

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Lunsumio 1 mg koncentrát na infúzny roztok
Lunsumio 30 mg koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Lunsumio 1 mg koncentrát na infúzny roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 mg mosunetuzumabu v 1 ml v koncentrácii 1 mg/ml.

Lunsumio 30 mg koncentrát na infúzny roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 30 mg mosunetuzumabu v 30 ml v koncentrácii 1 mg/ml.

Mosunetuzumab je neskrátená (*full-length*) humanizovaná anti-CD20/CD3 protilátka podtriedy imunoglobulín (Ig)G1, ktorá je vyrobená technológiou rekombinantnej deoxyribonukleovej kyseliny (DNA) v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (*Chinese hamster ovary*, CHO).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

Číra, bezfarebná tekutina s pH 5,8 a osmolalitou 240 – 356 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Lunsumio v monoterapii je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym folikulovým lymfómom (FL), ktorí dostali aspoň dve predchádzajúce systémové liečby.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Lunsumio musí byť podávaný iba pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka, ktorý je kvalifikovaný na používanie protinádorových liekov, a to v prostredí s vhodným medicínskym vybavením na zvládnutie závažných reakcií, napríklad syndrómu uvoľnenia cytokínov (*cytokine release syndrome*, CRS) (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Profylaxia a premedikácia

Lunsumio má byť podávaný dostatočne hydratovaným pacientom.

V tabuľke 1 sú uvedené podrobné údaje o odporúčanej premedikácii na predchádzanie vzniku CRS a reakcií súvisiacich s infúziou.

Tabuľka 1 Premedikácia, ktorá sa má podať pacientom pred infúziou Lunsumia

Pacienti vyžadujúci premedikáciu	Premedikácia	Podanie
1. a 2. cyklus: všetci pacienti	Intravenózne kortikosteroidy: dexametazón 20 mg alebo metylprednizolón 80 mg	Ukončené aspoň 1 hodinu pred infúziou Lunsumia
3. cyklus a ďalšie cykly: pacienti, u ktorých sa pri predchádzajúcej dávke vyskytol CRS akéhokoľvek stupňa	Antihistaminikum: 50 – 100 mg difenhidramínium-chlorid alebo ekvivalentné perorálne alebo intravenózne antihistaminikum	Aspoň 30 minút pred infúziou Lunsumia
	Antipyretikum: 500 – 1 000 mg paracetamol	

Odporúčaná dávka Lunsumia pre každý 21-dňový cyklus je uvedená v tabuľke 2.

Tabuľka 2 Dávka Lunsumia pre pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym folikulovým lymfómom

Deň liečby	Dávka Lunsumia	Rýchlosť infúzie
1. cyklus	1. deň	Infúzie Lunsumia v 1. cykle majú byť podávané počas minimálne 4 hodín.
	8. deň	
	15. deň	
2. cyklus	1. deň	Ak sú infúzie v 1. cykle dobre tolerované, nasledujúce infúzie Lunsumia môžu byť podávané počas 2 hodín.
3. cyklus a ďalšie cykly	1. deň	

Dĺžka trvania liečby

Lunsumio má byť podávaný počas 8 cyklov, pokiaľ sa u pacienta nevyskytne neprijateľná toxicita alebo progresia ochorenia.

U pacientov, ktorí dosiahnu kompletnú remisiu, nie je po 8 cykloch potrebná ďalšia liečba. Pacienti, ktorí dosiahnu parciálnu remisiu alebo stabilizáciu ochorenia ako odpoveď na liečbu Lunsumiom po 8 cykloch, majú dostať ďalších 9 cyklov liečby (celkovo 17 cyklov), pokiaľ sa u pacienta nevyskytne neprijateľná toxicita alebo progresia ochorenia.

Oneskorená alebo vynechaná dávka

Ak sa podanie ktorejkoľvek dávky v 1. cykle oneskorí o > 7 dní, má sa zopakovať podanie predchádzajúcej tolerovanej dávky predtým, ako sa bude pokračovať v plánovanej liečebnej schéme.

Ak medzi 1. cyklom a 2. cyklom dôjde k vynechaniu dávky, ktoré má za následok interval bez liečby ≥ 6 týždňov, Lunsumio sa má podať v dávke 1 mg na 1. deň, 2 mg na 8. deň, a potom sa má podať 60 mg na 15. deň ako dávka plánovaná v 2. cykle.

Ak medzi ktorýmkoľvek dvomi cyklami od 3. cyklu dôjde k vynechaniu dávky, ktoré má za následok interval bez liečby ≥ 6 týždňov, Lunsumio sa má podať v dávke 1 mg na 1. deň, 2 mg na 8. deň, a potom sa má podať 30 mg na 15. deň ako dávka v plánovanej liečebnej schéme.

Úprava dávky

U pacientov, u ktorých sa vyskytnú reakcie 3. alebo 4. stupňa (napr. závažná infekcia, vzplanutie nádoru, syndróm z rozpadu nádoru), sa má liečba dočasne prerušiť, až kým príznaky neodznejú (pozri časť 4.4).

CRS má byť identifikovaný na základe klinického obrazu (pozri časť 4.4). Je potrebné zistiť, či u pacientov neexistujú iné príčiny horúčky, hypoxie a hypotenzie, akými sú napríklad infekcie/sepsa, a majú sa náležite liečiť. Reakcie súvisiace s infúziou (*infusion related reactions, IRR*) môžu byť klinicky nerozlíšiteľné od prejavov CRS. V prípade podozrenia na CRS alebo IRR majú byť pacienti liečení v súlade s odporúčaniami v tabuľke 3.

Tabuľka 3 Stupne závažnosti¹ CRS a liečba CRS

Stupeň závažnosti CRS	Liečba ² CRS	Ďalšia plánovaná infúzia Lunsumia
1. stupeň Horúčka ≥ 38 °C	<p>Ak sa CRS vyskytne počas podávania infúzie:</p> <ul style="list-style-type: none">• Podávanie infúzie sa má prerušiť a príznaky sa majú liečiť• Infúzia sa má znovu začať podávať rovnakou rýchlosťou, keď príznaky odznejú• Ak sa príznaky znovu vyskytnú po opätovnom začatí infúzie, jej podávanie sa má ukončiť <p>Ak sa CRS vyskytne po podaní infúzie:</p> <ul style="list-style-type: none">• Príznaky sa majú liečiť <p>Ak CRS trvá > 48 hodín po začatí liečby príznakov:</p> <ul style="list-style-type: none">• Má sa zvážiť podávanie dexametazónu³ a/alebo tocilizumabu^{4,5}	<p>Príznaky musia odznieť aspoň 72 hodín pred ďalšou infúziou</p> <p>Pacient má byť častejšie sledovaný</p>
2. stupeň Horúčka ≥ 38 °C a/alebo hypotenzia nevyžadujúca vazopresory a/alebo hypoxia vyžadujúca podávanie kyslíka s nízkym prietokom ⁶ pomocou nosovej kanyly (tzv. kyslíkových okuliarov) alebo voľným pridržaním aplikátora kyslíka pred nosom a ústami (<i>blow-by</i>)	<p>Ak sa CRS vyskytne počas podávania infúzie:</p> <ul style="list-style-type: none">• Podávanie infúzie sa má prerušiť a príznaky sa majú liečiť• Infúzia sa má znovu začať podávať rýchlosťou zníženou o 50 %, keď príznaky odznejú• Ak sa príznaky znovu vyskytnú po opätovnom začatí infúzie, jej podávanie sa má ukončiť <p>Ak sa CRS vyskytne po podaní infúzie:</p> <ul style="list-style-type: none">• Príznaky sa majú liečiť <p>Ak po liečbe príznakov nedôjde k žiadnemu zlepšeniu:</p> <ul style="list-style-type: none">• Má sa zvážiť podávanie dexametazónu³ a/alebo tocilizumabu^{4,5}	<p>Príznaky musia odznieť aspoň 72 hodín pred ďalšou infúziou</p> <p>Podávanie premedikácie sa má maximalizovať, ak je to vhodné⁷</p> <p>Má sa zvážiť podávanie ďalšej infúzie rýchlosťou zníženou o 50 %, s častejším sledovaním pacienta</p>

<p>3. stupeň</p> <p>Horúčka $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ a/alebo hypotenzia vyžadujúca vazopresor (s vazopresínom alebo bez neho) a/alebo hypoxia vyžadujúca podávanie kyslíka s vysokým prietokom⁸ pomocou nosovej kanyly (tzv. kyslíkových okuliarov), tvárovej masky, masky bez spätného vdychovania alebo Venturiho masky</p>	<p>Ak sa CRS vyskytne počas podávania infúzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podávanie tejto infúzie sa má ukončiť • Príznaky sa majú liečiť • Má sa podávať dexametazón³ a tocilizumab^{4,5} <p>Ak sa CRS vyskytne po podaní infúzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Príznaky sa majú liečiť • Má sa podávať dexametazón³ a tocilizumab^{4,5} <p>Ak CRS nereaguje na liečbu dexametazónom a tocilizumabom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Majú sa intravenózne podávať alternatívne imusupresíva⁹ a metylprednizolón 1 000 mg/deň až do zlepšenia klinického stavu 	<p>Príznaky musia odznieť aspoň 72 hodín pred ďalšou infúziou</p> <p>Pacienti majú byť hospitalizovaní pre podanie ďalšej infúzie</p> <p>Podávanie premedikácie sa má maximalizovať, ak je to vhodné⁷</p> <p>Ďalšia infúzia sa má podávať rýchlosťou zníženou o 50 %</p>
<p>4. stupeň</p> <p>Horúčka $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ a/alebo hypotenzia vyžadujúca viaceré vazopresory (okrem vazopresínu) a/alebo hypoxia vyžadujúca podávanie kyslíka pomocou pozitívnej pretlakovej ventilácie (napr. ventilácia s kontinuálnym pozitívnym pretlakom v dýchacích cestách [<i>continuous positive airway pressure</i>, CPAP], ventilácia s dvojúrovňovým pozitívnym pretlakom v dýchacích cestách [<i>biphasic positive airway pressure</i>, BiPAP], intubácia a mechanická ventilácia)</p>	<p>Ak sa CRS vyskytne počas podávania infúzie alebo po jej podaní:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liečba Lunsumiom sa má natrvalo ukončiť • Príznaky sa majú liečiť • Má sa podávať dexametazón³ a tocilizumab^{4,5} <p>Ak CRS nereaguje na liečbu dexametazónom a tocilizumabom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Majú sa intravenózne podávať alternatívne imusupresíva⁹ a metylprednizolón 1 000 mg/deň až do zlepšenia klinického stavu 	

¹ ASTCT = *American Society for Transplant and Cellular Therapy* (Americká spoločnosť pre transplantáciu a bunkovú liečbu). Premedikácia môže maskovať horúčku, preto ak klinický obraz zodpovedá CRS, riad'te sa, prosím, týmito odporúčaniami na liečbu CRS.

² Ak CRS nereaguje na liečbu, zvážte iné príčiny vrátane hemofagocytovej lymfohistiocytózy

³ Dexametazón sa má podávať intravenózne v dávke 10 mg každých 6 hodín (alebo ekvivalentný liek) až do zlepšenia klinického stavu

⁴ V štúdií GO29781 bol tocilizumab podávaný intravenózne v dávke 8 mg/kg (nemá sa prekročiť 800 mg na infúziu), ako je to potrebné na liečbu CRS

⁵ Ak nenastane klinické zlepšenie v prejavoch a príznakoch CRS po prvej dávke, môže byť podaná druhá intravenózna dávka tocilizumabu 8 mg/kg aspoň s 8-hodinovým časovým odstupom

(maximálne 2 dávky na jednu epizódu CRS). V každom 6-týždňovom časovom období v priebehu liečby Lunsumiom nemá celkový počet dávok tocilizumabu prekročiť 3 dávky.

⁶ Podávanie kyslíka s nízkym prietokom je definované ako prietok kyslíka < 6 l/minútu

⁷ Ďalšie informácie, pozri tabuľku 1

⁸ Podávanie kyslíka s vysokým prietokom je definované ako prietok kyslíka \geq 6 l/minútu

⁹ Riegler L et al. (2019)

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U pacientov vo veku \geq 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky Lunsumia (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Lunsumio nebol skúmaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa úpravy dávky nepovažujú za potrebné na základe farmakokinetiky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Lunsumio nebol skúmaný u pacientov s poruchou funkcie pečene. Úpravy dávky sa nepovažujú za potrebné na základe farmakokinetiky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Lunsumia u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené.

Spôsob podávania

Lunsumio je len na intravenózne použitie.

Lunsumio sa musí zriediť za použitia aseptickkej techniky pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka. Má sa podávať intravenóznou infúziou cez osobitnú infúznu hadičku. Na podanie Lunsumia nepoužívajte zabudovaný (*in-line*) filter. Na podanie Lunsumia sa môžu použiť filtre v kvapkovej komôrke.

Lunsumio sa má v prvom cykle podávať intravenóznou infúziou počas minimálne 4 hodín. Ak sú infúzie v 1. cykle dobre tolerované, infúzie v nasledujúcich cykloch môžu byť podávané počas 2 hodín.

Lunsumio sa nesmie podávať formou pretlakovej infúzie (tzv. i.v. *push*) ani intravenózne bolusovej injekcie.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať obchodný názov a číslo šarže podaného lieku.

Syndróm uvoľnenia cytokínov (*cytokine release syndrome, CRS*)

U pacientov, ktorým bol podávaný Lunsumio, sa vyskytol CRS vrátane život ohrozujúcich reakcií (pozri časť 4.8). Prejavy a príznaky zahŕňali pyrexiu, zimnicu, hypotenziu, tachykardiu, hypoxiu a bolesť hlavy. Reakcie súvisiace s infúziou môžu byť klinicky nerozlišiteľné od prejavov CRS. Prípady CRS sa vyskytli predovšetkým v 1. cykle a súviseli hlavne s podaním dávky na 1. deň a 15. deň.

Pacientom má byť podávaná premedikácia kortikosteroidmi, antipyretikami a antihistaminikami aspoň do a vrátane druhého cyklu. U pacientov sa musí zaistiť dostatočná hydratácia pred podaním Lunsumia. U pacientov sa majú sledovať prejavy alebo príznaky CRS. Pacienti majú byť poučení, aby vyhľadali okamžitú lekársku pomoc, ak sa u nich kedykoľvek vyskytnú prejavy alebo príznaky CRS. Lekári majú začať podpornú liečbu a podávať tocilizumab a/alebo kortikosteroidy, ak je to indikované (pozri časť 4.2).

U pacientov užívajúcich Lunsumio bola hlásená hemofagocytová lymfohistiocytóza (HLH), vrátane smrteľných prípadov. HLH je život ohrozujúci syndróm charakterizovaný horúčkou, hepatomegáliou a cypopéniou. HLH sa má brať do úvahy, keď je prítomnosť CRS atypická alebo dlhotrvajúca. U pacientov sa majú sledovať klinické prejavy a príznaky HLH (pozri časť 4.2). Pri podozrení na HLH sa musí liečba Lunsumiom prerušiť a má sa zahájiť liečba HLH.

Závažné infekcie

U pacientov, ktorým bol podávaný Lunsumio, sa vyskytli závažné infekcie, napríklad pneumónia, bakterémia a sepsa alebo septický šok, z ktorých niektoré boli život ohrozujúcimi alebo fatálnymi udalosťami (pozri časť 4.8). Po podaní infúzie Lunsumia bola u pacientov pozorovaná febrilná neutropénia.

Lunsumio sa nemá podávať v prítomnosti aktívnych infekcií. Je potrebná obozretnosť, keď sa uvažuje o použití Lunsumia u pacientov s opakujúcimi sa alebo chronickými infekciami v anamnéze (napr. chronická aktívna infekcia vírusom Epsteina-Barrovej), so základnými stavmi, ktoré ich môžu predisponovať na infekcie alebo u pacientov, ktorí sú po predchádzajúcej intenzívnej imunosupresívnej liečbe. Pacientom majú byť profylakticky podávané antibakteriálne lieky, antivirotiká a/alebo antimykotiká, ak je to vhodné. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky infekcie, pred podaním Lunsumia a po jeho podaní, a majú sa náležite liečiť. V prípade febrilnej neutropénie sa má zistiť, či u pacientov nie je prítomná infekcia a majú sa liečiť podávaním antibiotík, tekutín a inej podpornej liečby v súlade s lokálnymi odporúčaniami.

Vzplanutie nádoru

U pacientov liečených Lunsumiom bolo hlásené vzplanutie nádoru (*tumour flare*) (pozri časť 4.8). Prejavy zahŕňali novovzniknuté alebo zhoršujúce sa pleurálne výpotky, lokalizovanú bolesť a opuch v miestach lymfómových lézií a zápal nádoru. V zhode s mechanizmom účinku Lunsumia je vzplanutie nádoru pravdepodobne spôsobené influxom (vstupom) T-lymfocytov do miest výskytu nádoru po podaní Lunsumia.

Neboli identifikované žiadne špecifické rizikové faktory pre vzplanutie nádoru, avšak existuje zvýšené riziko poškodenia a morbiditu v dôsledku tzv. *mass* efektu (t. j. vplyvu nádorovej masy na okolité štruktúry), ktorý je sekundárne spôsobený vzplanutím nádoru u pacientov s veľkou nádorovou (*bulky*) masou lokalizovanou v tesnej blízkosti dýchacích ciest a/alebo vitálneho orgánu. Pacienti liečení Lunsumiom majú byť sledovaní a vyšetrovaní z dôvodu možného vzplanutia nádoru v kritických anatomických lokalitách.

Syndróm z rozpadu nádoru (*tumour lysis syndrome, TLS*)

U pacientov, ktorým bol podávaný Lunsumio, bol hlásený TLS (pozri časť 4.8). Pacienti musia byť dostatočne hydratovaní pred podaním Lunsumia. Pacientom má byť podaná profylaktická antihyperurikemická liečba (napr. alopurinol, rasburikáza), ak je to vhodné. U pacientov sa majú sledovať prejavy alebo príznaky TLS, najmä u pacientov s vysokou nádorovou záťažou alebo s rýchlo proliferujúcim nádorom a u pacientov so zníženou funkciou obličiek. U pacientov sa majú vyšetřovať biochemické parametre v krvi a abnormality sa majú promptne korigovať.

Imunizácia

Živé a/alebo živé atenuované (oslabené) očkovačie látky sa nemajú podávať súbežne s Lunsumiom. Neuskutočnili sa štúdie u pacientov, ktorým boli v nedávnom období podané živé očkovačie látky.

Karta pacienta

Predpisujúci lekár musí s pacientom prediskutovať riziká súvisiace s liečbou Lunsumiom. Pacientovi má byť poskytnutá karta pacienta a má byť poučený, aby túto kartu nosil vždy so sebou. Karta pacienta opisuje časté prejavy a príznaky CRS a poskytuje pokyny, kedy má pacient vyhľadať lekársku pomoc.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Nedá sa vylúčiť prechodný klinicky významný vplyv na substráty CYP450 s úzkym terapeutickým indexom (napr. warfarín, vorikonazol, cyklosporín atď.), keďže začatie liečby Lunsumiom spôsobuje prechodné zvýšenie hladín cytokínov, ktoré môže spôsobiť inhibíciu enzýmov CYP450. Po začatí liečby Lunsumiom u pacientov liečených substrátmi CYP450 s úzkym terapeutickým indexom sa má zvážiť monitorovanie terapeutických hladín liečiv. Dávka súbežne podávaného lieku sa má v prípade potreby upraviť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertílno m veku/Antikoncepčia

Ženy vo fertílno m veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby Lunsumiom a počas aspoň 3 mesiacov po poslednej infúzii Lunsumia.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití Lunsumia u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Lunsumio sa neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertílno m veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa mosunetuzumab/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Dojčenie má byť počas liečby Lunsumiom ukončené.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa fertility u ľudí. V 26-týždňových štúdiách toxicity na opiciach rodu *Cynomolgus* sa pri expozíciách (AUC) podobných expozícii (AUC) dosiahnutej u pacientov, ktorým je podávaná odporúčaná dávka, nepozorovalo žiadne poškodenie samčích alebo samičích reprodukčných orgánov.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lunsumio má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, u ktorých sa vyskytnú nežiaduce udalosti znižujúce vedomie, majú byť vyšetrení a má sa im odporučiť, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali ťažké a potenciálne nebezpečné stroje, kým takéto udalosti nevymiznú.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie (*adverse reactions*, AR) opísané v tejto časti boli identifikované v pivotnom klinickom skúšaní GO29781 u pacientov liečených odporúčanou dávkou (n = 218). Pacienti mali folikulový lymfóm (41,3 %), difúzny veľkobunkový lymfóm z B-buniek/transformovaný folikulový lymfóm (40,4 %), lymfóm z plášťových buniek (11,5 %), Richterov syndróm (6,4 %) a nádory iných histologických typov (0,5 %). Medián počtu podaných cyklov liečby Lunsumiom bol 8 (rozmedzie 1 – 17), 37 % pacientov dostalo 8 cyklov a 15 % pacientov dostalo viac ako 8 cyklov a maximálne 17 cyklov.

Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie (≥ 20 %) boli syndróm uvoľnenia cytokínov, neutropénia, pyrexia, hypofosfatémia a bolesť hlavy. Najčastejšie pozorované závažné nežiaduce reakcie (≥ 2 %) zahŕňali syndróm uvoľnenia cytokínov (CRS) (21 % podľa skórovacieho systému ASTCT), pyrexiu (5 %) a pneumóniu (3 %). U 9 z 218 pacientov (4,1%) bola liečba Lunsumiom ukončená z dôvodu nežiaducej udalosti. CRS bol jedinou nežiaducou reakciou, ktorá viedla k ukončeniu liečby u viac ako jedného pacienta (u 2 pacientov [0,9 %]).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov (*system organ class*, SOC) MedDRA a kategórií frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4 Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u pacientov liečených Lunsumiom

Trieda orgánových systémov / uprednostňovaný výraz alebo nežiaduca reakcia	Všetky stupne závažnosti	3. – 4. stupeň závažnosti
Infekcie a nákazy		
Infekcia horných dýchacích ciest	Časté	Časté
Infekcia močových ciest	Časté	Časté
Pneumónia	Časté	Časté
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		
Vzplanutie nádoru	Časté	Časté
Poruchy krvi a lymfatického systému		
Neutropénia ¹	Veľmi časté	Veľmi časté
Anémia	Veľmi časté	Časté
Trombocytopenia ²	Veľmi časté	Časté
Febrilná neutropénia	Časté	Časté
Hemofagocytová lymfohistiocytóza	Menej časté	Menej časté
Poruchy imunitného systému		
Syndróm uvoľnenia cytokínov ³	Veľmi časté	Časté
Poruchy metabolizmu a výživy		
Hypofosfatémia	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypokaliémia	Veľmi časté	Časté
Hypomagneziémia	Veľmi časté	Veľmi zriedkavé
Syndróm z rozpadu nádoru	Menej časté	Menej časté
Poruchy nervového systému		
Bolesť hlavy	Veľmi časté	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Hnačka	Veľmi časté	Veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
Vyrážka	Veľmi časté	Menej časté
Pruritus	Veľmi časté	Veľmi zriedkavé
Suchosť kože	Veľmi časté	Veľmi zriedkavé

Trieda orgánových systémov / uprednostňovaný výraz alebo nežiaduca reakcia	Všetky stupne závažnosti	3. – 4. stupeň závažnosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Pyrexia	Veľmi časté	Časté
Zimnica	Veľmi časté	Menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		
Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	Veľmi časté	Časté
Zvýšená hladina apartátaminotransferázy	Časté	Časté

¹ Neutropénia zahŕňa neutropéniu a znížený počet neutrofilov

² Trombocytopenia zahŕňa trombocytopeniu a znížený počet krvných doštičiek

³ Podľa *American Society for Transplant and Cellular Therapy* (Americkéj spoločnosti pre transplantáciu a bunkovú liečbu)

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Syndróm uvoľnenia cytokínov (cytokine release syndrome, CRS)

CRS (skórovací systém ASTCT) akéhokoľvek stupňa závažnosti sa vyskytol u 39 % (86/218) pacientov, pričom ako udalosť 2. stupňa sa vyskytol u 14 %, ako udalosť 3. stupňa sa vyskytol u 2,3 % a ako udalosť 4. stupňa sa vyskytol u 0,5 % pacientov liečených Lunsumiom. Jedným pacientom s udalosťou 4. stupňa bol pacient s FL v leukemickej fáze, u ktorého sa súbežne vyskytoval aj TLS.

CRS akéhokoľvek stupňa závažnosti sa vyskytol u 15 % pacientov po dávke podanej na 1. deň 1. cyklu; u 5 % po dávke podanej na 8. deň 1. cyklu; u 33 % po dávke podanej na 15. deň 1. cyklu, u 5 % pacientov sa vyskytol po 2. cykle a u 1 % v 3. cykle a ďalších cykloch. Medián času do nástupu CRS od začiatku podávania lieku na 1. deň 1. cyklu bol 5 hodín (rozmedzie: 1 – 73 hodín), na 8. deň 1. cyklu to bolo 28 hodín (rozmedzie: 5 – 81 hodín), na 15. deň 1. cyklu to bolo 25 hodín (rozmedzie: 0,1 – 391 hodín) a na 1. deň 2. cyklu to bolo 46 hodín (rozmedzie: 12 – 82 hodín). CRS odznel u všetkých pacientov a medián trvania CRS bol 3 dni (rozmedzie 1 – 29 dní).

U 86 pacientov, u ktorých sa vyskytol CRS, najčastejšie prejavy a príznaky CRS zahŕňali pyrexiu (98 %), zimnicu (36 %), hypotenziu (35 %), tachykardiu (24 %), hypoxiu (22 %) a bolesť hlavy (16 %).

Tocilizumab a/alebo kortikosteroidy sa použili na zvládnutie CRS u 16 % pacientov: 6 % dostalo samotný tocilizumab, 6 % dostalo samotné kortikosteroidy a 4 % dostali tocilizumab aj kortikosteroidy. U 10 % pacientov, ktorí dostali tocilizumab (s kortikosteroidom alebo bez neho), bola 86 % pacientov podaná iba jedna dávka tocilizumabu a na jednu epizódu CRS boli podané najviac dve dávky tocilizumabu. U pacientov, u ktorých sa vyskytol CRS 2. stupňa, bolo 48 % pacientov liečených symptomaticky bez kortikosteroidov alebo tocilizumabu, 18 % dostalo samotný tocilizumab, 21 % dostalo samotné kortikosteroidy a 12 % dostalo kortikosteroidy aj tocilizumab. Pacienti s CRS 3. stupňa alebo 4. stupňa dostali tocilizumab, kortikosteroidy, vazopresory a/alebo doplnkovú liečbu kyslíkom. U 3 % pacientov sa vyskytla hypotenzia a/alebo hypoxia bez horúčky po podaní Lunsumia; 2 % pacientov dostali tocilizumab a/alebo kortikosteroidy pri neprítomnosti horúčky.

K hospitalizácii z dôvodu CRS došlo u 21 % pacientov a medián trvania hospitalizácie bol 5 dní (rozmedzie 0 – 30 dní).

Neutropénia

Neutropénia akéhokoľvek stupňa závažnosti sa vyskytla u 28 % pacientov, pričom u 24 % z nich sa vyskytla ako udalosť 3. – 4. stupňa. Medián času do nástupu prvej neutropénie/prvého poklesu počtu neutrofilov bol 48 dní (rozmedzie: 1 – 280 dní), s mediánom trvania 8 dní (rozmedzie: 1 – 314 dní). Neutropénia/pokles počtu neutrofilov sa ako nežiaduce udalosti vyskytli u 60 pacientov, pričom 68 % z nich dostalo na liečbu týchto udalostí G-CSF (faktor stimulujúci kolónie granulocytov).

Závažné infekcie

Závažné infekcie akéhokoľvek stupňa závažnosti sa vyskytli u 17 % pacientov. U 1,8 % pacientov sa vyskytli závažné infekcie súbežne s neutropéniou 3. – 4. stupňa. Medián času do nástupu prvej závažnej infekcie bol 50 dní (rozmedzie: 1 – 561 dní), s mediánom trvania 12 dní (rozmedzie: 2 – 174 dní). Udalosti 5. stupňa sa vyskytli u 0,9 % pacientov a zahŕňali pneumóniu a sepsu.

Vzplanutie nádoru

Vzplanutie nádoru (zahŕňajúce pleurálny výpotok a zápal nádoru) sa vyskytlo u 4 % pacientov, čo zahŕňalo 1,8 % pacientov s udalosťou 2. stupňa a 2,3 % pacientov s udalosťou 3. stupňa. Medián času do nástupu bol 13 dní (rozmedzie 5 – 84 dní) a medián trvania bol 10 dní (rozmedzie 1 – 77 dní).

Syndróm z rozpadu nádoru (tumour lysis syndrome, TLS)

TLS sa vyskytol u 0,9 % pacientov, a to súbežne s CRS. Jeden pacient s folikulovým lymfómom bol v leukemickej fáze, keď sa u neho vyskytol TLS 4. stupňa. Nástup TLS bol u jedného pacienta na 2. deň a u druhého pacienta na 24. deň a odznel do 4 dní a 6 dní v uvedenom poradí.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa má u pacientov pozorne sledovať výskyt prejavov alebo príznakov nežiaducich reakcií a začať vhodná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká; iné cytostatiká; monoklonálne protilátky. ATC kód: L01FX25

Mechanizmus účinku

Mosunetuzumab je bišpecifická anti-CD20/CD3 protilátka typu BiTE (*bispecific T-cell engager*) zacielená na B-lymfocyty exprimujúce CD20. Je to podmienčne pôsobiaci agonista; cielené usmrcovanie B-lymfocytov je pozorované až po simultánnej väzbe na CD20 na B-lymfocytoch a CD3 na T-lymfocytoch. Výsledkom zapojenia oboch ramien mosunetuzumabu je vytvorenie imunologickej synapsy medzi cieľovým B-lymfocytom a cytotoxickým T-lymfocytom, čo vedie k aktivácii T-lymfocytu. Následné riadené uvoľňovanie perforínu a granzýmov v dôsledku aktivácie T-lymfocytu sprostredkovanej imunologickou synapsou navodzuje lýzu B-lymfocytu, čo vedie k smrti bunky.

Lunsumio spôsobil depléciu B-lymfocytov (definovanú počtom CD19 B-lymfocytov $< 0,07 \times 10^9/l$) a hypogamaglobulinémiu (definovanú hladinou IgG $< 500 \text{ mg/dl}$).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Relabujúci alebo refraktérny non-Hodgkinov lymfóm z B-buniek

Uskutočnila sa otvorená, multicentrická, multikohortová štúdia (GO29781) hodnotiaca Lunsumio u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym non-Hodgkinovým lymfómom z B-buniek, pre ktorých nebola dostupná liečba, ktorá by zlepšila ich prežívanie. V kohorte s folikulovým lymfómom (FL kohorta) ($n = 90$) sa vyžadovalo, aby pacienti s relabujúcim alebo refraktérnym FL (stupeň 1 – 3A) dostali aspoň dve predchádzajúce systémové liečby zahŕňajúce anti-CD20 monoklonálnu protilátku a alkylačnú látku. Pacienti s FL stupňa 3B a pacienti s transformovaným FL pri vstupe do štúdie neboli vhodní na zaradenie do štúdie; pacienti s transformovaným FL, ale FL stupňa 1 – 3A v anamnéze pri vstupe do štúdie boli zahrnutí do FL kohorty.

Zo štúdie boli vylúčení pacienti s výkonnostným stavom podľa ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) ≥ 2 , so závažným kardiovaskulárnym ochorením (napríklad srdcové ochorenie triedy III alebo IV podľa klasifikácie NYHA [*New York Heart Association*], infarkt myokardu v uplynulých 6 mesiacoch, nestabilné arytmie alebo nestabilná angina pectoris), so závažným aktívnym pľúcny ochorením, s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CrCl] $< 60 \text{ ml/min}$ so zvýšenou hladinou kreatinínu v sére), s aktívnym autoimunitných ochorením vyžadujúcim imunosupresívnu liečbu, s aktívnymi infekciami (t. j. chronická aktívna infekcia vírusom Epstein-Barrvej [EBV], akútna alebo chronická hepatitída C, hepatitída B, infekcia vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti [HIV]), s progresívnou multifokálnou leukoencefalopatiou, s lymfómom centrálnej nervovej sústavy (CNS) alebo ochorením CNS v súčasnosti alebo v minulosti, so syndrómom aktivácie makrofágov/hemofagocytovou lymfocytózou v anamnéze, po predchádzajúcej alogénnej transplantácii kmeňových buniek alebo po predchádzajúcej transplantácii orgánov.

Pacientom bol Lunsumio podávaný intravenózne v 21-dňovom cykle takto:

- 1. deň 1. cyklu: 1 mg
- 8. deň 1. cyklu: 2 mg
- 15. deň 1. cyklu: 60 mg
- 1. deň 2. cyklu: 60 mg
- 1. deň 3. cyklu a ďalších cyklov: 30 mg

Medián počtu cyklov bol 8, 59 % pacientov dostalo 8 cyklov a 18 % pacientov dostalo viac ako 8 cyklov a maximálne 17 cyklov.

Medián veku bol 60 rokov (rozmedzie 29 až 90 rokov), pričom 31 % pacientov bolo vo veku > 65 rokov a 7,8 % pacientov bolo vo veku ≥ 75 rokov. Šesťdesiatjeden percent bolo mužov, 82 % bolo beloškého pôvodu, 9 % bolo ázijského pôvodu, 4 % boli černoškého pôvodu, 100 % malo výkonnostný stav podľa ECOG rovný 0 alebo 1 a u 34 % pacientov bola prítomná veľká nádorová masa (*bulky disease*) (aspoň jedna lézia $> 6 \text{ cm}$). Medián počtu predchádzajúcich liečob bol 3 (rozmedzie: 2 – 10), pričom 38 % pacientov dostalo 2 predchádzajúce liečby, 31 % pacientov dostalo 3 predchádzajúce liečby a 31 % pacientov dostalo viac ako 3 predchádzajúce liečby.

Všetci pacienti dostali predchádzajúce liečby anti-CD20 protilátkou a alkylačnou látkou, 21 % pacientov podstúpilo autológnu transplantáciu kmeňových buniek, 19 % dostalo liečbu inhibítormi PI3K (fosfatidylinozitol-3-kinázy), 9 % dostalo predchádzajúcu liečbu rituximabom plus lenalidomidom a 3 % dostali liečbu CAR-T (geneticky upravenými T-lymfocytmi exprimujúcimi chimérický antigénny receptor). Sedemdesiatdeväť percent pacientov bolo refraktérnych na predchádzajúcu liečbu anti-CD20 monoklonálnou protilátkou a 53 % bolo refraktérnych na liečbu anti-CD20 monoklonálnou protilátkou aj na liečbu alkylačnou látkou. Šesťdesiatdeväť percent pacientov bolo refraktérnych na poslednú predchádzajúcu liečbu a u 52 % pacientov došlo k progresii ochorenia do 24 mesiacov od prvej systémovej liečby.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola kompletná remisia (*complete response*, CR) hodnotená nezávislým hodnotiacim pracoviskom (*independent review facility*, IRF) podľa štandardných kritérií pre non-Hodgkinov lymfóm (NHL) (Cheson 2007). Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 5.

Tabuľka 5 Súhrn účinnosti u pacientov s relabujúcim/refraktérnym FL

Parameter účinnosti	Lunsumio N = 90
Medián obdobia sledovania 18,3 mesiaca (rozmedzie 2 – 27 mesiacov)	
Kompletná remisia (<i>complete response</i>, CR), n (%) (95 % IS)	54 (60,0) (49,1; 70,2)
Miera objektívnej odpovede na liečbu (<i>objective response rate</i>, ORR) n (%) (95 % IS)	72 (80,0) (70,3; 87,7)
Parciálna remisia (<i>partial response</i> , PR) n (%) (95 % IS)	18 (20,0) (12,3; 29,8)
Trvanie odpovede na liečbu (<i>duration of response</i>, DOR)¹	
Pacienti s udalosťou, n (%)	29 (40,3)
Medián, mesiace (95 % IS)	22,8 (9,7; NR)
Podiel pacientov bez udalosti podľa K-M	
12 mesiacov (95 % IS)	61,8 (50,0; 73,7)
18 mesiacov (95 % IS)	56,9 (44,1; 69,6)
Trvanie kompletnej remisie (DORC)²	
Pacienti s udalosťou, n (%)	16 (29,6)
Medián, mesiace (95 % IS)	NR (14,6; NR)
Podiel pacientov bez udalosti podľa K-M	
12 mesiacov (95 % IS)	71,4 (57,9; 84,9)
18 mesiacov (95 % IS)	63,7 (48,0; 79,4)

IS = interval spoľahlivosti; K-M = Kaplan-Meier; NR = nebolo dosiahnuté.

Uzávierka zberu klinických údajov: 27. augusta 2021

Testovanie hypotézy sa uskutočnilo na primárnom cieľovom ukazovateľovi, ktorým bola miera CR hodnotená IRF.

¹ DOR je definované ako čas od prvého výskytu potvrdenej PR alebo CR do objavenia sa udalosti u pacienta (potvrdená progresia ochorenia alebo smrť z akejkoľvek príčiny, podľa toho, čo nastane skôr).

² DOCR je definované ako čas od prvého výskytu potvrdenej CR do objavenia sa udalosti u pacienta (potvrdená progresia ochorenia alebo smrť z akejkoľvek príčiny, podľa toho, čo nastane skôr).

Medián obdobia sledovania („follow-up“) zameraného na DOR bol 14,9 mesiaca. Ďalšie exploračné cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali medián času do prvej odpovede na liečbu (1,4 mesiaca, rozmedzie: 1,1 – 8,9) a medián času do prvej kompletnej remisie (3,0 mesiace, rozmedzie: 1,1 – 18,9).

Imunogenicita

Imunogenicita mosunetuzumabu bola hodnotená pomocou enzýmovej imunosorbentovej analýzy (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA). Prítomnosť protilátok proti mosunetuzumabu sa nezistila u žiadneho zo 418 pacientov, u ktorých bolo možné hodnotiť protilátky proti liečivu (*anti-drug antibodies*, ADA) a ktorým bol Lunsumio podávaný intravenózne v monoterapii v štúdiu GO27981. Klinický význam protilátok proti mosunetuzumabu nebolo možné posúdiť na základe dostupných informácií.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Lunsumiom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe nádorov zo zrelých B-buniek (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Podmienečná registrácia

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetická (*pharmacokinetic*, PK) expozícia mosunetuzumabu sa zvyšovala približne dávkovo úmerným spôsobom v skúmanom rozmedzí dávok od 0,05 do 60 mg. Populačná farmakokinetika po intravenóznom podávaní Lunsumia bola opísaná pomocou 2-kompartimentového PK modelu s časovo závislým klírensom, ktorý bol parametrizovaný ako klesajúci na úroveň rovnovážneho stavu (*steady state*) (CL_{ss}) z východiskovej hodnoty (CL_{base}) na začiatku liečby podľa tranzitného polčasu (*transitional half-life*) rovnému 16,3 dňa. Pozorovaná bola stredná až vysoká farmakokinetická variabilita Lunsumia, ktorá bola charakterizovaná pomocou interindividuálnej variability (IIV) pohybujúcej sa v rozmedzí od 18 % do 86 % variačného koeficientu (*coefficient of variation*, CV) pre PK parametre mosunetuzumabu: IIV bola odhadnutá pre CL_{base} (63 % CV), distribučný objem v centrálnom kompartmente (31 % CV), distribučný objem v periférnom kompartmente (25 % CV), CL_{ss} (18 % CV) a tranzitný polčas (86 % CV).

Po prvých dvoch cykloch (t. j. po 42 dňoch) podávania Lunsumia dosiahne koncentrácia v sére maximálnu koncentráciu (C_{max}) na konci intravenózneho infúzie dávky Lunsumia podanej na 1. deň 2. cyklu, pričom priemerná maximálna koncentrácia je 17,9 $\mu\text{g/ml}$ a %CV 49,6 %. Priemerná celková expozícia mosunetuzumabu (AUC) po dvoch cykloch (po 42 dňoch) bola 126 deň• $\mu\text{g/ml}$, s %CV 44,4 %.

Absorpcia

Lunsumio sa podáva intravenózne.

Distribúcia

Populačný odhad distribučného objemu v centrálnom kompartmente pre mosunetuzumab bol 5,49 l pri intravenózneho infúzii Lunsumia. Keďže mosunetuzumab je protilátka, štúdie väzby na proteíny sa neuskutočnili.

Biotransformácia

Metabolická dráha mosunetuzumabu nebola priamo skúmaná. Tak ako iné terapeutické proteíny, predpokladá sa, že mosunetuzumab je degradovaný na malé peptidy a aminokyseliny katabolickými dráhami.

Eliminácia

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bol odhadovaný priemerný CL_{ss} 1,08 l/deň a východiskový klírens (CL_{base}) 0,584 l/deň. Odhadovaný terminálny polčas bol 16,1 dňa v rovnovážnom stave na základe odhadov z populačného farmakokinetického modelu. Výsledky získané v štúdií GO29781 ukazujú, že koncentrácia mosunetuzumabu v sére dosahuje C_{max} na konci intravenózneho infúzie a klesá biexponenciálne.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Vek nemal vplyv na farmakokinetiku mosunetuzumabu na základe populačnej farmakokinetickej analýzy u pacientov vo veku 19 – 96 rokov (n = 439). U pacientov v tejto vekovej skupine nebol pozorovaný žiadny klinicky významný rozdiel vo farmakokinetike mosunetuzumabu.

Telesná hmotnosť

Tak ako pri iných terapeutických proteínoch, telesná hmotnosť sa dávala do pozitívnej súvislosti s odhadovaným klírensom a distribučným objemom mosunetuzumabu. Avšak na základe analýzy vzťahu expozícia – odpoveď na liečbu a rozpätia klinickej expozície, zohľadňujúc expozície u pacientov buď s „nízkou“ (< 50 kg), alebo „vysokou“ (\geq 112 kg) telesnou hmotnosťou, nie je potrebná žiadna úprava dávky z dôvodu telesnej hmotnosti pacienta.

Pohlavie

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy je klírens mosunetuzumabu v rovnovážnom stave nepatrne nižší u žien (~13 %) v porovnaní s mužmi. Na základe analýzy vzťahu expozícia – odpoveď na liečbu nie je potrebná žiadna úprava dávky z dôvodu pohlavia.

Rasa

Rasa (ázijská vs iná ako ázijská) nebola identifikovaná ako kovariant ovplyvňujúci farmakokinetiku mosunetuzumabu.

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne štúdie zamerané na stanovenie vplyvu poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku mosunetuzumabu. Predpokladá sa, že eliminácia nezmeneného mosunetuzumabu (monoklonálnej IgG protilátky) obličkami je nízka a málo významná.

Populačná PK analýza mosunetuzumabu ukázala, že klírens kreatinínu (CrCl) neovplyvňuje farmakokinetiku mosunetuzumabu. Farmakokinetika mosunetuzumabu u pacientov s miernou (CrCl 60 až 89 ml/min, n = 178) alebo stredne závažnou (CrCl 30 až 59 ml/min, n = 53) poruchou funkcie obličiek bola podobná farmakokinetike u pacientov s normálnou funkciou obličiek (CrCl \geq 90 ml/min, n = 200). Farmakokinetické údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl 15 až 29 ml/min) sú obmedzené (n = 1), preto nie je možné uviesť žiadne odporúčania na dávku. Lunsumio nebol skúmaný u pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu a/alebo u pacientov liečených dialýzou.

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie stanovujúce vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku mosunetuzumabu. IgG sú eliminované hlavne intracelulárnym katabolizmom a nepredpokladá sa, že porucha funkcie pečene ovplyvňuje klírens mosunetuzumabu.

Populačná PK analýza mosunetuzumabu ukázala, že porucha funkcie pečene neovplyvňuje farmakokinetiku mosunetuzumabu. Farmakokinetika mosunetuzumabu u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (hodnota celkového bilirubínu > ULN (horná hranica referenčného rozpätia [*upper limit of normal*]) až 1,5-násobok ULN alebo hodnota AST > ULN, n = 53) bola podobná farmakokinetike u pacientov s normálnou funkciou pečene (n = 384). Počet pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene je obmedzený (hodnota celkového bilirubínu > 1,5- až 3-násobok ULN, akákoľvek hodnota AST, n = 2) a pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene neboli skúmaní.

Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa žiadne štúdie skúmajúce farmakokinetiku mosunetuzumabu v pediatrickej populácii (vek < 18 rokov).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Systémová toxicita

Kľúčové predklinické nálezy súvisiace s mosunetuzumabom, ktoré boli identifikované v štúdiách toxicity po jednorazovej dávke a po opakovanom podávaní trvajúcich až 26 týždňov, zahŕňali prechodný CRS objavujúci sa po podaní dávky, obmedzujúci sa predovšetkým na prvú dávku, vaskulárne/perivaskulárne zápalové infiltráty, ktoré boli prítomné predovšetkým v CNS a občas v iných orgánoch a pravdepodobne boli dôsledkom uvoľnenia cytokínov a aktivácie imunitných buniek, a zvýšenú náchylnosť na infekciu spôsobenú pretrvávajúcou depléciou B-lymfocytov po dlhodobom podávaní.

Všetky nálezy sa považovali za farmakologicky sprostredkované účinky a boli reverzibilné. Napriec štúdiami sa vyskytol jeden prípad krčv u jedného zvierat'a pri expozíciách vyjadrených ako C_{max} a AUC (časovo spriemerovaných počas 7 dní), ktoré boli v uvedenom poradí 3,3- až 1,8-násobne vyššie ako expozície dosiahnuté u pacientov, ktorým bol Lunsumio podávaný v odporúčanej dávke a schéme v štúdií GO29781.

Porucha fertility

Posúdenie vplyvu lieku na samčie a samičie reprodukčné orgány sa vykonalo v rámci 26-týždňovej štúdie chronickej toxicity na pohlavne zrelej opiciach rodu *Cynomolgus*, ktorým bol liek podávaný intravenóznou infúziou. Mosunetuzumab nemal žiadny vplyv na samčie alebo samičie reprodukčné orgány pri expozíciách (AUC) podobných expozícii (AUC) dosiahnutej u pacientov, ktorým je podávaná odporúčaná dávka.

Reprodukčná toxicita

S mosunetuzumabom sa neuskutočnili žiadne štúdie vývinovej toxicity na zvieratách. Vzhľadom na nízky prechod protilátok placentou počas prvého trimestra, mechanizmus účinku a dostupné údaje o mosunetuzumabe a údaje o liekovej skupine anti-CD20 protilátok, je riziko teratogenity nízke. Štúdie s mosunetuzumabom na zvieratách, ktoré neboli gravidné, preukázali, že dlhotrvajúca deplécia B-lymfocytov môže viesť k zvýšenému riziku oportúnnej infekcie, ktorá môže spôsobiť stratu plodu. Prechodný CRS súvisiaci s podávaním Lunsumia môže byť tiež škodlivý pre graviditu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-histidín
L-metionín
kyselina octová (na úpravu pH)
sacharóza
polysorbát 20 (E 432)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

- Nemiešajte Lunsumio s inými liekmi ani ho s nimi nepodávajte rovnakou infúziou hadičkou.
- Na riedenie Lunsumia používajte len injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 4,5 mg/ml (0,45 %), pretože iné látky neboli testované.
- Nepozorovali sa žiadne inkompatibility medzi Lunsumiom a infúznymi vakmi s kontaktnými povrchmi z polyvinylchloridu (PVC) alebo polyolefínov (PO) ako polyetylén (PE) a polypropylén (PP). Okrem toho sa nepozorovali žiadne inkompatibility s infúznymi súpravami alebo infúznymi pomôckami s kontaktnými povrchmi z PVC, PE, polyuretánu (PUR), polybutadiénu (PBD), silikónu, akrylonitrilbutadiénstyrénu (ABS), polykarbonátu (PC), polyéteruretánu (PEU), fluórovaného etylénpropylénu (FEP) alebo z polytetrafluóretylénu (PTFE) alebo s membránou filtra v kvapkovej komôrke zloženej z polyamidu (PA).
- Nepoužívajte zabudovaný (*in-line*) filter.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky

Zriedený roztok

Chemická a fyzikálna stabilita pred použitím je preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C a počas 24 hodín pri teplote 9 °C – 30 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky jeho uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1 mg koncentrát na infúzny roztok

Injekčná liekovka zo skla typu I s butylovou gumovou zátkou a hliníkovým tesnením s plastovým tmavosivým vyklápacím viečkom obsahujúca 1 mg koncentráta na infúzny roztok.

Balenie s jednou injekčnou liekovkou.

30 mg koncentrát na infúzny roztok

Injekčná liekovka zo skla typu I s butylovou gumovou zátkou a hliníkovým tesnením s plastovým svetlomodrým vyklápacím viečkom obsahujúca 30 mg koncentráta na infúzny roztok.

Balenie s jednou injekčnou liekovkou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné opatrenia

Lunsumio neobsahuje žiadne konzervačné látky a je určený len na podanie jednej dávky. Počas celej doby zaobchádzania s týmto liekom sa má dodržiavať náležitá aseptická technika. Injekčnou liekovkou netraste.

Pokyny na riedenie

Zdravotnícky pracovník musí Lunsumio pred podaním zriediť v PVC alebo polyolefínovom (PO), napríklad polyetylénovom (PE) a polypropylénovom infúznom vaku s obsahom injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčného roztoku chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %), a to za použitia aseptickéj techniky.

Na prípravu Lunsumia použite sterilnú ihlu a injekčnú striekačku. Zlikvidujte všetko nepoužité množstvo.

Počas intravenózneho podávania sa má používať osobitná infúzna hadička.

Na podanie Lunsumia nepoužite zabudovaný (*in-line*) filter.

Na podanie Lunsumia sa môžu použiť filtre v kvapkových komôrkach.

Príprava na infúziu

1. Z infúzneho vaku odoberte a zlikvidujte objem injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčného roztoku chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) rovnajúci sa objemu Lunsumia potrebnému pre pacientovu dávku podľa nasledujúcej tabuľky 6.
2. Odoberte potrebný objem Lunsumia z injekčnej liekovky pomocou sterilnej injekčnej striekačky a zriedte ho v infúznom vaku. Zlikvidujte všetko nepoužité množstvo, ktoré zostalo v injekčnej liekovke.

Tabuľka 6: Riedenie Lunsumia

Deň liečby		Dávka Lunsumia	Objem Lunsumia v 9 mg/ml (0,9 %) alebo 4,5 mg/ml (0,45 %) injekčného roztoku chloridu sodného	Veľkosť infúzneho vaku
1. cyklus	1. deň	1 mg	1 ml	50 ml alebo 100 ml
	8. deň	2 mg	2 ml	50 ml alebo 100 ml
	15. deň	60 mg	60 ml	100 ml alebo 250 ml
2. cyklus	1. deň	60 mg	60 ml	100 ml alebo 250 ml
3. cyklus a ďalšie cykly	1. deň	30 mg	30 ml	100 ml alebo 250 ml

3. Obsah infúzneho vaku jemne premiešajte tak, že ho prevrátite. Netraste ním.
4. Skontrolujte obsah infúzneho vaku na prítomnosť tuhých častíc a zlikvidujte ho, ak sú prítomné.
5. Na infúzny vak nalepte odlepovací štítok z písomnej informácie pre používateľa.

Podmienky na uchovávanie infúzných vakov, pozri časť 6.3.

Likvidácia

Uvoľnenie farmaceutík do životného prostredia sa má minimalizovať. Lieky sa nemajú likvidovať odpadovou vodou a je potrebné vyhnúť sa ich likvidácii domovým odpadom.

Pri používaní a likvidácii injekčných striekačiek a iných ostrých zdravotníckych pomôcok sa musia prísne dodržiavať nasledovné body:

- Ihly a injekčné striekačky sa nikdy nesmú používať opakovane.
- Všetky použité ihly a injekčné striekačky vložte do nádoby na ostré predmety (nádoby na likvidáciu odolnej proti prepichnutiu).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 3. júna 2022
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. apríla 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v článku 9 nariadenia (ES) č. 507/2006 a v súlade s týmito požiadavkami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť PSUR každých 6 mesiacov.

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,

- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom bude Lunsumio na trhu, bola všetkým pacientom/opatrovateľom, o ktorých sa predpokladá, že budú používať Lunsumio, sprístupnená/poskytnutá karta pacienta, ktorá bude pacientov informovať o rizikách súvisiacich so syndrómom uvoľnenia cytokínov (CRS) a vysvetľovať tieto riziká. Karta pacienta obsahuje upozornenie pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí liečia pacienta, o tom, že dostáva Lunsumio.

Karta pacienta musí obsahovať nasledujúce kľúčové údaje:

- Popis kľúčových prejavov a príznakov CRS
- Odporúčania, kedy vyhľadať okamžitú lekársku pomoc alebo ísť na pohotovosť, ak sa u nich objaví ktorýkoľvek z uvedených prejavov a príznakov CRS
- Kontaktné údaje ošetrojúceho lekára

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a(4) nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
S cieľom poskytnúť ďalšie dôkazy o účinnosti a bezpečnosti mosunetuzumabu na liečbu folikulového lymfómu, držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytne výsledky zo štúdie GO42909, čo je randomizované, otvorené, multicentrické klinické skúšanie hodnotiace mosunetuzumab v kombinácii s lenalidomidom v porovnaní s rituximabom v kombinácii s lenalidomidom u pacientov s folikulovým lymfómom po aspoň jednej línii systémovej liečby.	Q1 2026

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Lunsumio 1 mg koncentrát na infúzny roztok
mosunetuzumab

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 mg mosunetuzumabu v koncentrácii 1 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-histidín, L-metionín, kyselina octová, sacharóza, polysorbát 20, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

1 mg/1 ml

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Na intravenózne použitie po riedení

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Injekčnou liekovkou netraste

Nepoužívajte zabudovaný (*in-line*) filter

Na vnútornej odklopnej časti vonkajšej škatuľky



Nepoužívajte zabudovaný (*in-line*) filter

Na infúzny vak nalepte odlepuvací štítok z priloženej písomnej informácie pre používateľa

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke
Neuchovávajúce v mrazničke
Injekčnú liekovku uchovávajúce vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCIIR**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1649/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

2 ml INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Lunsumio 1 mg sterilný koncentrát
mosunetuzumab
Na i.v. použitie po riedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 mg/1 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Lunsumio 30 mg koncentrát na infúzny roztok
mosunetuzumab

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 30 mg mosunetuzumabu v koncentrácii 1 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-histidín, L-metionín, kyselina octová, sacharóza, polysorbát 20, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

30 mg/30 ml

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Na intravenózne použitie po riedení

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Injekčnou liekovkou netraste

Nepoužívajte zabudovaný (*in-line*) filter

Na vnútornej odklopnej časti vonkajšej škatuľky



Nepoužívajte zabudovaný (*in-line*) filter

Na infúzny vak nalepte odlepuvací štítok z priloženej písomnej informácie pre používateľa

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke
Neuchovávajúce v mrazničke
Injekčnú liekovku uchovávajúce vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCIIR**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1649/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

50 ml INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Lunsumio 30 mg koncentrát na infúzny roztok
mosunetuzumab
Na intravenózne použitie po riedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

30 mg/30 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Lunsumio 1 mg koncentrát na infúzny roztok Lunsumio 30 mg koncentrát na infúzny roztok mosunetuzumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Lunsumio a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Lunsumio
3. Ako sa Lunsumio podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Lunsumio
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Lunsumio a na čo sa používa

Lunsumio obsahuje liečivo mosunetuzumab, čo je typ protilátky. Je to liek proti rakovine. Používa sa na liečbu dospelých, ktorí majú rakovinu krvi nazývanú folikulový lymfóm (FL).

Pri FL sa typ bielych krviniek nazývaných „B-lymfocyty“ stane rakovinovým. Abnormálne B-lymfocyty správne nefungujú a priveľmi rýchlo sa rozmnožujú, pričom v kostnej dreni a v lymfatických uzlinách vytlačujú normálne B-lymfocyty, ktoré pomáhajú chrániť pred infekciou.

Lunsumio sa podáva pacientom, ktorí podstúpili aspoň dve predchádzajúce liečby FL, na ktoré rakovina buď nereagovala, alebo sa po nich znovu objavila.

Ako Lunsumio účinkuje

Liečivo v Lunsumiu, mosunetuzumab, je monoklonálna protilátka, čo je typ bielkoviny, ktorá sa naviaže na špecifické cieľové látky v tele. V tomto prípade sa mosunetuzumab naviaže na cieľovú látku, ktorá sa nachádza na B-lymfocytoch vrátane rakovinových B-lymfocytov, a na ďalšiu cieľovú látku, ktorá sa nachádza na T-lymfocytoch, čo je odlišný typ bielych krviniek. T-lymfocyty sú ďalšou súčasťou obranných mechanizmov tela, ktoré dokážu likvidovať (ničit) abnormálne (invazívne) bunky. Lunsumio sa na tieto dva typy buniek naviaže tak, že medzi nimi funguje ako most a podnieti T-lymfocyty k tomu, aby likvidovali rakovinové B-lymfocyty. To pomáha udržiavať FL pod kontrolou a zabrániť jeho šíreniu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Lunsumio

Lunsumio vám nesmie byť podaný

- ak ste alergický na mosunetuzumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak si tým nie ste istý, poraďte sa so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám bude podaný Lunsumio.

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako vám začnú podávať Lunsumio, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak sa vás týka ktorékoľvek z nasledujúceho (alebo si tým nie ste istý):

- niekedy ste mali problémy so srdcom, s pľúcami alebo s obličkami
- máte infekciu, alebo ste v minulosti mali infekciu, ktorá trvala dlhý čas alebo ktorá sa vám vracia
- máte podstúpiť očkovanie alebo viete, že ho možno budete musieť podstúpiť v blízkej budúcnosti.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka (alebo si tým nie ste istý), poraďte sa so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám bude podaný tento liek.

Ak sa u vás vyskytnú príznaky ktoréhokoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov počas podávania Lunsumia alebo po jeho podaní, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Môžete potrebovať dodatočnú liečbu. Príznaky každého vedľajšieho účinku sú uvedené v časti 4.

- **Syndróm uvoľnenia cytokínov (CRS, cytokine release syndrome)**– stav súvisiaci s liekmi, ktoré stimulujú aktivitu T-lymfocytov.
 - Pred každou infúziou vám môžu byť podané lieky, ktoré pomáhajú znížiť výskyt možných príznakov súvisiacich so syndrómom uvoľnenia cytokínov.
 - Hemofagocytová lymfocytóza je stav, pri ktorom imunitný systém vytvára príliš veľa buniek bojujúcich proti infekcii nazývaných histiocyty a lymfocyty. Prejav a príznaky sa môžu prekrývať s CRS, váš lekár overí, či nemáte tento stav, ak váš CRS nereaguje na liečbu alebo ak trvá dlhšie, ako sa očakávalo.
- **Syndróm z rozpadu nádoru** – niektorí ľudia môžu mať nezvyčajné hladiny niektorých solí v krvi – čo je spôsobené rýchlym rozpadom rakovinových buniek počas liečby.
 - Váš lekár alebo zdravotná sestra vám budú robiť krvné vyšetrenia na odhalenie tohto stavu. Pred každou infúziou musíte byť dostatočne hydratovaný (zavodnený) a môžu vám byť podané lieky, ktoré pomáhajú znížiť vysokú hladinu kyseliny močovej. Tieto opatrenia pomôžu znížiť výskyt možných príznakov súvisiacich so syndrómom z rozpadu nádoru.
- **Vzplanutie nádoru** – keď sú vaše rakovinové bunky likvidované, môžu reagovať a môže sa zdať, že vaša rakovina sa zhoršila – nazýva sa to „reakcia vzplanutia nádoru“.
- **Infekcie** – môžu sa u vás vyskytnúť prejavy infekcie, ktoré sa môžu líšiť v závislosti od toho, kde v tele je infekcia prítomná.

Deti a dospelí

Tento liek sa nemá používať u detí alebo dospelých mladších ako 18 rokov. Dôvodom je, že k dispozícii nie sú žiadne informácie o jeho použití v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Lunsumio

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. To sa týka aj liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, a liekov rastlinného pôvodu.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, je dôležité, aby ste to povedali svojmu lekárovi pred začiatkom liečby aj počas liečby. Dôvodom je, že Lunsumio môže ovplyvniť zdravie vášho nenarodeného dieťaťa.

- Nepoužívajte Lunsumio počas tehotenstva, pokiaľ sa o tom neporozprávate so svojím lekárom a ten rozhodne, že prínosy liečby prevyšujú akékoľvek riziko pre nenarodené dieťa.

Antikoncepcia

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby – a počas 3 mesiacov po poslednej dávke Lunsumia.

- Porozprávajte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou o vhodných spôsoboch antikoncepcie.

Dojčenie

Nesmiete dojčiť počas liečby a počas aspoň 3 mesiacov po podaní poslednej dávky. Dôvodom je, že nie je známe, či nejaké množstvo Lunsumia prechádza do materského mlieka, a preto by mohol ovplyvniť zdravie dieťaťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Lunsumio má malý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať sa, používať nástroje alebo obsluhovať stroje. Ak pociťujete akékoľvek príznaky, ktoré môžu ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá, nevedzte vozidlá, nebicyklujte sa, nepoužívajte nástroje ani neobsluhujte stroje, pokiaľ táto reakcia nevyvymizne. Viac informácií o vedľajších účinkoch nájdete v časti 4.

3. Ako sa Lunsumio podáva

Lunsumio sa podáva pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s podávaním takýchto liekov. Dodržiavajte liečebnú schému, ktorú vám vysvetlil váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

Ako sa Lunsumio podáva

Podáva sa do žily po kvapkách (infúziou).

- Podáva sa počas 4 hodín počas prvého cyklu liečby. Každý cyklus trvá 21 dní a v prvom cykle liečby vám bude podaná 4-hodinová infúzia v 1. deň, na 8. deň a na 15. deň.
- Ak vedľajšie účinky nie sú príliš závažné, počas nasledujúcich cyklov liečby sa dávka môže podávať počas 2 hodín.

Lieky podané pred infúziou Lunsumia

Môžu vám byť podané ďalšie lieky 30 až 60 minút pred podaním Lunsumia. Pomôžu predchádzať vzniku reakcií na infúziu a horúčky. Tieto ďalšie lieky môžu zahŕňať:

- kortikosteroidy – napríklad dexametazón alebo metylprednizolón
- paracetamol

- antihistaminikum (liek proti alergii) – napríklad difenhydramín

Aké množstvo Lunsumia sa podáva

Lunsumio sa zvyčajne podáva v 21-dňových cykloch. Odporúčaná dĺžka trvania liečby je aspoň 8 cyklov liečby. Avšak v závislosti od vedľajších účinkov a od toho, ako ochorenie reaguje na liečbu, môžete dostať až 17 cyklov.

V 1. cykle vám budú podané 3 dávky Lunsumia v priebehu 21 dní:

- 1. deň: 1 mg
- 8. deň: 2 mg
- 15. deň: 60 mg

V 2. cykle vám bude podaná iba jedna dávka:

- 1. deň: 60 mg

V 3. až 17. cykle vám bude podaná iba jedna dávka:

- 1. deň: 30 mg

Ak vynecháte dávku Lunsumia

Ak vynecháte dohodnutú návštevu ambulancie, okamžite si dohodnite ďalšiu návštevu. Aby bola liečba úplne účinná, je veľmi dôležité, aby ste nevynechali dávku.

Ak prestanete dostávať Lunsumio

Neukončíte liečbu Lunsumiom, pokiaľ sa o tom neporozprávate so svojím lekárom. Dôvodom je, že po ukončení liečby sa váš stav môže zhoršiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z príznakov nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Môže sa u vás vyskytnúť jeden alebo niekoľko z týchto príznakov.

Syndróm uvoľnenia cytokínov

Príznaky môžu zahŕňať:

- horúčku (38 °C alebo vyššiu)
- zimnicu alebo triašku
- studenú alebo bledú vlhkú kožu
- dýchacie ťažkosti
- pocit závratu alebo točenia hlavy
- rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca
- zmätenosť
- pocit silnej únavy alebo slabosti
- mdlobu
- rozmazané videnie
- bolesť hlavy.

Hemofagocytová lymfohistiocytóza

Príznaky môžu zahŕňať:

- horúčku
- zväčšenú pečeň a/alebo slezinu
- kožnú vyrážku
- zväčšenie lymfatických uzlín
- ľahkú tvorbu modrín
- abnormality obličiek
- problémy s dýchaním
- problémy so srdcom.

Syndróm z rozpadu nádoru

Príznaky môžu zahŕňať:

- horúčku
- zimnicu
- nevoľnosť (nauzeu) alebo vracanie
- zmätenosť
- dýchavičnosť
- kŕče (epileptické záchvaty)
- nepravidelný tlkot srdca
- tmavý alebo zakalený moč
- nezvyčajnú únavu
- bolesť svalov alebo kĺbov.

Zmeny zistené krvnými vyšetreniami

- zvýšenie hladiny draslíka, fosfátu alebo kyseliny močovej – čo môže spôsobiť problémy s obličkami (súčasť syndróm z rozpadu nádoru)

Vzplanutie nádoru

Príznaky môžu zahŕňať:

- bolestivé opuchnuté lymfatické uzliny
- bolesť na hrudníku
- kašeľ alebo sťažené dýchanie
- bolesť v mieste nádoru.

Infekcie

Príznaky môžu zahŕňať:

- horúčku
- kašeľ
- bolesť na hrudníku
- únavu
- dýchavičnosť
- bolestivú vyrážku
- bolesť hrdla
- pálivú bolesť pri močení
- pocit slabosti alebo celkovej choroby.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov po podaní Lunsumia, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Môžete potrebovať lekársku starostlivosť.

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- Vyrážka
- Svrbivá koža
- Suchosť kože
- Hnačka
- Bolesť hlavy
- Horúčka
- Zimnica
- Syndróm uvoľnenia cytokínov

Zmeny zistené krvnými vyšetreniami

- Nízky počet niektorých bielych krviniek (neutropénia)
- Nízky počet červených krviniek, čo môže spôsobovať únavu a dýchavičnosť
- Nízky počet krvných doštičiek, čo môže zvyšovať sklon k tvorbe modrín alebo ku krvácaniu (trombocytopénia)
- Nízka hladina fosfátu, draslíka alebo horčíka
- Vysoká hladina alanínaminotransferázy v krvi

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- Infekcia pľúc
- Infekcia horných dýchacích ciest (infekcia nosa, hrdla, prínosových dutín)
- Infekcia močových ciest
- Horúčka spôsobená nízkym počtom neutrofilov (typ bielych krviniek)
- Vzplanutie nádoru

Zmeny zistené krvnými vyšetreniami

- Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, čo môže byť prejav problémov s pečeňou

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- Rýchly rozpad rakovinových buniek, ktorý má za následok chemické zmeny v krvi a poškodenie orgánov vrátane obličiek, srdca a pečene (syndróm z rozpadu nádoru)
- Stav, pri ktorom imunitný systém vytvára príliš veľa buniek bojujúcich proti infekcii nazývaných histiocyty a lymfocyty (hemofagocytová lymfohistiocytóza).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

5. Ako uchovávať Lunsumio

Lunsumio budú uchovávať zdravotnícki pracovníci v nemocnici alebo na klinike. Informácie o uchovávaní, ktoré musia vziať na vedomie, sú nasledovné:

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a na injekčnej liekovke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C).
- Neuchováajte v mrazničke.
- Zriedený roztok sa má uchovávať najviac 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C a 24 hodín pri okolitej teplote (9 °C – 30 °C).

- Injekčnú liekovku uchovávajújte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Váš zdravotnícky pracovník náležitým spôsobom zlikviduje všetok nepotrebný liek. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Lunsumio obsahuje

- Liečivo je mosunetuzumab.
- Lunsumio 1 mg: Každá injekčná liekovka obsahuje 1 miligram (mg) mosunetuzumabu v 1 ml v koncentrácii 1 mg/ml.
- Lunsumio 30 mg: Každá injekčná liekovka obsahuje 30 miligramov (mg) mosunetuzumabu v 30 ml v koncentrácii 1 mg/ml.
- Ďalšie zložky sú: L-histidín, L-metionín, kyselina octová, sacharóza, polysorbát 20 (E432), voda na injekcie.

Ako vyzerá Lunsumio a obsah balenia

Lunsumio je koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát). Je to číra, bezfarebná tekutina dodávaná v sklenenej injekčnej liekovke.

Každé balenie Lunsumia obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu/>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Majú sa zväziť postupy na náležité zaobchádzanie a likvidáciu protinádorových liekov.

Pokyny na riedenie

1. Z infúzneho vaku odoberte a zlikvidujte objem injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčného roztoku chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) rovnajúci sa objemu Lunsumia potrebnému pre pacientovu dávku podľa tabuľky nižšie.
2. Odoberte potrebný objem Lunsumia z injekčnej liekovky pomocou sterilnej injekčnej striekačky a zriedte ho v infúznom vaku. Zlikvidujte všetko nepoužité množstvo, ktoré zostalo v injekčnej liekovke.

Tabuľka 1: Riedenie Lunsumia

Deň liečby		Dávka Lunsumia	Objem Lunsumia v 9 mg/ml (0,9 %) alebo 4,5 mg/ml (0,45 %) injekčného roztoku chloridu sodného	Veľkosť infúzneho vaku
1. cyklus	1. deň	1 mg	1 ml	50 ml alebo 100 ml
	8. deň	2 mg	2 ml	50 ml alebo 100 ml
	15. deň	60 mg	60 ml	100 ml alebo 250 ml
2. cyklus	1. deň	60 mg	60 ml	100 ml alebo 250 ml
3. cyklus a ďalšie cykly	1. deň	30 mg	30 ml	100 ml alebo 250 ml

3. Obsah infúzneho vaku jemne premiešajte tak, že ho prevrátite. Netraste ním.
4. Skontrolujte obsah infúzneho vaku na prítomnosť tuhých častíc a zlikvidujte ho, ak sú prítomné.
5. Na infúzny vak nalepte odlepovací štítok z písomnej informácie pre používateľa.

Zriedený roztok

Liek sa má použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky jeho uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Odlepovací štítok



Odlepovací štítok strhnite a nalepte na infúzny vak