun odgovor prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog tijela (engl. *independent review facility*, IRF) na temelju standardnih kriterija za NHL (Cheson, 2007.). Rezultati za djelotvornost sažeto su prikazani u Tablici 5.

**Tablica 5. Sažetak rezultata za djelotvornost u bolesnika s relapsnim/refraktornim FL-om**

Parametar djelotvornosti	Lunsumio N=90
Medijan trajanja promatranja: 18,3 mjeseca (raspon: 2 – 27 mjeseci)	
<b>Potpun odgovor</b> , n (%), (95% CI)	54 (60,0) (49,1; 70,2)
<b>Stopa objektivnog odgovora (engl. <i>objective response rate</i>, ORR)</b> , n (%) (95% CI)	72 (80,0) (70,3; 87,7)
Djelomičan odgovor, n (%) (95% CI)	18 (20,0) (12,3; 29,8)
<b>Trajanje odgovora<sup>1</sup></b>	
Bolesnici s događajem, n (%)	29 (40,3)
Medijan, mjeseci (95% CI)	22,8 (9,7; ND)
Udio bolesnika bez događaja prema Kaplan-Meieru	
12 mjeseci (95% CI)	61,8 (50,0; 73,7)
18 mjeseci (95% CI)	56,9 (44,1; 69,6)
<b>Trajanje potpunog odgovora<sup>2</sup></b>	
Bolesnici s događajem, n (%)	16 (29,6)
Medijan, mjeseci (95% CI)	ND (14,6; ND)
Udio bolesnika bez događaja prema Kaplan-Meieru	
12 mjeseci (95% CI)	71,4 (57,9; 84,9)
18 mjeseci (95% CI)	63,7 (48,0; 79,4)

CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; ND = nije dosegnuto

Završni datum prikupljanja kliničkih podataka: 27. kolovoza 2021.

Testiranje hipoteze provedeno je za primarnu mjeru ishoda, tj. stopu potpunog odgovora prema ocjeni IRF-a.

<sup>1</sup> Trajanje odgovora definira se kao vrijeme od prvog nastupa dokumentiranog djelomičnog ili potpunog odgovora do nastupa događaja (dokumentirane progresije bolesti ili smrti zbog bilo kojeg uzroka, što god nastupi prvo).

<sup>2</sup> Trajanje potpunog odgovora u bolesnika definira se kao vrijeme od prvog nastupa dokumentiranog potpunog odgovora do nastupa događaja (dokumentirane progresije bolesti ili smrti zbog bilo kojeg uzroka, što god nastupi prvo).

Medijan praćenja trajanja odgovora iznosio je 14,9 mjeseci. Dodatni eksploracijski ishodi za djelotvornost uključivali su medijan vremena do prvog odgovora (1,4 mjeseca, raspon: 1,1 – 8,9) i medijan vremena do prvog potpunog odgovora (3,0 mjeseci, raspon: 1,1 – 18,9).

### Imunogenost

Imunogenost mosunetuzumaba ocjenjivala se enzimskim imunotestom (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA). Od 418 bolesnika pogodnih za ocjenu protutijela na lijek koji su

primali Lunsumio kao intravensku monoterapiju u ispitivanju GO27981, nijedan bolesnik nije bio pozitivan na protutijela na mosunetuzumab. Na temelju dostupnih podataka nije se mogao procijeniti klinički značaj protutijela na mosunetuzumab.

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Lunsumio u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje novotvorina zrelih B-stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

### Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja“. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetička izloženost mosunetuzumabu povećavala se približno proporcionalno dozi unutar ispitivanog raspona doza od 0,05 do 60 mg. Populacijska farmakokinetika nakon intravenske primjene lijeka Lunsumio opisana je farmakokinetičkim modelom s 2 odjeljka i vremenski ovisnim klirensom, koji je definiran kao opadajući parametar čija se početna vrijednost pri uvođenju liječenja ( $CL_{base}$ ) smanjuje do platoa u stanju dinamičke ravnoteže ( $CL_{ss}$ ) u skladu s prijelaznim poluvijekom od 16,3 dana. Opažena je umjerena do velika farmakokinetička varijabilnost mosunetuzumaba, koja je opisana kao interindividualna varijabilnost pojedinih farmakokinetičkih parametara mosunetuzumaba u rasponu koeficijenata varijacije (engl. *coefficient of variation*, CV) od 18% do 86%: interindividualna varijabilnost procijenjena je za  $CL_{base}$  (63% CV), centralni volumen distribucije (31% CV), periferni volumen distribucije (25% CV),  $CL_{ss}$  (18% CV) i prijelazni poluvijek (86% CV).

Nakon prvih dvaju ciklusa (tj. 42 dana) liječenja lijekom Lunsumio, serumska koncentracija lijeka doseže  $C_{max}$  na kraju intravenske infuzije lijeka Lunsumio 1. dana 2. ciklusa, pri čemu prosječna maksimalna koncentracija iznosi 17,9  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , uz CV od 49,6%. Prosječna ukupna izloženost (AUC) mosunetuzumabu nakon 2 ciklusa (42 dana) liječenja iznosila je 126 dana $\cdot\mu\text{g}/\text{mL}$ , uz CV od 44,4%.

### Apsorpcija

Lunsumio se primjenjuje intravenski.

### Distribucija

Prema populacijskim podacima, procijenjeni centralni volumen distribucije mosunetuzumaba nakon intravenske infuzije lijeka Lunsumio iznosio je 5,49 l. Budući da je mosunetuzumab protutijelo, nisu provedena ispitivanja vezivanja za proteine.

### Biotransformacija

Put metabolizma mosunetuzumaba nije se izravno ispitivao. Očekuje se da će se mosunetuzumab, kao i drugi proteinski lijekovi, kataboličkim putovima razgraditi na male peptide i aminokiseline.

### Eliminacija

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, procijenjena srednja vrijednost klirensa u stanju dinamičke ravnoteže ( $CL_{ss}$ ) iznosila je 1,08 l/dan, a početnog klirensa ( $CL_{baseline}$ ) 0,584 l/dan. Prema populacijskom farmakokinetičkom modelu, procijenjeni terminalni poluvijek iznosio je 16,1 dan u stanju dinamičke ravnoteže. Rezultati iz ispitivanja GO29781 pokazuju da serumske koncentracije

mosunetuzumaba dosežu maksimalnu razinu ( $C_{max}$ ) na kraju intravenske infuzije, a zatim se bieksponecijalno smanjuju.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi podataka prikupljenih u bolesnika u dobi od 19 do 96 godina (n=439), dob nije utjecala na farmakokinetiku mosunetuzumaba. Nije opažena klinički važna razlika u farmakokinetici mosunetuzumaba u bolesnika u toj dobnoj skupini.

#### *Tjelesna težina*

Kao i kod drugih terapijskih proteina, tjelesna težina bila je u pozitivnoj korelaciji s procijenjenim klirensom i volumenom distribucije mosunetuzumaba. Međutim, na temelju analize povezanosti između izloženosti lijeku i odgovora te graničnih vrijednosti kliničke izloženosti, uzimajući u obzir izloženost u bolesnika „male“ (< 50 kg) ili „velike“ ( $\geq 112$  kg) tjelesne težine, nije potrebno prilagođavati dozu na temelju tjelesne težine bolesnika.

#### *Spol*

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, klirens mosunetuzumaba u stanju dinamičke ravnoteže neznatno je niži u žena (~13%) nego u muškaraca. Prema analizi povezanosti između izloženosti lijeku i odgovora, nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na spol.

#### *Rasa*

Rasa (Azijci naspram ostalih) nije utvrđena kao kovarijata koja utječe na farmakokinetiku mosunetuzumaba.

#### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Nisu provedena posebna ispitivanja kojima bi se ocijenio učinak oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku mosunetuzumaba. Mosunetuzumab je IgG monoklonsko protutijelo pa se očekuje da će njegova bubrežna eliminacija u neizmijenjenom obliku biti niska i od neznatne važnosti.

Populacijska farmakokinetička analiza mosunetuzumaba pokazala je da klirens kreatinina (CrCl) ne utječe na farmakokinetiku mosunetuzumaba. Farmakokinetika mosunetuzumaba u bolesnika s blagim (CrCl: 60 - 89 ml/min, n=178) ili umjerenim (CrCl: 30 - 59 ml/min, n=53) oštećenjem bubrežne funkcije bila je slična onoj u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom (CrCl  $\geq 90$  ml/min, n=200). Podaci o farmakokinetici lijeka u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (CrCl: 15 - 29 ml/min) ograničeni su (n=1) pa se ne mogu dati preporuke za doziranje. Lunsumio se nije ispitivao u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti i/ili na dijalizi.

#### *Oštećenje jetrene funkcije*

Nisu provedena posebna ispitivanja kojima bi se ocijenio učinak oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku mosunetuzumaba. Budući da se IgG protutijela prvenstveno eliminiraju unutarstaničnim katabolizmom, ne očekuje se da će oštećenje jetrene funkcije utjecati na klirens mosunetuzumaba.

Populacijska farmakokinetička analiza mosunetuzumaba pokazala je da oštećenje jetrene funkcije ne utječe na farmakokinetiku mosunetuzumaba. Farmakokinetika mosunetuzumaba u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (ukupan bilirubin > GGN do 1,5 x GGN ili AST > GGN, n=53) bila je slična onoj u bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom (n=384). Ispitivanja su obuhvatila ograničen broj bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (ukupan bilirubin > 1,5 - 3 x GGN, bilo koja vrijednost AST-a, n=2) i nisu uključivala nijednog bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije.



## *Pedijatrijska populacija*

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ocijenila farmakokinetika mosunetuzumaba u pedijatrijskoj populaciji (< 18 godina).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Sistemska toksičnost

Najvažniji neklinički nalazi opaženi kod primjene mosunetuzumaba u ispitivanjima toksičnosti jedne i ponovljenih doza u trajanju do 26 tjedana uključivali su prolazni CRS nakon primjene lijeka, koji je uglavnom bio ograničen na prvu dozu lijeka, vaskularne/perivaskularne upalne stanične infiltrate, koji su prvenstveno opaženi u SZS-u, a rijetko u drugim organima i koji su vjerojatno bili posljedica oslobađanja citokina i aktivacije imunskih stanica, te povećanu podložnost infekciji nakon kronične primjene zbog dugotrajne deplecije B-stanica.

Svi ti nalazi smatrali su se reverzibilnim, farmakološki posredovanim učincima. U svim je ispitivanjima opažen samo jedan slučaj konvulzija kod jedne životinje, i to pri vrijednostima  $C_{max}$  i AUC (uprosječenima za razdoblje od 7 dana) koje su bile 3,3 odnosno 1,8 puta više od onih opaženih u bolesnika koji su primali Lunsumio u preporučenoj dozi i prema preporučenom rasporedu u sklopu ispitivanja GO29781.

#### Poremećaj plodnosti

U sklopu 26-tjednog ispitivanja kronične toksičnosti u spolno zrelih makaki majmuna kojima se lijek primjenjivao intravenskom infuzijom provedena je ocjena reproduktivnih organa mužjaka i ženki. Mosunetuzumab nije imao nikakvog učinka na reproduktivne organe mužjaka i ženki pri razini izloženosti (AUC) koja je bila slična izloženosti (AUC) koja se postiže u bolesnika primjenom preporučene doze.

#### Reproduktivna toksičnost

Nisu provedena ispitivanja razvojne toksičnosti mosunetuzumaba u životinja. S obzirom na nisku razinu prijenosa protutijela kroz posteljicu tijekom prvog tromjesečja, mehanizam djelovanja i dostupne podatke o mosunetuzumabu te podatke o skupini protutijela na CD20, rizik od teratogenosti je nizak. U ispitivanjima mosunetuzumaba na životinjama koje nisu bile skotne utvrđeno je da dugotrajna deplecija B-stanica može povećati rizik od oportunističke infekcije, koja može dovesti do gubitka ploda. Prolazan CRS povezan s primjenom lijeka Lunsumio također može imati štetne učinke na trudnoću.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

L-histidin  
L-metionin  
acetatna kiselina (za podešavanje pH)  
saharoza  
polisorbat 20 (E 432)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

- Lunsumio se ne smije miješati s drugim lijekovima ni primjenjivati istom infuzijskom linijom kojom se primjenjuje drugi lijek.

- Za razrjeđivanje lijeka Lunsumio smiju se koristiti samo otopina natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopina natrijevog klorida za injekciju od 4,5 mg/ml (0,45%) jer se samo njihova uporaba ispitala.
- Nisu opažene inkompatibilnosti između lijeka Lunsumio i vrećica za intravensku infuziju kod kojih su dijelovi koji dolaze u doticaj s lijekom izrađeni od polivinilklorida (PVC) ili poliolefina (PO), kao što su polietilen (PE) i polipropilen (PP). Također nisu opažene ni inkompatibilnosti s infuzijskim kompletima ili infuzijskim pomagalima kod kojih su dijelovi koji dolaze u doticaj s lijekom izrađeni od PVC-a, PE-a, poliuretana (PUR), polibutadiena (PBD), silikona, akrilonitril-butadien-stirena (ABS), polikarbonata (PC), polieteruretana (PEU), fluoriranog etilen propilena (FEP) ili politetrafluoretilena (PTFE), kao ni inkompatibilnosti s filtarskom membranom komorice za kapanje (*drip chamber filter*) načinjenom od poliamida (PA).
- Ne smije se koristiti ugrađeni (*in-line*) filter.

### 6.3 Rok valjanosti

#### Neotvorena bočica

3 godine

#### Razrijeđena otopina

Dokazane su kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C i tijekom 24 sata na temperaturi od 9°C do 30°C.

S mikrobiološkog stajališta lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika i ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C - 8°C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

#### 1 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Staklena bočica (staklo tipa I) zatvorena čepom od butilne gume i aluminijskim zaštitnim zatvaračem s plastičnom, tamnosivom *flip-off* kapičicom koja sadrži 1 mg koncentrata za otopinu za infuziju.

Pakiranje od jedne bočice.

#### 30 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Staklena bočica (staklo tipa I) zatvorena čepom od butilne gume i aluminijskim zaštitnim zatvaračem s plastičnom, svjetloplavom *flip-off* kapičicom koja sadrži 30 mg koncentrata za otopinu za infuziju.

Pakiranje od jedne bočice.

### 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

#### Opće mjere opreza

Lunsumio ne sadrži konzervans i namijenjen je isključivo za primjenu jedne doze. Tijekom rukovanja ovim lijekom treba se cijelo vrijeme pridržavati pravilne aseptične tehnike. Lijek se ne smije tresti.

### Upute za razrjeđivanje

Prije primjene zdravstveni radnik mora aseptičnom tehnikom razrijediti Lunsumio u infuzijskoj vrećici načinjenoj od PVC-a ili poliolefina (PO), kao što su polietilen (PE) i polipropilen, koja sadrži otopinu natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinu natrijevog klorida od 4,5 mg/ml (0,45%).

Za pripremu lijeka Lunsumio mora se koristiti sterilna igla i štrcaljka. Sav preostali neupotrijebljeni lijek mora se baciti.

Za intravensku primjenu mora se koristiti zasebna infuzijska linija.

**Za primjenu lijeka Lunsumio ne smije se koristiti ugrađeni (*in-line*) filter.**

Za primjenu lijeka Lunsumio može se koristiti filter komorice za kapanje (*drip chamber filter*).

### Priprema za infuziju

1. Iz infuzijske vrećice koja sadrži otopinu natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinu natrijevog klorida za injekciju od 4,5 mg/ml (0,45%) izvucite i bacite volumen jednak volumenu lijeka Lunsumio koji je potreban za primjenu bolesnikove doze sukladno uputama u Tablici 6 u nastavku.
2. Sterilnom štrcaljkom izvucite potreban volumen lijeka Lunsumio iz bočice i dodajte ga u infuzijsku vrećicu. Bacite sav neupotrijebljeni lijek koji je preostao u bočici.

**Tablica 6. Razrjeđivanje lijeka Lunsumio**

Dan liječenja		Doza lijeka Lunsumio	Volumen lijeka Lunsumio u otopini natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili 4,5 mg/ml	Veličina infuzijske vrećice
1. ciklus	1. dan	1 mg	1 ml	50 ml ili 100 ml
	8. dan	2 mg	2 ml	50 ml ili 100 ml
	15. dan	60 mg	60 ml	100 ml ili 250 ml
2. ciklus	1. dan	60 mg	60 ml	100 ml ili 250 ml
3. ciklus nadalje	1. dan	30 mg	30 ml	100 ml ili 250 ml

3. Nježno promiješajte sadržaj infuzijske vrećice polako je okrećući. Nemojte je tresti.
4. Provjerite ima li u infuzijskoj vrećici vidljivih čestica i bacite je ako ih ima.
5. Infuzijsku vrećicu označite naljepnicom iz upute o lijeku.

Uvjete čuvanja infuzijskih vrećica vidjeti u dijelu 6.3.

### Zbrinjavanje

Odlaganje lijekova u okoliš treba svesti na najmanju moguću mjeru. Lijekovi se ne smiju baciti u otpadne vode, a treba izbjegavati i njihovo odlaganje u kućni otpad.

Pri uporabi i odlaganju štrcaljki i drugog oštrog medicinskog pribora treba se strogo pridržavati sljedećih postupaka:

- Igle i štrcaljke nikada se ne smiju ponovno upotrijebiti.
- Sve upotrijebljene igle i štrcaljke treba odložiti u neprobojan spremnik za zbrinjavanje oštarih predmeta.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 3. lipnja 2022.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. travnja 2023.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik,

odnosno kada je izmjenjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je Lunsumio stavljen u promet svi bolesnici/njegovatelji za koje se očekuje da će koristiti Lunsumio imaju pristup/dobiju Karticu za bolesnika koja će ih upoznati sa sindromom otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS) i objasniti im rizike od njegova razvoja. Kartica za bolesnika također sadrži upozorenje za zdravstvene radnike koji liječe bolesnika da bolesnik prima lijek Lunsumio.

**Kartica za bolesnika** treba sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Opis ključnih znakova i simptoma CRS-a
- Opis kada zatražiti hitnu liječničku ili medicinsku pomoć ukoliko se pojave znakovi ili simptomi CRS-a
- Kontakt podatke liječnika koji je propisao lijek

**E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a stavku 4. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
Kako bi osigurao daljnje dokaze o djelotvornosti i sigurnosti mosunetuzumaba u liječenju folikularnog limfoma, nositelj odobrenja će dostaviti rezultate randomiziranog, otvorenog, multicentričnog ispitivanja GO42909 koje se provodi radi ocjene mosunetuzumaba u kombinaciji s lenalidomidom u odnosu na rituksimab u kombinaciji s lenalidomidom u bolesnika s folikularnim limfomom nakon najmanje jedne prethodne sistemske terapije.	1. tromjesečje 2026.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**



## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lunsumio 1 mg koncentrat za otopinu za infuziju  
mosunetuzumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 1 mg mosunetuzumaba u koncentraciji od 1 mg/ml.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: L-histidin, L-metionin, acetatna kiselina, saharoza, polisorbit 20, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Koncentrat za otopinu za infuziju  
1 mg/1 ml  
1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Samo za jednokratnu uporabu  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku  
Za intravensku primjenu nakon raztjeđivanja

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Bočica se ne smije tresti  
Ne smije se koristiti ugrađeni (*in-line*) filter

Na unutarnjoj strani vanjskog pakiranja



Ne smije se koristiti ugrađeni (*in-line*) filter  
Infuzijsku vrećicu treba označiti naljepnicom iz priložene upute o lijeku

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/22/1649/001

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**BOČICA OD 2 ml**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Lunsumio 1 mg sterilni koncentrat  
mosunetuzumab  
i.v. primjena nakon razrjeđivanja

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1 mg/1 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lunsumio 30 mg koncentrat za otopinu za infuziju  
mosunetuzumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 30 mg mosunetuzumaba u koncentraciji od 1 mg/ml.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: L-histidin, L-metionin, acetatna kiselina, saharoza, polisorbit 20, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Koncentrat za otopinu za infuziju  
30 mg/30 ml  
1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Samo za jednokratnu uporabu  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku  
Za intravensku primjenu nakon raztjeđivanja

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Bočica se ne smije tresti  
Ne smije se koristiti ugrađeni (*in-line*) filter

Na unutarnjoj strani vanjskog pakiranja



Ne smije se koristiti ugrađeni (*in-line*) filter  
Infuzijsku vrećicu treba označiti naljepnicom iz priložene upute o lijeku

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/22/1649/002

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**BOČICA OD 50 ml**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Lunsumio 30 mg koncentrat za otopinu za infuziju  
mosunetuzumab  
Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

30 mg/30 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Lunsumio 1 mg koncentrat za otopinu za infuziju Lunsumio 30 mg koncentrat za otopinu za infuziju mosunetuzumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Lunsumio i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Lunsumio
3. Kako se Lunsumio primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Lunsumio
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Lunsumio i za što se koristi

Lunsumio sadrži djelatnu tvar mosunetuzumab, koji je jedna vrsta protutijela. Radi se o lijeku za rak koji se koristi za liječenje odraslih osoba koje imaju rak krvi koji se zove folikularni limfom (FL).

Kod FL-a jedna vrsta bijelih krvnih stanica, koje se zovu B-stanice, postaje kancerозна. Abnormalne B-stanice ne funkcioniraju pravilno i prebrzo rastu te na taj način potiskuju normalne B-stanice u koštanoj srži i limfnim čvorovima koje pomažu u zaštiti od infekcije.

Lunsumio se daje bolesnicima koji su pokušali liječenje najmanje dvama prethodnim terapijama za FL, pri čemu rak nije odgovorio na njih ili se ponovno pojavio.

#### Kako Lunsumio djeluje

Djelatna tvar u lijeku Lunsumio, mosunetuzumab, monoklonsko je protutijelo, tj. vrsta proteina koja se vezuje za specifične ciljne tvari u tijelu. U ovom se slučaju mosunetuzumab vezuje za ciljnu tvar koja se nalazi na B-stanicama, uključujući kancerозна B-stanice, ali i za još jednu ciljnu tvar koja se nalazi na drugoj vrsti bijelih krvnih stanica, T-stanicama. T-stanice su također dio obrambenog sustava tijela koji može uništiti stanice koje napadaju tijelo. Lunsumio poput mosta povezuje te dvije vrste stanica i time potiče T-stanice da unište kancerозна B-stanice. To pomaže kontrolirati FL i spriječiti njegovo širenje.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primati Lunsumio

##### Ne smijete primiti Lunsumio

- ako ste alergični na mosunetuzumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom prije nego što primite Lunsumio.

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite Lunsumio ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili ako niste sigurni):

- ako ste ikada imali srčanih, plućnih ili bubrežnih tegoba
- ako imate infekciju ili ste nekad imali infekciju koja je dugo trajala ili koja se neprestano vraća
- ako morate primiti cjepivo ili znate da ćete ga možda morati primiti u bliskoj budućnosti

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom prije nego što primite ovaj lijek.

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite simptome bilo koje nuspojave navedene u nastavku tijekom ili nakon liječenja lijekom Lunsumio. Možda će Vam biti potrebno dodatno liječenje. Simptomi tih nuspojava navedeni su u dijelu 4.

- **Sindrom otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS)** – stanje koje se povezuje s lijekovima koji stimuliraju T-stanice.
  - Prije svake infuzije možda ćete primiti lijekove koji će pomoći ublažiti moguće nuspojave u sklopu sindroma otpuštanja citokina.
  - Hemofagocitna limfocitocitoza poremećaj je kod kojega imunski sustav proizvodi previše stanica za borbu protiv infekcija, koje se zovu histiociti i limfociti. Budući da se znakovi i simptomi mogu podudarati s onima CRS-a, liječnik će provjeriti imate li taj poremećaj ako CRS ne odgovara na liječenje ili traje dulje od očekivanog.
- **Sindrom tumorske lize** – Neke osobe mogu imati neuobičajeno visoke razine nekih soli u krvi uzrokovane brзом razgradnjom stanica raka tijekom liječenja.
  - Vaš liječnik ili medicinska sestra provodit će krvne pretrage kako bi provjerili imate li to stanje. Prije svake infuzije trebat će primiti tekućinu i lijekove koji mogu smanjiti visoke razine mokraćne kiseline. To može pomoći ublažiti moguće nuspojave sindroma tumorske lize.
- **Razbuktavanje tumora** – Kad se stanice raka uništavaju, on može reagirati i naizgled se pogoršati. Ta se reakcija zove „razbuktavanje tumora”.
- **Infekcije** – Možda će se pojaviti znakovi infekcije, koji se mogu razlikovati ovisno o tome koji je dio tijela zahvatila infekcija.

### Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije primjenjivati u djece ili adolescenata mlađih od 18 godina jer nema podataka o njegovoj primjeni u toj dobnoj skupini.

### Drugi lijekovi i Lunsumio

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove koje ste nabavili bez recepta i biljne lijekove.

### Trudnoća i dojenje

Važno je da prije i tijekom liječenja kažete svom liječniku ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate zatrudnjeti. Naime, Lunsumio može naškoditi Vašem nerođenom djetetu.

- Nemojte primjenjivati Lunsumio tijekom trudnoće, osim ako se nakon razgovora s liječnikom ne složite da korist od liječenja nadmašuje bilo koji rizik za nerođeno dijete.

## Kontracepcija

Žene koje bi mogle zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 3 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Lunsumio.

- Razgovarajte s liječnikom ili medicinskom sestrom o odgovarajućim metodama kontracepcije.

## Dojenje

Ne smijete dojitij tijekom liječenja i još najmanje 3 mjeseca nakon primjene posljednje doze. Naime, nije poznato izlučuje li se bilo koja količina lijeka Lunsumio u majčino mlijeko, pa bi mogao utjecati na dojenče.

## Upravljanje vozilima i strojevima

Lunsumio malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima, vožnje bicikla ili rukovanja bilo kakvim alatima ili strojevima. Ako imate bilo kakve simptome koji bi mogli utjecati na Vašu sposobnost vožnje, nemojte upravljati vozilima, voziti bicikl ni rukovati alatima ili strojevima dok se reakcija ne povuče. Za više informacija o nuspojavama pogledajte dio 4.

## 3. Kako se Lunsumio primjenjuje

Lunsumio se primjenjuje pod nadzorom liječnika koji ima iskustva s primjenom takvih terapija. Pridržavajte se rasporeda liječenja koji Vam je objasnio liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

### Kako se Lunsumio primjenjuje

Ovaj se lijek primjenjuje ukapavanjem (drip) u venu (infuzija).

- U prvom se ciklusu liječenja primjenjuje tijekom 4 sata. Jedan ciklus traje 21 dan, a tijekom prvog ciklusa primat ćete infuziju tijekom 4 sata 1., 8. i 15. dana.
- Ako nuspojave nisu preteške, u sljedećim se ciklusima doza može primjenjivati tijekom 2 sata.

### Lijekovi koje ćete primiti prije liječenja lijekom Lunsumio

Unutar 30 - 60 minuta prije primjene lijeka Lunsumio možda ćete dobiti i neke druge lijekove koji pomažu spriječiti reakcije na infuziju i vrućicu. Ti drugi lijekovi mogu uključivati:

- kortikosteroide – kao što su deksametazon ili metilprednizolon
- paracetamol
- antihistaminik – kao što je difenhidramin

### Koliko lijeka Lunsumio ćete primiti

Lunsumio se uobičajeno primjenjuje u 21-dnevnim ciklusima. Preporučeno trajanje liječenja iznosi najmanje 8 ciklusa. Međutim, ovisno o nuspojavama i o tome kako bolest odgovara na liječenje, možda ćete primiti i do 17 ciklusa.

U 1. ciklusu primit ćete 3 doze lijeka Lunsumio tijekom 21 dana:

- 1. dan – 1 mg
- 8. dan – 2 mg
- 15. dan – 60 mg

U 2. ciklusu primit ćete samo jednu dozu:

- 1. dan – 60 mg

U 3. i sve do 17. ciklusa primat ćete samo jednu dozu:

- 1. dan – 30 mg

#### **Ako ste propustili dozu lijeka Lunsumio**

Ako propustite dogovoreni termin, odmah zakažite novi. Da bi liječenje bilo potpuno djelotvorno, vrlo je važno da ne propustite nijednu dozu.

#### **Ako prestanete primati Lunsumio**

Nemojte prekinuti liječenje lijekom Lunsumio ako o tome prethodno niste razgovarali sa svojim liječnikom. Naime, ako prekinete liječenje, Vaše se stanje može pogoršati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

#### **Ozbiljne nuspojave**

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo koji simptom neke od sljedećih ozbiljnih nuspojava. Možda će se pojaviti samo jedan ili samo neki od tih simptoma.

#### **Sindrom otpuštanja citokina**

Simptomi mogu uključivati:

- vrućicu (38°C ili više)
- zimicu ili tresenje
- hladnu ili blijedu ljepljivu kožu
- otežano disanje
- omaglicu ili ošamućenost
- brze ili nepravilne otkucaje srca
- smetenost
- izrazit umor ili slabost
- nesvjesticu
- zamagljen vid
- glavobolju

#### **Hemofagocitna limfohistiocitoza**

Simptomi mogu uključivati:

- vrućicu
- povećanu jetru i/ili slezenu
- kožni osip
- povećanje limfnih čvorova
- sklonost nastanku modrica
- bubrežne poremećaje
- poteškoće s disanjem
- srčane tegobe

## **Sindrom tumorske lize**

Simptomi mogu uključivati:

- vrućicu
- zimicu
- mučninu ili povraćanje
- smetenost
- nedostatak zraka
- napadaje
- nepravilne otkucaje srca
- tamnu ili zamućenu mokraću
- neuobičajen umor
- bol u mišićima ili zglobovima

Odstupanja vidljiva u nalazima krvnih pretraga

- povišene razine kalija, fosfata ili mokraćne kiseline – koje mogu uzrokovati bubrežne tegobe (dio sindroma tumorske lize)

## **Razbuktavanje tumora**

Simptomi mogu uključivati:

- otečene limfne čvorove osjetljive na dodir
- bol u prsnom košu
- kašalj ili otežano disanje
- bol na mjestu tumora

## **Infekcije**

Simptomi mogu uključivati:

- vrućicu
- kašalj
- bol u prsnom košu
- umor
- nedostatak zraka
- bolan osip
- grlobolju
- žareću bol pri mokrenju
- slabost ili opće loše osjećanje

Ako primijetite bilo koji od tih simptoma nakon liječenja lijekom Lunsumio, odmah o tome obavijestite liječnika. Možda će Vam biti potrebno liječenje.

## **Ostale nuspojave**

**Vrlo česte:** mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- osip
- svrbež kože
- suha koža
- proljev
- glavobolja
- vrućica
- zimica
- sindrom otpuštanja citokina

Odstupanja vidljiva u nalazima krvnih pretraga

- niske razine jedne vrste bijelih krvnih stanica (neutropenija)
- malen broj crvenih krvnih stanica koji može uzrokovati umor i nedostatak zraka
- malen broj krvnih pločica koji Vas može učiniti podložnijima nastanku modrica ili krvarenju (trombocitopenija)
- niska razina fosfata, kalija ili magnezija
- visoka razina alanin aminotransferaze u krvi

**Česte:** mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- plućna infekcija
- infekcija gornjih dišnih putova (infekcija nosa, grla i sinusa)
- infekcija mokraćnih putova
- vrućica uzrokovana niskim razinama neutrofila (jedne vrste bijelih krvnih stanica)
- razbuktavanje tumora

Odstupanja vidljiva u nalazima krvnih pretraga

- povišene razine jetrenih enzima, što može biti znak jetrenih tegoba

**Manje česte:** mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- brza razgradnja tumorskih stanica koja može dovesti do promjena razina kemijskih tvari u krvi i oštećenja organa, uključujući bubrege, srce i jetru (sindrom tumorske lize)
- poremećaj kod kojega imunostani sustav proizvodi previše stanica za borbu protiv infekcija, koje se zovu histiociti i limfociti (hemofagocitna limfohistiocitoza)

## **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Lunsumio**

Lunsumio će čuvati zdravstveni radnici u bolnici ili klinici. Uvjeti čuvanja kojih se moraju pridržavati su sljedeći:

- Lijek treba čuvati izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
- Ne zamrzavati.
- Razrijeđena otopina ne smije se čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C - 8°C i 24 sata na sobnoj temperaturi (9°C - 30°C).
- Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Vaš će zdravstveni radnik zbrinuti sve lijekove koji nisu potrebni na pravilan način. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Lunsumio sadrži**

- Djelatna tvar je mosunetuzumab.
- Lunsumio 1 mg: Jedna bočica sadrži 1 miligram (mg) mosunetuzumaba u 1 ml, što daje koncentraciju od 1 mg/ml.



- Lunsumio 30 mg: Jedna bočica sadrži 30 miligrama (mg) mosunetuzumaba u 30 ml, što daje koncentraciju od 1 mg/ml.
- Drugi sastojci su: L-histidin, L-metionin, acetatna kiselina, saharoza, polisorbitat 20 (E432), voda za injekcije.

### **Kako Lunsumio izgleda i sadržaj pakiranja**

Lunsumio je koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat). To je bistra, bezbojna tekućina koja dolazi u staklenoj bočici.

Jedno pakiranje lijeka Lunsumio sadrži jednu bočicu.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **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**

Irreferi għall-Irlanda

#### **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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

### **Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu/>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Treba slijediti postupke za pravilno rukovanje protutumorskim lijekovima i njihovo odlaganje.

#### Upute za razrjeđivanje

1. Iz infuzijske vrećice koja sadrži otopinu natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinu natrijevog klorida za injekciju od 4,5 mg/ml (0,45%) izvucite i bacite volumen jednak volumenu lijeka Lunsumio koji je potreban za primjenu bolesnikove doze sukladno uputama u tablici u nastavku.
2. Sterilnom štrcaljkom izvucite potreban volumen lijeka Lunsumio iz bočice i dodajte ga u infuzijsku vrećicu. Bacite sav neupotrijebljeni lijek koji je preostao u bočici.

**Tablica 1: Razrjeđivanje lijeka Lunsumio**

Dan liječenja		Doza lijeka Lunsumio	Volumen lijeka Lunsumio u otopini natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili 4,5 mg/ml (0,45%)	Veličina infuzijske vrećice
1. ciklus	1. dan	1 mg	1 ml	50 ml ili 100 ml
	8. dan	2 mg	2 ml	50 ml ili 100 ml
	15. dan	60 mg	60 ml	100 ml ili 250 ml
2. ciklus	1. dan	60 mg	60 ml	100 ml ili 250 ml
3. ciklus nadalje	1. dan	30 mg	30 ml	100 ml ili 250 ml

3. Nježno promiješajte sadržaj infuzijske vrećice polako je okrećući. Nemojte je tresti.
4. Provjerite ima li u infuzijskoj vrećici vidljivih čestica i bacite je ako ih ima.
5. Infuzijsku vrećicu označite naljepnicom iz upute o lijeku.

#### Razrijeđena otopina

Lijek treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika i ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C - 8°C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

#### Naljepnica



Odljepite ovu naljepnicu i njome označite infuzijsku vrećicu