

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lunsumio 1 mg концентрат за инфузионен разтвор

Lunsumio 30 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Lunsumio 1 mg концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон съдържа 1 mg мозунетузумаб (mosunetuzumab) в 1 ml с концентрация 1 mg/ml.

Lunsumio 30 mg концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон съдържа 30 mg мозунетузумаб (mosunetuzumab) в 30 ml с концентрация 1 mg/ml.

Мозунетузумаб е хуманизиран анти-CD20/CD3 имуноглобулин (Ig)G1 изотип с пълна дължина, който се произвежда в клетки от яйчници на китайски хамстер (CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Бистра, безцветна течност, рН 5,8 и осмолалитет 240 – 356 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Lunsumio като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивирал или рефрактерен фоликуларен лимфом (ФЛ), които са получили най-малко две предходни системни терапии.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Lunsumio трябва да се прилага само под наблюдение на медицински специалист с квалификация в употребата на противоракови средства и при наличие на подходящо медицинско оборудване за овладяване на тежки реакции като синдром на освобождаване на цитокини (CRS) и синдром на невротоксичност, свързана с имунни ефекторни клетки (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) (вж. по-долу и точка 4.4).

Дозировка

Профилактика и премедикация

Lunsumio трябва да се прилага при добре хидратирани пациенти.

В Таблица 1 са дадени подробности за препоръчителната премедикация за CRS и реакции, свързани с инфузията.

Таблица 1 Премедикация, която се прилага на пациентите преди инфузия на Lunsumio

Пациенти, нуждаещи се от премедикация	Премедикация	Приложение
Цикли 1 и 2: всички пациенти	Интравенозни кортикостероиди: дексаметазон 20 mg или метилпреднизолон 80 mg	Завършете най-малко 1 час преди инфузията с Lunsumio
Цикли 3 и след това: пациенти, получили при предишна доза някаква степен на тежест на CRS	Антихистамин: 50 – 100 mg дифенхидрамин хидрохлорид или еквивалентен перорален или интравенозен антихистамин	Най-малко 30 минути преди инфузията с Lunsumio
	Антипиретик: 500 – 1 000 mg парацетамол	

Препоръчителната доза Lunsumio за всеки 21-дневен цикъл е дадена в Таблица 2.

Таблица 2 Доза Lunsumio при пациенти с рецидивирал или рефрактерен фоликуларен лимфом

Ден на лечение	Доза Lunsumio	Скорост на инфузията
Цикъл 1	Ден 1	Инфузиите на Lunsumio в Цикъл 1 трябва да се прилагат в продължение на минимум 4 часа.
	Ден 8	
	Ден 15	
Цикъл 2	Ден 1	Ако инфузиите се понасят добре в Цикъл 1, последващите инфузии на Lunsumio може да се прилагат в продължение на 2 часа.
Цикъл 3 и последващи	Ден 1	

Продължителност на лечението

Lunsumio трябва да се прилага за 8 цикъла, освен ако пациентът не получи неприемлива токсичност или прогресия на заболяването.

При пациенти, които постигнат пълен отговор, не е необходимо по-нататъшно лечение след 8 цикъла. При пациенти, които постигнат частичен отговор или имат стабилно заболяване в отговор на лечението с Lunsumio след 8 цикъла, трябва да се приложат допълнително 9 цикъла на лечение (общо 17 цикъла), освен ако пациентът не получи неприемлива токсичност или прогресия на заболяването.

Отложена или пропусната доза

Ако доза в Цикъл 1 се отложи за > 7 дни, предишната поносима доза трябва да се повтори, преди да се поднови планираната схема на лечение.

Ако настъпи прекъсване на приложението между Цикли 1 и 2, което да доведе до интервал без лечение ≥ 6 седмици, Lunsumio трябва да се прилага в доза 1 mg в Ден 1, 2 mg в Ден 8, а след това да се поднови планираното лечение в Цикъл 2 с 60 mg в Ден 15.

Ако настъпи прекъсване на приложението, което да доведе до интервал без лечение ≥ 6 седмици между всички цикли от Цикъл 3 нататък, Lunsumio трябва да се прилага в доза 1 mg в Ден 1, 2 mg в Ден 8, а след това да се поднови планираната схема на лечение с 30 mg в Ден 15.

Изменение на дозата

Пациенти, които получат реакции степен 3 или 4 (напр. сериозна инфекция, активиране на тумора, синдром на туморен разпад), трябва да прекъснат временно лечението до отзвучаване на симптомите (вж. точка 4.4).

Синдром на освобождаване на цитокини

CRS трябва да се установи въз основа на клиничната картина (вж. точка 4.4). Пациентите трябва да се оценят и лекуват за други причини за повишена температура, хипоксия и хипотония, като инфекции/сепсис. Реакции, свързани с инфузията (infusion related reactions, IRR), може да не се различават клинично от прояви на CRS. Ако се подозират CRS или IRR, пациентите трябва да се лекуват според препоръките в Таблица 3.

Таблица 3 Градиране¹ и лечение на CRS

Степен на CRS	Лечение на CRS ²	Следваща планирана инфузия на Lunsumio
Степен 1 Повишена температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Ако CRS настъпи по време на инфузия: <ul style="list-style-type: none"> • Инфузията трябва да се прекъсне и симптомите да се лекуват • Инфузията трябва да се поднови със същата скорост след отзвучаване на симптомите • Ако симптомите се появят отново при подновяване на приложението, текущата инфузия трябва да се преустанови Ако CRS настъпи след инфузията: <ul style="list-style-type: none"> • Симптомите трябва да се лекуват Ако CRS продължи > 48 часа след симптоматично лечение: <ul style="list-style-type: none"> • Трябва да се обмисли приложение на дексаметазон³ и/или тоцилизумаб^{4, 5} 	Симптомите трябва да са отзвучали най-малко 72 часа преди следващата инфузия Пациентът трябва да се наблюдава по-често

Степен на CRS	Лечение на CRS ²	Следваща планирана инфузия на Lunsumio
<p>Степен 2</p> <p>Повишена температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ и/или хипотония, която не налага вазопресори, и/или хипоксия, налагаща нископоточна кислородна терапия⁶ с назална канюла или безконтактно подаване на кислород</p>	<p>Ако CRS настъпи по време на инфузия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Инфузията трябва да се прекъсне и симптомите да се лекуват • Инфузията трябва да се поднови с 50% от скоростта след отзвучаване на симптомите • Ако симптомите се появят отново при подновяване на приложението, текущата инфузия трябва да се преустанови <p>Ако CRS настъпи след инфузията:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Симптомите трябва да се лекуват <p>Ако не настъпи подобрене след симптоматично лечение:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Трябва да се обмисли приложение на дексаметазон³ и/или тоцилизумаб^{4, 5} 	<p>Симптомите трябва да са отзвучали най-малко 72 часа преди следващата инфузия</p> <p>Трябва да се приложи максимална премедикация, както е подходящо⁷</p> <p>Трябва да се обмисли приложение на следващата инфузия с 50% скорост, с по-често наблюдение на пациента</p>
<p>Степен 3</p> <p>Повишена температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ и/или хипотония, налагаща вазопресор (със или без вазопресин), и/или хипоксия, налагаща високопоточна кислородна терапия⁸ с назална канюла, маска на лицето, маска без ребризер, или маска Venturi</p>	<p>Ако CRS настъпи по време на инфузия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Текущата инфузия трябва да се преустанови • Симптомите трябва да се лекуват • Трябва да се приложат дексаметазон³ и тоцилизумаб^{4, 5} <p>Ако CRS настъпи след инфузията:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Симптомите трябва да се лекуват • Трябва да се приложат дексаметазон³ и тоцилизумаб^{4, 5} <p>Ако CRS е рефрактерен към дексаметазон и тоцилизумаб:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Трябва да се прилагат алтернативни имunosупресори⁹ и метилпреднизолон 1 000 mg/ден интравенозно до клинично подобрене 	<p>Симптомите трябва да са отзвучали най-малко 72 часа преди следващата инфузия</p> <p>Пациентите трябва да се хоспитализират за следващата инфузия</p> <p>Трябва да се приложи максимална премедикация, както е подходящо⁷</p> <p>Следващата инфузия трябва да се прилага с 50% скорост</p>

Степен на CRS	Лечение на CRS ²	Следваща планирана инфузия на Lunsumio
<p>Степен 4</p> <p>Повишена температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ и/или хипотония, налагаща множество вазопресори (с изключение на вазопресин), и/или хипоксия, налагаща кислород с положително налягане (напр. CPAP, BiPAP, интубация и механична вентилация)</p>	<p>Ако CRS настъпи по време на или след инфузията:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лечението с Lunsumio трябва окончателно да се преустанови • Симптомите трябва да се лекуват • Трябва да се приложат дексаметазон³ и тоцилизумаб^{4,5} <p>Ако CRS е рефрактерен на дексаметазон и тоцилизумаб:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Трябва да се прилагат алтернативни имunosупресори⁹ и метилпреднизолон 1 000 mg/ден интравенозно до клинично подобрене 	

¹ ASTCT = American Society for Transplant and Cellular Therapy (Американско дружество по трансплантация и клетъчна терапия). Премедикацията може да маскира повишена температура, поради това при клинична картина, съответстваща на CRS, следвайте тези указания за лечение.

² Ако CRS е рефрактерен на лечение, помислете за други причини, включително хемофагоцитна лимфохистиоцитоза.

³ Дексаметазон трябва да се прилага интравенозно в доза 10 mg през 6 часа (или еквивалент) до клинично подобрене.

⁴ В проучване GO29781 тоцилизумаб се прилага интравенозно в доза 8 mg/kg (без да се превишават 800 mg на инфузия), както е показано за овладяване на CRS.

⁵ Ако след първата доза не настъпи подобрене в признаците и симптомите на CRS, може да се приложи втора доза 8 mg/kg интравенозен тоцилизумаб най-малко след 8 часа (до максимум 2 дози за едно събитие на CRS). След всеки 6-седмичен период на лечение с Lunsumio, общият брой на дози тоцилизумаб не трябва да надвишава 3 дози.

⁶ Нископоточната кислородна терапия се определя като кислород, доставян със скорост < 6 l/минута.

⁷ Вижте Таблица 1 за допълнителна информация.

⁸ Високопоточната кислородна терапия се определя като кислород, доставян със скорост ≥ 6 l/минута.

⁹ Riegler L et al. (2019)

Синдром на невротоксичност, свързана с имунни ефекторни клетки (ICANS) градиране и лечение

ICANS трябва да се идентифицира въз основа на клиничната картина (вж. т.4.4). Трябва да се изключат други причини за неврологични симптоми. Ако се подозира ICANS, трябва да се лекува, съгласно препоръките в Таблица 4.

Таблица 4 Синдром на невротоксичност, свързана с имунни ефекторни клетки (ICANS)

Степен ^a	Действия
<p>Степен 1</p> <p>ICE^b 7-9 или потиснато ниво на съзнание, но се събужда спонтанно</p>	<p>Прекъснете Lunsumio и наблюдавайте симптомите на неврологична токсичност, докато ICANS отзвучи.^{c,d}</p> <p>Осигурете поддържаща терапия и обмислете консултация и оценка на неврологичния статус.</p>

Степен ^a	Действия
	<p>Обмислете единична доза дексаметазон 10 mg, ако не се приемат други кортикостероиди.</p> <p>Обмислете за неседативни лекарствени продукти против гърчове (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове.</p>
<p>Степен 2</p> <p>ICE^b 3-6 или потиснато ниво на съзнание, но се събужда от глас</p>	<p>Прекъснете Lunsumio и наблюдавайте симптомите на неврологична токсичност, докато ICANS отзвучи.^{c,d}</p> <p>Осигурете поддържаща терапия и обмислете консултация и оценка на неврологичния статус. Лекувайте с дексаметазон 10 mg интравенозно на всеки 6 часа, ако не се приемат други кортикостероиди, до подобрене до Степен 1, след това постепенно намалявайте.</p> <p>Обмислете неседативни лекарствени продукти против гърчове (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове.</p>
<p>Степен 3</p> <p>ICE^b 0-2 или потиснато ниво на съзнание, но се събужда от тактилен стимул или всеки клиничен припадък, който отзвучава бързо или фокален/локален оток при образни изследвания за диагностика на заболявания на нервната система</p>	<p>Спрете Lunsumio и наблюдавайте симптомите на неврологична токсичност, докато ICANS отзвучи.^{d,e}</p> <p>Осигурете поддържаща терапия, която може да включва интензивни грижи и обмислете консултация и оценка на неврологичния статус.</p> <p>Лекувайте с дексаметазон 10 mg интравенозно на всеки 6 часа, ако не се приемат други кортикостероиди, до подобрене до Степен 1, след това постепенно намалявайте.</p> <p>Обмислете неседативно лечение против гърчове за профилактика на гърчове до отзвучаване на ICANS. Използвайте лекарства против гърчове за лечение на гърчове, ако е необходимо.</p> <p>За повтаряща се Степен 3 ICANS, помислете за окончателно спиране на Lunsumio.</p>
<p>Степен 4</p> <p>ICE^b е 0 или пациентът не може да се възбуди или се нуждае от енергични или повтарящи се тактилни стимули, или животозастрашаващ продължителен припадък (>5 минути) или повтарящи се припадъци без връщане към изходното</p>	<p>Окончателно спиране на Lunsumio.</p> <p>Осигурете поддържаща терапия, която може да включва интензивни грижи и обмислете консултация и оценка на неврологичния статус.</p> <p>Лекувайте с дексаметазон 10 mg интравенозно на всеки 6 часа, ако не се приемат други</p>

Степен ^a	Действия
ниво или дълбока фокална двигателна слабост или дифузен мозъчен оток при образни изследвания за диагностика на заболявания на нервната система	<p>кортикостероиди, до подобрение до Степен 1, след това постепенно намалявайте.</p> <p>Като алтернатива, обмислете прилагането на метилпреднизолон 1 000 mg на ден интравенозно в продължение на 3 дни, ако симптомите се подобрят, след това действайте, както по-горе.</p> <p>Обмислете неседативно лекарство против гърчове за профилактика на гърчове до отзвучаване на ICANS. Използвайте лекарства против гърчове за лечение на гърчове, ако е необходимо.</p>

^a Консенсусни критерии за класификация на Американското дружество за трансплантация и клетъчна терапия (ASTCT).

^b Ако пациентът е възбудим и може да бъде подложен на тест за енцефалопатия, свързана с имунни ефекторни клетки (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy, ICE), оценете: Ориентация (ориентиране за година, месец, град, болница = 4 точки); Наименуване (назовете 3 обекта, напр. сочи часовник, химикалка, бутон = 3 точки); Изпълняване на команди (напр. „Покажете ми 2 пръста“ или „Затворете очи“ и „Покажете езика си“ = 1 точка); Писане (способност за писане на стандартно изречение = 1 точка; и Внимание (броене назад от 100 по десет = 1 точка). Ако пациентът не е възбудим и не може да бъде подложен на тест за ICE (степен 4 ICANS) = 0 точки.

^c Обмислете вида на неврологичната токсичност, преди да решите да спрете приложението на Lunsumio.

^d Вижте *Отложена или пропусната доза* за насоки относно започнете отново лечението с Lunsumio след забавяне на дозата.

^e Оценете ползата/риска, преди да започнете отново лечението с Lunsumio.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата Lunsumio при пациенти \geq 65-годишна възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Lunsumio не е проучван при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане. Въз основа на фармакокинетичните данни, корекции на дозата не се считат необходими при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Lunsumio не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. Въз основа на фармакокинетичните данни, корекции на дозата не се считат необходими (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Lunsumio при деца под 18-годишна възраст все още не са установени.

Начин на приложение

Lunsumio е само за интравенозно приложение.

Lunsumio трябва да се разрежда под наблюдение на медицински специалист при използване на асептична техника. Той трябва да се прилага като интравенозна инфузия през отделна инфузионна система. Не използвайте вграден филтър за прилагане на Lunsumio. За прилагане на Lunsumio може да се използва капкова камера с филтър.

Първият цикъл на Lunsumio трябва да се прилага в продължение на минимум 4 часа като интравенозна инфузия. Ако инфузиите се понасят добре в Цикъл 1, в последващите цикли може да се прилага като 2-часова инфузия.

Lunsumio не трябва да се прилага интравенозно струйно или като болус.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Синдром на освобождаване на цитокини (CRS)

CRS, включително животозастрашаващи реакции, възникват при пациенти, получаващи Lunsumio (вж. точка 4,8). Признаците и симптомите включват пирексия, студени тръпки, хипотония, тахикардия, хипоксия и главоболие. Реакциите, свързани с инфузията, може да не се отличават клинично от проявите на CRS. Събития със CRS настъпват предимно в Цикъл 1 и са свързани главно с приложение на дозата в Ден 1 и Ден 15.

Необходима е премедикация на пациентите с кортикостероиди, антипиретици и антихистамини най-малко до края на Цикъл 2. На пациентите трябва да бъде осигурено адекватно хидратиране преди приложението на Lunsumio. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци или симптоми на CRS. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавна медицинска помощ по всяко време при поява на признаци или симптоми на CRS. Лекарите трябва да започнат поддържащо лечение с тоцилизумаб и/или кортикостероиди, както е показано (вж. точка 4.2).

При пациенти, получаващи Lunsumio, се съобщава за хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (HLH), включително летални случаи. HLH е животозастрашаващ синдром, характеризиращ се с треска, хепатомегалия и цитопении. HLH трябва да се има предвид, когато наличието на CRS е нетипично или продължително. Пациентите трябва да се наблюдават за клинични признаци и симптоми на HLH (вж. точка 4.2). При съмнение за HLH, Lunsumio трябва да се прекъсне и да се започне лечение за HLH.

Сериозни инфекции

Сериозни инфекции като пневмония, бактериемия и сепсис или септичен шок възникват при пациенти, получаващи Lunsumio, като някои от тях са животозастрашаващи или летални

събития (вж. точка 4,8). При пациенти след получаване на инфузия с Lunsumio е наблюдавана фебрилна неутропения.

Lunsumio не трябва да се прилага при наличие на активни инфекции. Трябва да се внимава, когато се обмисля употребата на Lunsumio при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции (напр. хронични, активни инфекции с вируса на Epstein-Barr), с подлежащи заболявания, които могат да предразположат към инфекции, или при пациенти, които са получили значително предходно имunosупресивно лечение. На пациентите трябва да бъдат приложени профилактично антибактериални, противовирусни и/или антимикотични лекарствени продукти, както е подходящо. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на инфекция преди и след приложение на Lunsumio, и лекувани по подходящ начин. В случай на фебрилна неутропения, пациентите трябва да бъдат оценени за наличие на инфекция и лекувани с антибиотици, интравенозни течности и друго поддържащо лечение според местните указания.

Синдром на невротоксичност, свързана с имунни ефекторни клетки (ICANS)

ICANS се наблюдава при пациенти, получаващи Lunsumio, като включва сериозни и животозастрашаващи реакции. Началото на ICANS може да бъде едновременно с CRS, след овладяване на CRS или при липса на CRS. Проявите на ICANS, докладвани в клинични изпитвания, включват състояние на объркване, летаргия, енцефалопатия, потиснато ниво на съзнание и нарушение на паметта. По-голямата част от случаите са настъпили по време на Цикъл 1.

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на ICANS след приложение на Lunsumio. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавна медицинска помощ, ако се появят признаци или симптоми по което и да е време (вж. Картата на пациента по-долу).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да бъдат внимателни, докато (или избягват, ако са симптоматични) шофират, карат велосипед или използват тежки или потенциално опасни машини (вж. точка 4.7).

При първите признаци или симптоми на ICANS, лекувайте според указанията на ICANS, дадени в Таблица 4. Лечението с Lunsumio трябва да се прекъсне или да се преустанови окончателно, както е препоръчано.

Активиране на тумора

Активиране на тумора се съобщава при пациенти, лекувани с Lunsumio (вж. точка 4,8). Проявите включват нови или влошаващи се плеврални изливи, локализирана болка и оток в местата на лимфомните лезии и туморно възпаление. В съответствие с механизма на действие на Lunsumio, активирането на тумора вероятно се дължи на притока на Т-клетки в местата на тумора след приложение на Lunsumio.

Не са установени специфични рискови фактори за активиране на тумора. Въпреки това съществува повишен риск от компрометиране и заболяване поради масивния ефект вследствие на активиране на тумора при пациенти с масивни тумори, локализирани в тясна близост до дихателните пътища и/или жизнено важен орган. Пациентите, лекувани с Lunsumio, трябва да бъдат наблюдавани и оценени за активиране на тумора в критични анатомични места.

Синдром на туморен разпад (TLS)

TLS се съобщава при пациенти, получаващи Lunsumio (вж. точка 4,8). На пациентите трябва да бъде осигурено адекватно хидратиране преди приложението на Lunsumio. На пациентите трябва да бъде приложена профилактично антихиперуремична терапия (напр. алопуринол, расбуриказа), както е подходящо. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци или симптоми на TLS, особено пациенти с голямо туморно натоварване или бързо пролифериращи тумори и пациенти с намалена бъбречна функция. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за отклонения в кръвните биохимични показатели и лекувани незабавно.

Имунизация

Живи и/или живи атенюирани ваксини не трябва да се прилагат едновременно с Lunsumio. Не са провеждани проучвания при пациенти, които наскоро са получили живи ваксини.

Карта на пациента

Предписващият лекар трябва да обсъди с пациента рисковете от терапията с Lunsumio. Пациентът трябва да получи карта на пациента и да бъде инструктиран да я носи със себе си по всяко време. В картата на пациента са описани честите признаци и симптоми на CRS и ICANS, включително указания кога пациентът трябва да потърси медицинска помощ.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Не може да се изключи преходен клинично значим ефект върху субстрати на CYP450 с тесен терапевтичен индекс (напр. варфарин, вориконазол, циклоспорин и др.), тъй като започването на лечение с Lunsumio причинява преходно повишение на нивата на цитокините, което може да предизвика инхибиране на ензимите CYP450. При започване на терапия с Lunsumio при пациенти, лекувани със субстрати на CYP450 с тесен терапевтичен индекс, трябва да се има предвид лекарствено мониториране. Дозата на едновременно прилагания лекарствен продукт трябва да се коригира както е необходимо.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, докато получават Lunsumio и в продължение на най-малко 3 месеца след последната инфузия Lunsumio.

Бременност

Липсват данни от употребата на Lunsumio при бременни жени. Проучванията с животни не са достатъчни по отношение на данни за репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Lunsumio не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали мозунетузамаб/неговите метаболити се екскретират в кърмата при хора. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Lunsumio.

Фертилитет

Липсват данни за фертилитета при хора. Не е наблюдавано увреждане на мъжките или женските репродуктивни органи в 26-седмичните проучвания за токсичност при дългопашати макаци при експозиции (AUC), подобни на експозицията (AUC) при пациенти, получаващи препоръчителната доза.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Lunsumio повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Поради потенциалната възможност за поява на ICANS, пациентите, получаващи Lunsumio, са изложени на риск от потиснато ниво на съзнание (вж. точка 4.4). Поради потенциалната възможност за поява на ICANS, пациентите трябва да бъдат посъветвани да бъдат внимателни, докато (или избягват, ако са симптоматични) шофиране, колоездене или работа с тежки или потенциално опасни машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Нежеланите реакции (НР), описани в тази точка, са установени в основното клинично изпитване GO29781 при пациенти, лекувани с препоръчителната доза (n=218). Пациентите имат фоликуларен лимфом (41,3%), дифузен В-едроклетъчен лимфом/трансформиран фоликуларен лимфом (40,4%), мантелноклетъчен лимфом (11,5%), трансформация на Richter (6,4%) и друга хистология 0,5%. Медианата на броя на получените цикли с Lunsumio е 8 (граница: 1 – 17); 37% от пациентите са получили 8 цикъла, а 15% са получили повече от 8 цикъла до 17 цикъла.

Най-честите наблюдавани нежелани реакции ($\geq 20\%$) са синдром на освобождаване на цитокини, неутропения, пирексия, хипофосфатемия и главоболие. Най-честите наблюдавани сериозни нежелани реакции ($\geq 2\%$) включват синдром на освобождаване на цитокини (CRS) (21% според системата за градиране на ASTCT), пирексия (5%) и пневмония (3%). Девет от 218 пациенти (4,1%) преустановяват лечението с Lunsumio поради нежелано събитие. CRS е единствената нежелана реакция, която води до преустановяване при повече от един пациент (2 пациенти [0,9%]).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас (СОК) по MedDRA и по категории честота. Категориите честота са определени като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяка категория по честота нежеланите лекарствени реакции са представени по реда на намаляваща сериозност.

Таблица 5 Нежелани реакции, възникващи при пациенти, лекувани с Lunsumio

Системо-органен клас/предпочитан термин или нежелана реакция	Всички степени	Степен 3 – 4
Инфекции и инфестации		
Инфекция на горните дихателни пътища	Чести	Чести
Инфекция на пикочните пътища	Чести	Чести
Пневмония	Чести	Чести

Системо-органен клас/предпочитан термин или нежелана реакция	Всички степени	Степен 3 – 4
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		
Активиране на тумора	Чести	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система		
Неутропения ¹	Много чести	Много чести
Анемия	Много чести	Чести
Тромбоцитопения ²	Много чести	Чести
Фебрилна неутропения	Чести	Чести
Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза ⁵	Нечести	Нечести
Нарушения на имунната система		
Синдром на освобождаване на цитокини ³	Много чести	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето		
Хипофосфатемия	Много чести	Много чести
Хипокалиемия	Много чести	Чести
Хипомагниемия	Много чести	Много редки
Синдром на туморен разпад	Нечести	Нечести
Нарушения на нервната система		
Главоболие	Много чести	Нечести
Синдром на невротоксичност, свързана с имунни ефекторни клетки ^{4,5}	Чести	Много редки
Стомашно-чревни нарушения		
Диария	Много чести	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Обрив	Много чести	Нечести
Сърбеж	Много чести	Много редки
Сухота на кожата	Много чести	Много редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Пирексия	Много чести	Чести
Студени тръпки	Много чести	Нечести

Системо-органен клас/предпочитан термин или нежелана реакция	Всички степени	Степен 3 – 4
Изследвания		
Повишена аланин аминотрансфераза	Много чести	Чести
Повишена аспартат аминотрансфераза	Чести	Чести

¹ Неутропения включва неутропения и намален брой неутрофили

² Тромбоцитопения включва тромбоцитопения и намален брой тромбоцити

³ Според American Society for Transplant and Cellular Therapy

⁴ В съответствие с медицинската концепция на ICANS според Американското дружество за трансплантация и клетъчна терапия, ICANS включва състояние на обърканост, летаргия, енцефалопатия, потиснато ниво на съзнание и увреждане на паметта

⁵ Изчисляването на честотата се основава на допълнителни клинични проучвания

Описание на избрани нежелани реакции

Синдром на освобождаване на цитокини (CRS)

CRS (система на градиране на ASTCT) от всяка степен възниква при 39% (86/218) от пациентите, като степен 2 настъпва при 14%, степен 3 – при 2,3%, а степен 4 – при 0,5% от пациентите, лекувани с Lunsumio. Единственият пациент със събитие степен 4 е пациент с ФЛ в левкемична фаза, който е получил едновременно и TLS.

CRS от всяка степен възниква при 15% от пациентите след дозата в Цикъл 1, Ден 1; при 5% след дозата в Цикъл 1, Ден 8; при 33% след дозата в Цикъл 1, Ден 15; при 5% настъпва при пациенти след Цикъл 2, а при 1% в Цикъл 3 и след това. Медианата на времето до поява на CRS от началото на приложението в Цикъл 1 Ден 1 е 5 часа (граници: 1 – 73 часа), в Цикъл 1 Ден 8 е 28 часа (граници: 5 – 81 часа), в Цикъл 1 Ден 15 е 25 часа (граници: 0,1 – 391 часа) и в Цикъл 2 Ден 1 е 46 часа (граници: 12 – 82 часа). CRS отзвучава при всички пациенти, а медианата на продължителността на събитията със CRS е 3 дни (граници: 1 – 29 дни).

При 86 пациенти, получили CRS, най-честите признаци и симптоми на CRS включват пирексия (98%), студени тръпки (36%), хипотония (35%), тахикардия (24%), хипоксия (22%) и главоболие (16%).

Тоцилизумаб и/или кортикостероид са използвани за лечение на събитие с CRS при 16% от пациентите: 6% са получили само тоцилизумаб, 6% са получили само кортикостероиди, а 4% са получили и тоцилизумаб, и кортикостероиди. При 10% от пациентите, получили тоцилизумаб (със или без кортикостероид), 86% са получили само една доза тоцилизумаб, като не повече от две дози тоцилизумаб са прилагани за едно събитие с CRS. При пациентите, получили CRS степен 2, 48% са лекувани със симптоматично лечение без кортикостероиди или тоцилизумаб, 18% са получили само тоцилизумаб, 21% са получили само кортикостероиди, а 12% са получили и кортикостероиди, и тоцилизумаб. Пациенти с CRS степен 3 или степен 4 са получили допълнително тоцилизумаб, кортикостероиди, вазопресори и/или кислород. Три процента от пациентите са получили хипотония и/или хипоксия без повишена температура след приложение на Lunsumio; 2% от пациентите са получили тоцилизумаб и/или кортикостероиди при липса на повишена температура.

Хоспитализации поради CRS са направени при 21% от пациентите и медианата на продължителност на хоспитализацията е 5 дни (граници: 0 – 30 дни).

Неутропения

Неутропения от всяка степен възниква при 28% от пациентите, включително 24% събития степен 3 – 4. Медианата на времето до поява на първите събития с неутропения/намален брой неутрофили е 48 дни (граница: 1 – 280 дни), с медиана на продължителност 8 дни (граница: 1 – 314 дни). От 60 пациенти със събития с неутропения/намален брой неутрофили 68% са получили лечение с гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) за лечение на събитията.

Сериозни инфекции

Сериозни инфекции от всяка степен възникват при 17% от пациентите. 1,8% от пациентите са получили сериозна инфекция едновременно с неутропения степен 3 – 4. Медианата на времето до поява на първата сериозна инфекция е 50 дни (граница: 1 – 561 дни) с медиана на продължителност 12 дни (граница: 2 – 174 дни). Събития степен 5 възникват при 0,9% от пациентите, като включват пневмония и сепсис.

Синдром на невротоксичност, свързана с имунни ефекторни клетки

Синдром на невротоксичност, свързана с имунни ефекторни клетки (ICANS) се наблюдава при 2,1% (20/949) от пациентите, 19 пациенти са имали събития от Степен 1-2 и 1 пациент е имал събитие от Степен 3. По-голямата част от събитията са настъпили по време на първия цикъл на лечение. По-голямата част от случаите са овладяни. Медианата на времето до настъпване от началната доза е 17 дни (граница: 1 до 48 дни). Медианата на продължителност е 3 дни (граница: 1-20 дни).

Активиране на тумора

Активиране на тумора (включително плеврален излив и туморно възпаление) възниква при 4% от пациентите, като включва 1,8% събития степен 2 и 2,3% събития степен 3. Медианата на времето до появата е 13 дни (граница: 5 – 84 дни), а медианата на продължителност е 10 дни (граница: 1 – 77 дни).

Синдром на туморен разпад (TLS)

TLS възниква при 0,9% от пациентите едновременно със CRS. Един пациент с фоликуларен лимфом в левкемична фаза е получил TLS степен 4. Появата на TLS е в дни 2 и 24, като той отзвучава в рамките на съответно 4 и 6 дни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

В случай на предозиране пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се започне подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства; други антинеопластични средства; моноклонални антитела, АТС код: L01FX25

Механизъм на действие

Мозунетузумаб е биспецифично ангажиращо Т-клетките анти-CD20/CD3 антитяло, таргетиращо CD20-експресиращи В-клетки. Той е условен агонист; унищожаване на таргетните В-клетки се наблюдава само при едновременно свързване с CD20 върху В-клетките и CD3 върху Т-клетките. Ангажирането на двете рамена на мозунетузумаб води до образуване на имунологичен синапс между таргетна В-клетка и цитотоксична Т-клетка, водещо до Т-клетъчно активиране. Последващото насочено освобождаване на перфорин и гранзими при Т-клетъчното активиране посредством имунологичния синапс индуцира В-клетъчен лизис, водещ до клетъчна смърт.

Lunsumio причинява В-клетъчно изчерпване (определено като брой на CD19 В-клетки $< 0,07 \times 10^9/l$) и хипогамаглобулинемия (определена като нива на IgG $< 500 \text{ mg/dl}$).

Клинична ефикасност и безопасност

Рецидивирал или рефрактерен В-клетъчен неходжкинов лимфом

Проведено е открито, многоцентрово, многокохортно проучване (GO29781) за оценка на Lunsumio при пациенти с рецидивирал или рефрактерен В-клетъчен неходжкинов лимфом, за които няма налично лечение, което да подобри преживяемостта. В кохортата с фоликуларен лимфом (ФЛ) (n=90) пациентите с рецидивирал или рефрактерен ФЛ (степен 1 – 3А) трябва да са получили най-малко две предходни системни терапии, включващи анти-CD20 моноклонално антитяло и алкилиращо средство. Пациенти с ФЛ степен 3b и пациенти с трансформиран ФЛ при включване в проучването не са подходящи. Пациенти с анамнеза за трансформиран ФЛ, но с ФЛ степен 1 – 3А при включване в проучването, са включвани в кохортата с ФЛ.

От проучването са изключени пациенти с функционален статус според Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) ≥ 2 , значително сърдечносъдово заболяване (като сърдечно заболяване клас III или IV според Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association), миокарден инфаркт през последните 6 месеца, нестабилни аритмии или нестабилна стенокардия), значително активно белодробно заболяване, увредена бъбречна функция (креатининов клирънс [CrCl] $< 60 \text{ ml/min}$ с повишено ниво на серумния креатинин), активно автоимунно заболяване, налагащо имunosупресивна терапия, активни инфекции (т.е. хронична активна EBV инфекция, остър или хроничен хепатит С, хепатит В, HIV), прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия, налично заболяване или анамнеза за лимфом на ЦНС или заболяване на ЦНС, анамнеза за синдром на активиране на макрофагите/хемофагоцитна лимфохистиоцитоза, предходна алогенна трансплантация на стволови клетки или предходна органна трансплантация.

Пациентите получават Lunsumio интравенозно в 21-дневен цикъл, както следва:

- Цикъл 1 Ден 1: 1 mg
- Цикъл 1 Ден 8: 2 mg
- Цикъл 1 Ден 15: 60 mg
- Цикъл 2 Ден 1: 60 mg
- Цикъл 3 и последващи Ден 1: 30 mg

Медианата на броя на циклите е 8, 59% са получили 8 цикъла, а 18% са получили повече от 8 цикъла до 17 цикъла.

Медианата на възрастта е 60 години (граница: 29 до 90 години), като 31% са на възраст > 65 години, а 7,8% са на възраст \geq 75 години. Шестдесет и един процента са мъже, 82% са от европейската раса, 9% са азиатци, 4% са чернокожи, 100% имат функционален статус според ECOG 0 или 1, и 34% от пациентите имат масивно заболяване (най-малко една лезия > 6 cm). Медианата на броя на предходните терапии е 3 (граница: 2 – 10), като 38% са получавали 2 предходни терапии, 31% – 3 предходни терапии и 31% – повече от 3 предходни терапии.

Всички пациенти са получили предходни анти-CD20 терапии и лечение с алкилиращо средство, 21% са получили автоложна трансплантация на стволови клетки, 19% са получили инхибитори на PI3K, 9% са получили предходна терапия с ритуксимаб плюс леналидомид, а 3% са получили CAR-T терапии. Седемдесет и девет процента от пациентите са рефрактерни на предходна терапия с анти-CD20 моноклонално антитяло и 53% са рефрактерни и на анти-CD20 моноклонално антитяло, и на терапия с алкилиращо средство. Шестдесет и девет процента от пациентите са рефрактерни на последната предходна терапия и 52% имат прогресия на заболяването в рамките на 24 месеца от първата системна терапия.

Първичната крайна точка за ефикасност е пълен отговор (CR), оценен от независима институция за преглед на резултатите (independent review facility, IRF) според стандартните критерии за неходжкинов лимфом (NHL) (Cheson 2007). Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 6.

Таблица 6 Резюме на ефикасността при пациенти с рецидивирал/рефрактерен ФЛ

Показател за ефикасност	Lunsumio N=90
Медиана на времето на наблюдение 18,3 месеца (граница: 2 – 27 месеца)	
Пълен отговор (CR), n (%) (95% CI)	54 (60,0) (49,1, 70,2)
Честота на обективен отговор (ORR), n (%) (95% CI)	72 (80,0) (70,3, 87,7)
Частичен отговор (PR), n (%) (95% CI)	18 (20,0) (12,3, 29,8)
Продължителност на отговора (DOR)¹	
Пациенти със събитие, n (%)	29 (40,3)
Медиана, месеци (95% CI)	22,8 (9,7, NR)
Процент без събитие по К-М	
12 месеца (95% CI)	61,8 (50,0, 73,7)
18 месеца (95% CI)	56,9 (44,1, 69,6)
Продължителност на пълния отговор (DOCR)²	
Пациенти със събитие, n (%)	16 (29,6)
Медиана, месеци (95% CI)	NR (14,6, NR)
Процент без събитие по К-М	
12 месеца (95% CI)	71,4 (57,9, 84,9)
18 месеца (95% CI)	63,7 (48,0, 79,4)

CI=доверителен интервал; К-М=Kaplan-Meier; NR=не е достигнато

Дата на заключване на клиничните данни: 27 август 2021 г.

Тестване на хипотезата е проведено за първичната крайна точка, честота на CR, оценена от IRF.

¹ DOR е определена като времето от първото настъпване на документиран PR или CR, докато пациентът получи събитие (документирана прогресия на заболяването или смърт по каквато и да е причина, което настъпи първо).

² DOCR е определена като времето от първото настъпване на документиран PR или CR, докато пациентът получи събитие (документирана прогресия на заболяването или смърт по каквато и да е причина, което настъпи първо).

Медианата на проследяване за DOR е 14,9 месеца. Допълнителни резултати за ефикасност от експлораторен анализ включват медиана на времето до първи отговор (1,4 месеца, граница: 1,1 – 8,9) и медиана на времето до първи пълен отговор (3,0 месеца, граница: 1,1 – 18,9).

Имуногенност

Имуногенността на мозунетузамаб е оценена при използване на ензимно свързан имуносорбентен анализ (ELISA). Нито един от пациентите не е положителен за анти-мозунетузамаб антитела при 418 пациенти, оценявани за ADA, които са получили i.v. лечение с Lunsumio като единствено средство в Проучване GO27981. Въз основа на наличната информация клиничното значение на анти-мозунетузамаб антителата не може да бъде оценено.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Lunsumio във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на зрели В-клетъчни неоплазми (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

Разрешаване под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичната (ФК) експозиция на мозунетузумаб се повишава приблизително пропорционално на дозата в проучвания дозов диапазон от 0,05 до 60 mg. Популационната фармакокинетика след интравенозно приложение на Lunsumio се описва с 2-компартиментен ФК модел със зависимост от времето клирънс, който намалява от изходната стойност (CL_{base}) в началото на лечението до плато в стационарно състояние (CL_{ss}) в съответствие с междинен полуживот от 16,3 дни. Наблюдавана е умерена до висока фармакокинетична вариабилност на мозунетузумаб, която се характеризира с интериндивидуална вариабилност (inter-individual variability, IV), с коефициент на вариация (coefficient of variation, CV) от 18% до 86% за ФК параметри на мозунетузумаб: IV е изчислена за CL_{base} (63% CV), централния обем на разпределение (31% CV), периферния обем на разпределение (25% CV), CL_{ss} (18% CV) и междинния полуживот (86% CV).

След първите два цикъла (т.е. 42 дни) на приложение на Lunsumio серумната концентрация достига C_{max} в края на приложението в Цикъл 2 Ден 1 на интравенозна инфузия Lunsumio със средна максимална концентрация 17,9 $\mu\text{g/ml}$ и % CV – 49,6%. Средната обща експозиция AUC на мозунетузумаб след два цикъла (42 дни) е 126 ден• $\mu\text{g/ml}$ с % CV – 44,4%.

Абсорбция

Lunsumio се прилага интравенозно.

Разпределение

Популационно изчисленият централен обем на разпределение на Lunsumio е 5,49 l при интравенозна инфузия на Lunsumio. Тъй като мозунетузумаб е антитяло, проучванията за свързване с протеините не са провеждани.

Биотрансформация

Метаболитният път на мозунетузумаб не е проучван директно. Както другите терапевтични протеини, мозунетузумаб се очаква да се разгради до малки пептиди и аминокиселини чрез катаболни пътища.

Елиминиране

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ изчисленият среден клирънс в стационарно състояние (CL_{ss}) и изходен клирънс ($CL_{baseline}$) са съответно 1,08 l/ден и 0,584 l/ден. Терминалният полуживот се изчислява на 16,1 дни в стационарно състояние въз основа на популационен фармакокинетичен модел. Резултатите, получени в проучване GO29781, показват, че серумната концентрация на мозунетузумаб достига C_{max} в края на интравенозната инфузия и намалява по биекспоненциален начин.

Специални популации

Старческа възраст

Възрастта не оказва ефект върху фармакокинетиката на мозунетузумаб въз основа на популационен фармакокинетичен анализ при пациенти на възраст 19 – 96 години (n=439). Не е наблюдавана клинично значима разлика във фармакокинетиката на мозунетузумаб при пациенти в тази възрастова група.

Телесно тегло

Както при другите терапевтични протеини, телесното тегло е позитивно свързано с изчисления клирънс и обема на разпределение на мозунетузумаб. Въз основа на анализа експозиция-отговор и границите на клиничната експозиция обаче не е необходимо коригиране на дозата поради телесното тегло на пациента, било то ниско (< 50 kg) или високо (≥ 112 kg).

Пол

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ клирънсът на мозунетузумаб в стационарно състояние е пренебрежимо по-нисък при жените (~13%) в сравнение с мъжете. Въз основа на анализа експозиция-отговор не е необходимо коригиране на дозата поради пола.

Раса

Расата (азиатци спрямо неазиатци) не е установена като ковариата, повлияваща фармакокинетиката на мозунетузумаб.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани специални проучвания за определяне на ефекта на бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на мозунетузумаб. Очаква се бъбречното елиминиране на интактен мозунетузумаб, IgG моноклонално анти тяло, да бъде ниско и от второстепенно значение.

Популационният ФК анализ на мозунетузумаб показва, че креатининовият клирънс (CrCl) не повлиява фармакокинетиката му. Фармакокинетиката на мозунетузумаб при пациенти с лека (CrCl 60 до 89 ml/min, n=178) или умерена (CrCl 30 до 59 ml/min, n=53) степен на бъбречно увреждане е подобна на тази при пациенти с нормална бъбречна функция (CrCl ≥ 90 ml/min, n=200). Фармакокинетичните данни при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (CrCl 15 до 29 ml/min) са ограничени (n=1), поради това не може да се направят препоръки за дозиране. Lunsumio не е проучван при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност и/или пациенти на диализа.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани специални проучвания за определяне на ефекта на чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на мозунетузумаб. IgG се елиминират главно чрез вътреклетъчен катаболизъм и не се очаква чернодробното увреждане да повлияе клирънса на мозунетузумаб.

Популационният ФК анализ на мозунетузумаб показва, че чернодробното увреждане не повлиява фармакокинетиката му. Фармакокинетиката на мозунетузумаб при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин > ГГН до 1,5 x ГГН или AST > ГГН, n=53) е подобна на тази при пациенти с нормална чернодробна функция (n=384). Броят на пациентите с умерено чернодробно увреждане е ограничен (общ билирубин > 1,5 – 3 x ГГН, всяка стойност на AST, n=2) и не са проучвани пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания за изследване на фармакокинетиката на мозунетузумаб в педиатричната популация (< 18 години).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Системна токсичност

Основните неклинични находки при мозунетузумаб, установени в проучвания за токсичност при еднократно и многократно прилагане с продължителност до 26 седмици, включват преходен CRS след приложението, ограничен предимно до първата доза, съдови/периваскуларни инфилтрати с възпалителни клетки, предимно в ЦНС и нечесто в други органи, които вероятно са следствие от освобождаване на цитокини и активиране на имунните клетки, и повишена податливост на инфекции след дългосрочно приложение поради продължително изчерпване на В-клетките.

Всички находки се считат за фармакологично медиранни ефекти и са обратими. В проучванията е наблюдаван единичен случай на конвулсия при едно животно при C_{max} и експозиция (AUC) (усреднени по време за 7 дни) съответно 3,3 и 1,8 пъти по-високи от експозицията при пациенти, получаващи Lunsumio в препоръчителната доза и схема в Проучване GO29781.

Увреждане на фертилитета

Оценката на мъжките и женските репродуктивни органи е включена в 26-седмично проучване за хронична токсичност при полово зрели дългоопашати макаци при приложение чрез интравенозна инфузия. Мозунетузумаб не оказва ефект върху мъжките или женските репродуктивни органи при експозиции (AUC), подобни на експозицията (AUC) при пациенти, получаващи препоръчителната доза.

Репродуктивна токсичност

Не са провеждани проучвания за токсичност за развитието при животни с мозунетузумаб. Въз основа на ниската степен на преминаване през плацентата на антитела по време на първия триместър, механизма на действие, наличните данни за мозунетузумаб и данните за класа анти-CD20 антитела, рискът от тератогенност е нисък. Проучвания с мозунетузумаб при небременни животни показват, че продължителното изчерпване на В-клетките може да доведе до повишен риск от опортюнистична инфекция, която може да причини загуба на фетуса. Преходен CRS, свързан с приложение на Lunsumio, може също да бъде вреден за бременността.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-хистидин

L-метионин

Оцетна киселина (за корекция на рН)

Захароза

Полисорбат 20 (Е 432)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

- Не смесвайте Lunsumio с други лекарствени продукти и не ги прилагайте заедно през една и съща инфузионна система.
- Не използвайте други разтворители освен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) инжекционен разтвор за разреждане на Lunsumio, тъй като тяхната употреба не е изследвана.
- Не са наблюдавани несъвместимости между Lunsumio и сакове за интравенозна инфузия, при които материалите, които влизат в контакт с продукта, са поливинил хлорид (PVC) или полиолефини (PO) като полиетилен (PE) и полипропилен (PP). Освен това, не са наблюдавани несъвместимости с инфузионни системи или инфузионни помощни средства от материали в контакт с продукта от PVC, PE, полиуретан (PUR), полибутадиен (PBD), силикон, акрилонитрил бутадиен стирол (ABS), поликарбонат (PC), полиетеруретан (PEU), флуориран етилен пропилен (FEP) или политетрафлуоретилен (PTFE) или с капкова камера с мембранен филтър от полиамид (PA).
- Да не се употребява вграден филтър.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

Разреден разтвор

Химична и физична стабилност в периода на използване е доказана в продължение на 24 часа при 2°C – 8°C и 24 часа при 9°C – 30°C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се употреби незабавно. Ако не се употреби незабавно, времето и условията за съхранение в периода на използване са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

1 mg концентрат за инфузионен разтвор

Флакон от стъкло тип I със запушалка от бутилова гума и алуминиева обкатка с пластмасово тъмносиво отчупващо се капаче, съдържащ 1 mg концентрат за инфузионен разтвор.

Опаковка от един флакон.

30 mg концентрат за инфузионен разтвор

Флакон от стъкло тип I със запушалка от бутилова гума и алуминиева обкатка с пластмасово светлосиньо отчупващо се капаче, съдържащ 30 mg концентрат за инфузионен разтвор.

Опаковка от един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Общи предпазни мерки

Lunsumio не съдържа консерванти и е предназначен само за еднократно приложение. Трябва да се спазва правилна асептична техника по време на работа с този лекарствен продукт. Да не се разклаща.

Указания за разреждане

Преди приложение Lunsumio трябва да се разреди от медицински специалист в инфузионен сак от PVC или от полиолефин (PO) като полиетилен (PE) и полипропилен, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) инжекционен разтвор, при използване на асептична техника.

Използвайте стерилна игла и спринцовка за приготвяне на Lunsumio. Изхвърлете неизползаното количество.

По време на интравенозно приложение трябва да се използва отделна инфузионна система.

Да не се употребява вграден филтър за прилагане на Lunsumio.

За прилагане на Lunsumio може да се използва капкова камера с филтър.

Подготовка за инфузия

1. Изтеглете от инфузионния сак и изхвърлете обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) инжекционен разтвор, равен на обема на Lunsumio, необходим за дозата на пациента според Таблица 7 по-долу.
2. Изтеглете необходимия обем Lunsumio от флакона при използване на стерилна спринцовка и разрежете в инфузионния сак. Изхвърлете неизползаното количество, останало във флакона.

Таблица 7: Разреждане на Lunsumio

Ден на лечение		Доза Lunsumio	Обем на Lunsumio в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 4,5 mg/ml (0,45%) инжекционен разтвор	Обем на инфузионния сак
Цикъл 1	Ден 1	1 mg	1 ml	50 ml или 100 ml
	Ден 8	2 mg	2 ml	50 ml или 100 ml
	Ден 15	60 mg	60 ml	100 ml или 250 ml
Цикъл 2	Ден 1	60 mg	60 ml	100 ml или 250 ml
Цикъл 3 и последващи	Ден 1	30 mg	30 ml	100 ml или 250 ml

3. Внимателно размесете, като обръщате бавно инфузионния сак. Не разклащайте.
4. Прегледайте инфузионния сак за видими частици и го изхвърлете при наличието им.
5. Сложете отлепващия се етикет от приложената листовка на инфузионния сак.

За условията на съхранение на инфузионните сакове вижте точка 6.3.

Изхвърляне

Изхвърлянето на лекарствени продукти в околната среда трябва да се сведе до минимум. Лекарствените продукти не трябва да се изхвърлят в канализацията, а изхвърлянето с домашните отпадъци трябва да се избягва.

Следните правила относно употребата и изхвърлянето на спринцовки и други медицински остри предмети трябва стриктно да се спазват:

- Иглите и спринцовките не трябва никога да се използват повторно.
- Сложете всички използвани игли и спринцовки в контейнер за остри предмети (непробиваем контейнер за еднократна употреба).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 3 юни 2022 г.
Дата на последно подновяване: 19 април 2024г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в чл. 9 от Регламент (ЕО) No 507/2006. В съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПУР трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която Lunsumio е на пазара, всички пациенти/обгрижващи ги лица, които се очаква да използват Lunsumio, ще имат достъп/ще са снабдени с Карта на пациента, която ще информира и разяснява на пациентите рисковете от синдром на освобождаване на цитокини (CRS) и синдром на невротоксичност, свързана с имунни ефекторни клетки (ICANS). Картата на пациента включва също и предупреждение към медицинските специалисти, които лекуват пациента, че пациентът получава Lunsumio.

Картата на пациента трябва да съдържа следните основни послания:

- Описание на ключови признаци и симптоми на CRS
- Описание на ключови признаци и симптоми на ICANS
- Описание кога да бъде потърсен незабавно медицински специалист или спешна медицинска помощ, ако се появят признаци и симптоми на CRS или ICANS
- Данни за контакт на предписващия лекар

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а(4) от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПУР трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
С цел да предостави допълнителни доказателства за ефикасност и безопасност на мозунетузумаб при фоликуларен лимфом, ПУР ще предостави резултатите от Проучване GO42909 – открито, рандомизирано, многоцентрово изпитване за оценка на мозунетузумаб в комбинация с леналидомид в сравнение с ритуксимаб в комбинация с леналидомид при пациенти с фоликуларен лимфом след поне една линия на системна терапия.	Трето тримесечие на 2026 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lunsumio 1 mg концентрат за инфузионен разтвор
мозунетузумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 1 mg мозунетузумаб с концентрация 1 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-хистидин, L-метионин, оцетна киселина, захароза, полисорбат 20, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

1 mg/1 ml

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократно приложение

Преди употреба прочетете листовката

За интравенозно приложение след разреждане

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща флаконът

Не използвайте вграден филтър

От вътрешната страна на външната картонена кутия



Не използвайте вграден филтър

Сложете отлепващ се етикет от приложената листовка на инфузионния сак

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

Съхранявайте флакона във външната опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1649/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН 2 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Lunsumio 1 mg стерилен концентрат
мозунегузмаб

i.v. приложение след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 mg/1 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lunsumio 30 mg концентрат за инфузионен разтвор
мозунетузумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 30 mg мозунетузумаб с концентрация 1 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-хистидин, L-метионин, оцетна киселина, захароза, полисорбат 20, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
30 mg/30 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократно приложение
Преди употреба прочетете листовката
За интравенозно приложение след разреждане

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща флаконът
Не използвайте вграден филтър

От вътрешната страна на външната картонена кутия



Не използвайте вграден филтър
Сложете отлепващ се етикет от приложената листовка на инфузионния сак

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

Съхранявайте флакона във външната опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1649/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН 50 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Lunsumio 30 mg концентрат за инфузионен разтвор
мозунегузмаб

За интравенозно приложение след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

30 mg/30 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Lunsumio 1 mg концентрат за инфузионен разтвор Lunsumio 30 mg концентрат за инфузионен разтвор мозунетузумаб (mosunetuzumab)

▼ Това лекарство подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Lunsumio и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Lunsumio
3. Как се прилага Lunsumio
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Lunsumio
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Lunsumio и за какво се използва

Lunsumio съдържа активното вещество мозунетузумаб, което е вид антитяло. Това е лекарство против рак. То се използва за лечение на възрастни, които имат рак на кръвта, наречен фоликуларен лимфом (ФЛ).

При ФЛ един вид бели кръвни клетки, наречени В-клетки, се превръщат в ракови. Промenenите В-клетки не функционират правилно и растат твърде бързо, като пречат на нормалните В-клетки в костния мозък и лимфните възли да Ви предпазват от инфекции.

Lunsumio се прилага на пациенти, които са опитали поне две предходни лечения за ФЛ, когато рактът не се е повлиял от тях или се е появил отново.

Как действа Lunsumio

Активното вещество в Lunsumio, мозунетузумаб, е моноклонално антитяло – вид белтък, който се прикрепя към определени мишени в организма. В този случай, мозунетузумаб се прикрепя към мишена, която се намира в В-клетките, включително раковите В-клетки, както и към друга мишена, която се намира в Т-клетките, които са различен вид бели кръвни клетки. Т-клетките са друга част от защитната система на организма, която може да разрушава клетки „нашественици“. Като се прикрепя към двата вида клетки като мост, Lunsumio стимулира Т-клетките да разрушават раковите В-клетки. Този процес контролира ФЛ и предотвратява разпространението му.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Lunsumio

Не трябва да Ви се прилага Lunsumio

- ако сте алергични към мозунетузумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Lunsumio.

Предупреждения и предпазни мерки

Ако някое от изброените се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Lunsumio:

- ако някога сте имали проблеми със сърцето, белите дробове или бъбреците
- имате инфекция или в миналото сте имали инфекция, която е продължила дълго време или се появява повторно
- трябва да Ви се постави ваксина или знаете, че може да се наложи да Ви се постави в близко бъдеще.

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи това лекарство.

Кажете веднага на Вашия лекар, ако получите симптоми на която и да е от нежеланите реакции, изброени по-долу, по време на или след лечение с Lunsumio. Симптомите на всяка от тези нежелани реакции са посочени в точка 4.

- **Синдром на освобождаване на цитокини (CRS)** – състояние, свързано с лекарства, които стимулират Т-клетките.
 - Преди всяка инфузия може да Ви се дадат лекарства, които помагат за намаляване на възможните нежелани реакции на синдрома на освобождаване на цитокини.
 - Хемофагоцитната лимфохистиоцитоза е състояние, при което имунната система произвежда твърде много клетки, борещи се с инфекцията, наречени хистиоцити и лимфоцити. Признаците и симптомите може да се припокриват с CRS, Вашият лекар ще провери за това състояние, ако при Вас CRS не се повлиява от лечението или продължава по-дълго от очакваното.
- **Синдром на невротоксичност, свързана с имунни ефекторни клетки (ICANS)** - състояние, свързано с ефекти върху нервната система. Симптомите включват чувство на обърканост, проблеми с паметта, говора или преценката, дезориентация и объркване, често придружени от халюцинации (виждане, чуване или усещане на неща, които не съществуват) и неспособност за концентрация.
- **Синдром на туморен разпад** – някои хора може да получат необичайни нива на някои соли в кръвта, причинени от бързия разпад на ракови клетки по време на лечение.
 - Вашият лекар или медицинска сестра ще направи кръвни изследвания за проверка за това състояние. Преди всяка инфузия може да Ви се дадат средства за хидратация и лекарства, които могат да помогнат за намаляване на високите нива на пикочна киселина. Те могат да спомогнат за ограничаване на възможните нежелани реакции на синдрома на туморен разпад.
- **Активиране на тумора** – докато се разрушава, ракът може да изглежда, че се влошава – това се нарича „реакция на активиране на тумора“.
- **Инфекции** – може да получите признаци на инфекция, които може да се различават в зависимост от това къде в тялото е инфекцията.

Деца и юноши

Това лекарство не трябва да се използва при деца или юноши на възраст под 18 години. Това е така, защото няма информация относно употребата в тази възрастова група.

Други лекарства и Lunsumio

Кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства, получени без рецепта, и билкови лекарства.

Бременност и кърмене

Важно е да кажете на Вашия лекар преди и по време на лечение, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Това е така, защото Lunsumio може да засегне нероденото Ви бебе.

- Не използвайте Lunsumio по време на бременност, освен ако след разговор с Вашия лекар не постигнете съгласие, че ползите от лечението надминават какъвто и да е риск за нероденото бебе.

Контрацепция

Жени, които могат да забременеят, трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение и в продължение на 3 месеца след последната доза Lunsumio.

- Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра относно подходящите методи на контрацепция.

Кърмене

Не трябва да кърмите по време на и в продължение на най-малко 3 месеца след последното Ви лечение. Това е така, защото не е известно дали Lunsumio преминава в кърмата и впоследствие може да повлияе на бебето.

Шофиране и работа с машини

Lunsumio повлиява в голяма степен способността за шофиране, каране на велосипед или работа с инструменти или с машини. Поради възможните симптоми на ICANS, трябва да внимавате, докато шофирате, карате велосипед или използвате тежки или потенциално опасни машини. Ако в момента имате такива симптоми, избягвайте тези дейности и се свържете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. Вижте точка 4 за повече информация относно нежеланите реакции.

3. Как се прилага Lunsumio

Lunsumio се прилага под наблюдението на лекар с опит в приложението на такива лекарства. Следвайте схемата на лечение точно както Вашият лекар Ви е казал. Попитайте Вашия лекар, ако не сте сигурни.

Как се прилага Lunsumio

Той се прилага във вена като капково вливане (инфузия).

- Прилага се в продължение на 4 часа по време на първия цикъл. Всеки цикъл се състои от 21 дни и по време на първия цикъл 4-часовата инфузия се прилага на ден 1, ден 8 и ден 15.

- Ако нежеланите реакции не са твърде тежки, дозата може да се приложи в продължение на 2 часа през следващите цикли.

Лекарства, прилагани преди лечение с Lunsumio

Може да Ви се приложат други лекарства 30 до 60 минути преди да Ви се приложи Lunsumio. Това помага за предотвратяване на реакции, свързани с инфузията, и повишена температура. Тези други лекарства може да включват:

- кортикостероиди – като дексаметазон или метилпреднизолон
- парацетамол
- антихистамин – като дифенхидрамин

Какво количество Lunsumio се прилага

Lunsumio обикновено се прилага в цикли от 21 дни. Препоръчителната продължителност на лечение е поне 8 цикъла на лечение. Въпреки това, в зависимост от нежеланите реакции и отговора на заболяването към лечението, може да Ви се приложат до 17 цикъла.

В Цикъл 1 ще Ви бъдат приложени 3 дози Lunsumio за 21 дни:

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

В Цикъл 2 ще Ви бъде приложена само една доза:

- Ден 1: 60 mg

В Цикли 3 до 17 ще Ви бъде приложена само една доза:

- Ден 1: 30 mg

Ако сте пропуснали доза Lunsumio

Ако пропуснете насрочен час, веднага си насрочете друг. За да бъде лечението безопасно и напълно ефективно, много е важно да не пропускате доза.

Ако сте спрели приема на Lunsumio

Не спирайте лечението с Lunsumio, освен ако не сте обсъдили това с Вашия лекар. Това е така, защото спирането на лечението може да влоши състоянието Ви.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозна нежелани реакции

Кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някои от следните симптоми на сериозни нежелани реакции. Може да получите само един или няколко от тези симптоми.

Синдром на освобождаване на цитокини

Симптомите може да включват:

- повишена температура (38°C или по-висока)
- студени тръпки или втрисане
- студена или бледа влажна кожа
- затруднено дишане
- усещане за замаяност или световъртеж
- ускорена или неритмична сърдечна дейност
- обърканост
- усещане за силна умора или слабост
- припадане
- замъглено зрение
- главоболие.

Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза

Симптомите могат да включват:

- треска
- уголемен черен дроб и/или далак
- кожен обрив
- уголемяване на лимфните възли
- лесно образуване на синини
- нарушения на бъбреците
- проблеми с дишането
- проблеми със сърцето

Синдром на туморен разпад

Симптомите може да включват:

- повишена температура
- студени тръпки
- гадене и повръщане
- обърканост
- задух
- припадъци (гърчове)
- неритмична сърдечна дейност
- тъмна или мътна урина
- необичайна умора
- мускулна или ставна болка.

Доказвани чрез кръвни изследвания

- повишение на калия, фосфатите или пикочната киселина, което може да причини проблеми с бъбреците (част от синдрома на туморен разпад)

Активиране на тумора

Симптомите може да включват:

- болезнени подути лимфни възли
- гръдна болка
- кашлица или затруднено дишане
- болка на мястото на тумора.

Инфекции

Симптомите може да включват:

- повишена температура
- кашлица
- гръдна болка
- умора
- задух
- болезнен обрив
- болки в гърлото
- пареща болка при уриниране
- усещане за слабост или общо неразположение.

Синдром на невротоксичност, свързана с имунни ефекторни клетки (ICANS)

Симптомите могат да се появят дни или седмици след като сте получили инфузията и може първоначално да бъдат едва доловими. Симптомите могат да включват:

- объркване/дезориентация
- умора
- променено психическо състояние
- влошено психично състояние
- нарушена памет

Ако имате някои от тези симптоми след лечение с Lunsumio, кажете веднага на Вашия лекар. Може да се нуждаете от медицинско лечение.

Други нежелани реакции

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- обрив
- сърбеж на кожата
- сухота на кожата
- диария
- главоболие
- повишена температура
- студени тръпки
- синдром на освобождаване на цитокини

Доказвани чрез кръвни изследвания

- ниски нива на някои бели кръвни клетки (неутропения)
- нисък брой червени кръвни клетки, което може да предизвика умора и задух
- нисък брой тромбоцити, което може да увеличи вероятността от насиняване или кървене (тромбоцитопения)
- ниско ниво на фосфати, калий или магнезий
- високо ниво на аланин аминотрансфераза в кръвта

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- инфекция на белите дробове
- инфекция на горните дихателните пътища (инфекция на носа, гърлото, синусите)
- инфекция на пикочните пътища
- повишена температура поради ниски нива на неутрофилите (вид бели кръвни клетки)
- активиране на тумора
- сериозна имунна реакция, засягаща нервната система (синдром на невротоксичност, свързана с имунни ефекторни клетки)

Доказвани чрез кръвни изследвания

- повишени нива на чернодробните ензими, което може да е признак на проблеми с черния дроб

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- бърз разпад на туморни клетки, водещ до химически промени в кръвта и увреждане на органи, включително бъбреците, сърцето и черния дроб (синдром на туморен разпад)
- състояние, при което имунната система произвежда твърде много клетки, борещи се с инфекцията, наречени хистиоцити и лимфоцити (хемофагоцитна лимфохистиоцитоза).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V***. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Lunsumio

Lunsumio ще се съхранява от медицинските специалисти в болницата или клиниката.

Подробностите за съхранението, които трябва да се имат предвид са следните:

- Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).
- Да не се замразява.
- Разределеният разтвор не трябва да се съхранява повече от 24 часа на 2°C – 8°C и 24 часа на стайна температура (9°C – 30°C).
- Съхранявайте във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Медицинският специалист ще изхвърли по подходящ начин вече ненужните лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Lunsumio

- Активното вещество е мозунетузумаб.
- Lunsumio 1 mg: Всеки флакон съдържа 1 милиграм (mg) мозунетузумаб в 1 ml с концентрация 1 mg/ml.
- Lunsumio 30 mg: Всеки флакон съдържа 30 милиграма (mg) мозунетузумаб в 30 ml с концентрация 1 mg/ml.
- Другите съставки са: L-хистидин, L-метионин, оцетна киселина, захароза, полисорбат 20 (E432), вода за инжекции.

Как изглежда Lunsumio и какво съдържа опаковката

Lunsumio е концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат). Той е бистра, безцветна течност в стъклен флакон.

Всяка опаковка Lunsumio съдържа един флакон.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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 - 23 446 800

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 Icerpharma 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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu/>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Трябва да се имат предвид процедури за правилна работа и изхвърляне на противоракови лекарствени продукти.

Указания за разреждане

1. Изтеглете от инфузионния сак и изхвърлете обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) инжекционен разтвор, равен на обема на Lunsumio, необходим за дозата на пациента според таблицата по-долу.
2. Изтеглете необходимия обем Lunsumio от флакона при използване на стерилна спринцовка и разрежете в инфузионния сак. Изхвърлете неизползваното количество, останало във флакона.

Таблица 1: Разреждане на Lunsumio

Ден на лечение		Доза Lunsumio	Обем на Lunsumio в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 4,5 mg/ml (0,45%) инжекционен разтвор	Обем на инфузионния сак
Цикъл 1	Ден 1	1 mg	1 ml	50 ml или 100 ml
	Ден 8	2 mg	2 ml	50 ml или 100 ml
	Ден 15	60 mg	60 ml	100 ml или 250 ml
Цикъл 2	Ден 1	60 mg	60 ml	100 ml или 250 ml
Цикъл 3 и последващи	Ден 1	30 mg	30 ml	100 ml или 250 ml

3. Внимателно размесете, като обръщате бавно инфузионния сак. Не разклащайте.
4. Прегледайте инфузионния сак за видими частици и го изхвърлете при наличието им.
5. Сложете отлепващия се етикет от приложената листовка на инфузионния сак.

Разреден разтвор

Продуктът трябва да се употреби незабавно. Ако не се употреби незабавно, времето и условията за съхранение в периода на използване са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Отлепващ се етикет



Отлепете и поставете този етикет на инфузионния сак