

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lunsumio 1 mg koncentrát pro infuzní roztok

Lunsumio 30 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Lunsumio 1 mg koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 mg mosunetuzumabu v 1 ml v koncentraci 1 mg/ml.

Lunsumio 30 mg koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 30 mg mosunetuzumabu ve 30 ml v koncentraci 1 mg/ml.

Mosunetuzumab je standardní, humanizovaná protilátka izotyp G1 imunoglobulinu (Ig) působící na antigeny CD20/CD3, která je vyráběná technologií rekombinantní DNA v buňkách vaječníků čínského křečírka (CHO).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirá, bezbarvá tekutina s pH 5,8 a osmolalitou 240 – 356 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Lunsumio v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním folikulárním lymfomem (FL) po nejméně dvou předchozích systémových terapiích.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Lunsumio lze podávat pouze pod dohledem lékaře s kvalifikací v používání protinádorových terapií a v prostředí s odpovídající lékařskou podporou k řešení závažných reakcí, jako jsou syndrom z uvolnění cytokinů (CRS) a syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS) (viz níže a bod 4.4).

Dávkování

Profylaxe a premedikace

Přípravek Lunsumio je třeba podávat dostatečně hydratovaným pacientům.

Podrobnosti o doporučené premedikaci kvůli CRS a infuzním reakcím uvádí tabulka 1.

Tabulka 1 Premedikace, kterou je třeba podat pacientům před infuzí přípravku Lunsumio

Pacienti vyžadující premedikaci	Premedikace	Podání
Cyklus 1 a 2: všichni pacienti Cyklus 3 a dále: pacienti, u kterých předchozí dávka vyvolala CRS jakéhokoliv stupně	Intravenózní kortikosteroidy: dexamethason 20 mg nebo methylprednisolon 80 mg	Podání dokončete nejméně 1 hodinu před infuzí přípravku Lunsumio
	Antihistaminika: hydrochlorid difenhydraminu 50 – 100 mg nebo ekvivalentní perorální či intravenózní antihistaminikum	Podejte nejméně 30 minut před infuzí přípravku Lunsumio
	Antipyretika: paracetamol 500 – 1 000 mg	

Doporučenou dávku přípravku Lunsumio pro každý 21-denní cyklus uvádí tabulka 2.

Tabulka 2 Dávka přípravku Lunsumio pro pacienty s relabujícím nebo refrakterním folikulárním lymfomem

Den léčby		Dávka přípravku Lunsumio	Rychlost infuze
Cyklus 1	den 1	1 mg	Infuze přípravku Lunsumio v cyklu 1 je třeba podávat po dobu nejméně 4 hodin
	den 8	2 mg	
	den 15	60 mg	
Cyklus 2	den 1	60 mg	Při dobré snášenlivosti infuzí v cyklu 1 lze následující infuze přípravku Lunsumio podávat po dobu 2 hodin
Cyklus 3 a dále	den 1	30 mg	

Délka léčby

Přípravek Lunsumio je třeba podávat v 8 cyklech, pokud u pacienta nedojde k nepříjemné toxicitě nebo progresi onemocnění.

U pacientů s úplnou odpovědí není třeba pokračovat v další léčbě po 8 cyklech. U pacientů s částečnou odpovědí nebo stabilním onemocněním po 8 cyklech léčby přípravkem Lunsumio je třeba v léčbě pokračovat dalších 9 cyklů (celkem 17 cyklů), pokud u pacienta nedojde k nepříjemné toxicitě nebo progresi onemocnění.

Opožděné nebo vynechané dávky

Při opoždění jakékoliv dávky v cyklu 1 o > 7 dnů je třeba zopakovat předchozí tolerovanou dávku, a teprve pak pokračovat podle plánu léčby.

Při vynechání dávky mezi cyklem 1 a 2, které má za následek interval bez léčby ≥ 6 týdnů, je třeba přípravek Lunsumio podat v dávce 1 mg ve dnu 1, 2 mg ve dnu 8, a teprve pak pokračovat dávkou 60 mg ve dnu 15 podle plánu léčby pro cyklus 2.

Při vynechání dávky mezi jakýmkoliv cykly od cyklu 3 dále, které má za následek interval bez léčby ≥ 6 týdnů, je třeba přípravek Lunsumio podat v dávce 1 mg ve dnu 1, 2 mg ve dnu 8, a teprve pak pokračovat dávkou 30 mg ve dnu 15 podle plánu léčby.

Úprava dávkování

U pacientů s reakcemi stupně 3 nebo 4 (např. závažná infekce, znovuvzplanutí nádorového onemocnění, syndrom nádorového rozpadu) je třeba léčbu dočasně přerušit, dokud příznaky nevymizí (viz bod 4.4).

Syndrom z uvolnění cytokinů

CRS je třeba určit na základě klinického obrazu (viz bod 4.4). U pacientů je třeba vyšetřit jiné možné příčiny horečky, hypoxie a hypotenze, např. infekce/sepse, a zahájit odpovídající léčbu. Infuzní reakce mohou mít klinicky stejné projevy jako CRS. Při podezření na CRS nebo infuzní reakci je třeba zahájit léčbu podle doporučení v tabulce 3.

Tabulka 3 Stupeň závažnosti¹ a léčba CRS

Stupeň závažnosti CRS	Léčba CRS²	Další plánovaná infuze přípravku Lunsumio
Stupeň 1 Horečka $\geq 38\text{ °C}$	Při výskytu CRS během infuze: - je třeba infuzi přerušit a zahájit léčbu příznaků - po vymizení příznaků je třeba v infuzi pokračovat se stejnou rychlostí - pokud se po znovuzahájení infuze znovu objeví příznaky, je třeba infuzi ukončit Při výskytu CRS po infuzi: - je třeba zahájit léčbu příznaků Pokud CRS trvá > 48 hodin po zahájení léčby příznaků: - je třeba zvážit podání dexamethasonu³ a/nebo tocilizumabu^{4,5}	Příznaky musí ustoupit nejméně 72 hodin před další infuzí. Pacienta je třeba častěji sledovat.
Stupeň 2 Horečka $\geq 38\text{ °C}$ a/nebo hypotenze nevyžadující podání vazopresorů a/nebo hypoxie vyžadující nízkoprůtokový kyslík ⁶ aplikovaný nosní kanylou nebo metodou „blow-by“	Při výskytu CRS během infuze: - je třeba infuzi přerušit a zahájit léčbu příznaků - po vymizení příznaků je třeba v infuzi pokračovat s 50% rychlostí - pokud se po znovuzahájení infuze znovu objeví příznaky, je třeba infuzi ukončit Při výskytu CRS po infuzi: - je třeba zahájit léčbu příznaků Nedojde-li po léčbě příznaků ke zlepšení: - je třeba zvážit podání dexamethasonu³ a/nebo tocilizumabu^{4,5}	Příznaky musí ustoupit nejméně 72 hodin před další infuzí. Je třeba vhodným způsobem maximalizovat premedikaci.⁷ Je třeba zvážit podání další infuze s 50% rychlostí a častěji sledovat pacienta.

Stupeň 3 Horečka $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ a/nebo hypotenze vyžadující podání vazopresoru (s vasopresinem nebo bez vasopresinu) a/nebo hypoxie vyžadující vysokoprůtokový kyslík⁸ aplikovaný nosní kanylou, kyslíkovou maskou, maskou bez rebreatheru (NRB) nebo kyslíkovou maskou s Venturiho tryskou (venti maska)	Při výskytu CRS během infuze: • je třeba infuzi ukončit • je třeba zahájit léčbu příznaků • je třeba podat dexamethason³ a tocilizumab^{4,5} Při výskytu CRS po infuzi: • je třeba zahájit léčbu příznaků • je třeba podat dexamethason³ a tocilizumab^{4,5} Při CRS refrakterním vůči dexamethasonu a tocilizumabu: • je třeba intravenózně podat alternativní imunosupresiva⁹ a methylprednisolon 1 000 mg/den do klinického zlepšení	Příznaky musí ustoupit nejméně 72 hodin před další infuzí. Při další infuzi je třeba pacienta hospitalizovat Je třeba vhodným způsobem maximalizovat premedikaci.⁷ Další infuzi je třeba podávat s 50% rychlostí.
Stupeň 4 Horečka $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ a/nebo hypotenze vyžadující více vazopresorů (bez vasopresinu) a/nebo hypoxie vyžadující přetlakovou plicní ventilaci (např. CPAP, BiPAP, intubace a mechanická ventilace)	Při výskytu CRS během infuze nebo po infuzi: • léčbu přípravkem Lunsumio je třeba trvale ukončit • je třeba zahájit léčbu příznaků • je třeba podat dexamethason³ a tocilizumab^{4,5} Při CRS refrakterním vůči dexamethasonu a tocilizumabu: • je třeba intravenózně podat alternativní imunosupresiva⁹ a methylprednisolon 1 000 mg/den do klinického zlepšení	

¹ ASTCT - American Society for Transplant and Cellular Therapy. Premedikace může horečku maskovat; odpovídá-li proto klinický obraz obrazu CRS, postupujte podle těchto pokynů k léčbě.

² Při CRS refrakterním vůči léčbě zvažte jiné příčiny včetně hemofagocytující lymfocytózy.

³ Dexamethason je třeba podávat intravenózně v dávce 10 mg každých 6 hodin (nebo ekvivalentně) do klinického zlepšení.

⁴ Ve studii GO29781 byl tocilizumab podáván intravenózně v dávce 8 mg/kg (nepřekračovat 800 mg na infuzi), jak bylo třeba k léčbě CRS.

⁵ Pokud po první dávce nedojde ke klinickému zlepšení známek a příznaků CRS, lze podat druhou dávku intravenózního tocilizumabu 8 mg/kg, a to nejdříve s odstupem 8 hodin (maximálně 2 dávky na příhodu). Celkové množství tocilizumabu podané během každých 6 týdnů léčby přípravkem Lunsumio nemá překročit 3 dávky.

⁶ Nízkoprůtokový kyslík je definován jako kyslík aplikovaný rychlostí $< 6\text{ l/min}$.

⁷ Podrobnosti viz tabulka 1.

⁸ Vysokoprůtokový kyslík je definován jako kyslík aplikovaný rychlostí $\geq 6\text{ l/min}$.

⁹ Riegler L. et al. (2019).

Stupeň závažnosti a léčba syndromu neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS)

ICANS je třeba určit na základě klinického obrazu (viz bod 4.4). Vylučte jiné příčiny neurologických příznaků. Při podezření na ICANS je třeba zahájit léčbu podle doporučení v tabulce 4.

Tabulka 4 Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS)

Stupeň^a	Opatření
Stupeň 1 Skóre ICE ^b 7 – 9 • nebo snížená úroveň vědomí, ale pacient se spontánně probouzí	Přerušete léčbu přípravkem Lunsumio a sledujte příznaky neurologické toxicity, dokud ICANS neodezní.^{c,d} Poskytněte podpůrnou terapii a zvažte neurologickou konzultaci a zhodnocení. Zvažte jednorázově dexamethason v dávce 10 mg, pokud pacient neužívá jiné kortikosteroidy. K profylaxi epileptických záchvatů zvažte nesedativní antiepileptika (např. levetiracetam).
Stupeň 2 Skóre ICE ^b 3 – 6 • nebo snížená úroveň vědomí, ale pacient se probouzí po oslovení	Přerušete léčbu přípravkem Lunsumio a sledujte příznaky neurologické toxicity, dokud ICANS neodezní.^{c,d} Poskytněte podpůrnou terapii a zvažte neurologickou konzultaci a zhodnocení. Podávejte intravenózně dexamethason v dávce 10 mg každých 6 hodin, pokud pacient neužívá jiné kortikosteroidy, do zmírnění na stupeň 1, pak postupně vysad'te. K profylaxi epileptických záchvatů zvažte nesedativní antiepileptika (např. levetiracetam).
Stupeň 3 Skóre ICE ^b 0 – 2 • nebo snížená úroveň vědomí, ale pacient se probouzí na dotykový podnět, • nebo jakýkoliv záchvatovitý stav, který rychle odezní, nebo fokální/lokální edém při neurozobrazovacím vyšetření	Přerušete léčbu přípravkem Lunsumio a sledujte příznaky neurologické toxicity, dokud ICANS neodezní.^{d,e} Poskytněte podpůrnou terapii, která může zahrnovat intenzivní péči, a zvažte neurologickou konzultaci a zhodnocení. Podávejte intravenózně dexamethason v dávce 10 mg každých 6 hodin, pokud pacient neužívá jiné kortikosteroidy, do zmírnění na stupeň 1, pak postupně vysad'te. K profylaxi epileptických záchvatů zvažte nesedativní antiepileptika až do odeznění ICANS. Podle potřeby použijte k léčbě záchvatů antiepileptika. Při rekurentním ICANS stupně 3 zvažte trvalé ukončení léčby přípravkem Lunsumio.
Stupeň 4 Skóre ICE ^b 0 • nebo pacienta nelze probudit nebo k probuzení potřebuje silné nebo opakované dotykové podněty	Trvale ukončete léčbu přípravkem Lunsumio. Poskytněte podpůrnou terapii, která může zahrnovat intenzivní péči, a zvažte neurologickou konzultaci a zhodnocení. Podávejte intravenózně dexamethason v dávce 10 mg každých 6 hodin, pokud pacient neužívá jiné kortikosteroidy, do zmírnění na stupeň 1, pak postupně vysad'te.

Stupeň ^a	Opatření
• nebo život ohrožující dlouhotrvající (> 5 minut) záchvatovitý stav • nebo opakované záchvatovité stavy bez normalizace • nebo hluboká fokální motorická slabost • nebo difúzní otok mozku při neurozobrazovacím vyšetření	Alternativně zvažte podání intravenózního methylprednisolonu v dávce 1 000 mg denně po dobu 3 dnů do zlepšení příznaků, pak pokračujte výše uvedenou léčbou. K profylaxi epileptických záchvatů zvažte nesedativní antiepileptika až do odeznění ICANS. Podle potřeby použijte k léčbě záchvatů antiepileptika.

^a Stupně závažnosti podle konsenzu American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT).

^b Hodnocení encefalopatie související s imunitními efektorovými buňkami (ICE), pokud lze pacienta probudit a lze u něj provést, vyhodnoťte:

Orientovanost (orientovanost ohledně roku, měsíce, města, nemocnice = 4 body);

Pojmenovávání (pojmenujte 3 předměty, např. ukažte hodiny, pero, knoflík = 3 body);

Plnění pokynů (např. „Ukažte mi 2 prsty“ nebo „Zavřete oči a vyplázněte jazyk“ = 1 bod);

Psaní (schopnost napsat standardní větu = 1 bod) a pozornost (odečítejte pozpátku po desíti ze 100 = 1 bod).

Pokud pacienta nelze probudit a nelze u něj provést hodnocení ICE (ICANS stupně 4) = 0 bodů.

^c Před rozhodnutím o přerušení léčby přípravkem Lunsumio zvažte typ neurologické toxicity.

^d Viz bod *Opožděné nebo vynechané dávky* s pokyny k znovuzahájení léčby přípravkem Lunsumio po opoždění dávky.

^e Před znovuzahájením léčby přípravkem Lunsumio vyhodnoťte poměr přínosů a rizik.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U pacientů ve věku ≥ 65 let se nevyžaduje žádná úprava dávkování přípravku Lunsumio (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné studie přípravku Lunsumio u pacientů s těžkou poruchou funkcí ledvin. Na základě farmakokinetiky není úprava dávkování u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkcí ledvin považována za nutnou (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny žádné studie přípravku Lunsumio u pacientů s poruchou funkce jater. Na základě farmakokinetiky není úprava dávkování považována za nutnou (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Lunsumio u dětí ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny.

Způsob podání

Přípravek Lunsumio je určen pouze k intravenóznímu podání.

Nařazení přípravku Lunsumio musí být provedeno asepticky pod dohledem zdravotnického pracovníka. Přípravek má být podán intravenózní infuzí samostatnou infuzní linkou. Při podání přípravku Lunsumio nepoužívejte in-line filtr. K podání přípravku Lunsumio lze použít filtry ke kapkové komůrce.

V prvním cyklu je třeba přípravek Lunsumio podávat intravenózní infuzí po dobu nejméně 4 hodin. Jsou-li infuze v prvním cyklu dobře snášeny, lze infuze v následujících cyklech podávat po dobu 2 hodin.

Přípravek Lunsumio nelze podávat intravenózní rychlou (push) ani bolusovou injekcí.

Návod k nařazení tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)

U pacientů léčených přípravkem Lunsumio se vyskytl CRS, včetně život ohrožujících reakcí, (viz bod 4.8). Známky a příznaky zahrnovaly pyrexii, zimnici, hypotenzi, tachykardii, hypoxii a bolest hlavy. Infuzní reakce mohou mít klinicky stejné projevy jako CRS. K výskytu CRS docházelo převážně v cyklu 1, a to zejména v souvislosti s dávkami podanými ve dnu 1 a 15.

Pacienty je třeba nejméně do konce cyklu 2 premedikovat kortikosteroidy, antipyretiky a antihistaminiky. Před podáním přípravku Lunsumio je třeba pacientům zajistit dostatečnou hydrataci. U pacientů je třeba sledovat výskyt známek nebo příznaků CRS. Pacienty je třeba poučit, aby okamžitě vyhledali lékaře, pokud se u nich kdykoliv vyskytnou známky nebo příznaky CRS. Lékaři mají podle indikace zahájit léčbu podpurnou péčí, tocilizumabem a/nebo kortikosteroidy (viz bod 4.2).

Hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH), včetně fatálních případů, byla hlášena u pacientů léčených přípravkem Lunsumio. HLH je život ohrožující syndrom vyznačující se horečkou, hepatomegalií a cytopeniemi. HLH se má zvážit v případě výskytu CRS, který je atypický nebo prodloužený. U pacientů je třeba sledovat výskyt klinických známek a příznaků HLH (viz bod 4.2). Při podezření na HLH, podávání přípravku Lunsumio musí být přerušeno a musí být zahájena léčba HLH.

Závažné infekce

U pacientů léčených přípravkem Lunsumio se vyskytly závažné infekce, jako je pneumonie, bakteremie a sepsa nebo septický šok, z nichž některé ohrožovaly život pacienta nebo byly fatální (viz bod 4.8). Po podání infuze přípravku Lunsumio byla u pacientů zjištěna febrilní neutropenie.

Při aktivních infekcích nemá být přípravek Lunsumio podáván. Podání přípravku Lunsumio pacientům s anamnézou rekurentních nebo chronických infekcí (např. chronické aktivní onemocnění způsobené virem Epstein a Barrové) se základními onemocněními, které je mohou predisponovat k infekcím, nebo po předchozí významné léčbě imunosupresivy je třeba opatrně zvažovat. Pacientům je třeba

podat vhodné profylaktické antibakteriální, antivirové a/nebo antifungicidní léčivé přípravky. Před podáním a po podání přípravku Lunsumio je třeba u pacientů sledovat známky a příznaky infekce a zahájit odpovídající léčbu. V případě febrilní neutropenie je třeba u pacientů zhodnotit přítomnost infekce a zahájit léčbu antibiotiky, podáváním tekutin a jinou podpůrnou péčí podle místních doporučení.

Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS)

U pacientů užívajících přípravek Lunsumio se vyskytl ICANS včetně závažných a život ohrožujících reakcí. ICANS se může vyskytnout souběžně s CRS, po vyléčení CRS nebo v nepřítomnosti CRS. Ke známkám ICANS hlášených v klinických studiích patřily zmatenost, letargie, encefalopatie, snížená úroveň vědomí a porucha paměti. Většina případů se vyskytla během cyklu 1.

Po podání přípravku Lunsumio je u pacientů třeba sledovat možný výskyt známek a příznaků ICANS. Pacienti musí být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékaře, pokud se u nich kdykoli vyskytnou známky nebo příznaky (viz níže Karta pacienta).

Pacienty je třeba poučit, aby dávali pozor při řízení vozidel, jízdě na kole nebo obsluze těžkých nebo potenciálně nebezpečných strojů (nebo aby tyto činnosti při příznacích syndromu neprováděli) (viz bod 4.7).

Při prvních známkách nebo příznacích ICANS zahajte léčbu ICANS podle doporučení v tabulce 4. Léčbu přípravkem Lunsumio je třeba přerušit nebo trvale ukončit podle doporučení.

Znovuvzplanutí nádorového onemocnění

U pacientů léčených přípravkem Lunsumio bylo hlášeno znovuvzplanutí nádorového onemocnění (viz bod 4.8). Projevy zahrnovaly nový výskyt nebo zhoršení pleurálního výpotku, lokální bolest a otok v místech lymfomových lézí a nádorový zánět. Na základě mechanismu účinku přípravku Lunsumio je pravděpodobnou příčinou znovuvzplanutí nádorového onemocnění příliv T-lymfocytů do nádorových lézí po podání přípravku Lunsumio.

Nebyly sice zjištěny žádné konkrétní rizikové faktory znovuvzplanutí nádorového onemocnění, ale pacienti s objemnými nádory v těsné blízkosti dýchacích cest a/nebo životně důležitého orgánu mají zvýšené riziko ohrožení a morbiditu způsobené sekundárním účinkem objemu při znovuvzplanutí nádorového onemocnění. U pacientů léčených přípravkem Lunsumio je třeba sledovat a hodnotit výskyt znovuvzplanutí nádorového onemocnění na kritických anatomických místech.

Syndrom nádorového rozpadu (TLS)

U pacientů léčených přípravkem Lunsumio byl hlášen TLS (viz bod 4.8). Před podáním přípravku Lunsumio je třeba pacientům zajistit dostatečnou hydrataci. Pacientům je třeba podat vhodnou profylaxi hyperurikemie (např. alopurinol, rasburikáza). U pacientů je třeba sledovat výskyt známek nebo příznaků TLS, a to zejména u pacientů s vysokou nádorovou zátěží nebo s rychle proliferujícími nádory a u pacientů s poruchou funkcí ledvin. Pacientům je třeba provádět biochemické rozborů krve a neprodleně řešit abnormality.

Imunizace

Pacienti nemají být souběžně s léčbou přípravkem Lunsumio očkováni živými a/nebo oslabenými vakcínami. Nebyly provedeny žádné studie s pacienty po nedávném očkování živými vakcínami.

Karta pacienta

Předepisující lékař musí s pacientem probrat rizika přípravku Lunsumio. Pacientovi je třeba vydat kartu pacienta a poučit ho, aby měl kartu neustále při sobě. V kartě pacienta jsou uvedeny časté známky a příznaky CRS a ICANS včetně informací o tom, kdy má pacient vyhledat lékaře.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Vzhledem k tomu, že zahájení léčby přípravkem Lunsumio vyvolává přechodné zvýšení hladin cytokinů, které může vyvolat inhibici enzymů CYP450, nelze vyloučit přechodný klinicky relevantní účinek na substráty CYP450 s úzkým terapeutickým rozmezím (např. warfarin, vorikonazol, cyklosporin apod.). Při zahájení léčby přípravkem Lunsumio u pacientů léčených substráty CYP450 s úzkým terapeutickým rozmezím je třeba zvážit terapeutické sledování. Dávku souběžně užívaného léčivého přípravku je třeba podle potřeby upravit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě nejméně 3 měsíce po poslední infuzi přípravku Lunsumio používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Lunsumio těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Lunsumio se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se mosunetuzumab/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Lunsumio přerušeno.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o lidské fertilitě. Ve 26týdenních studiích toxicity s makaky jávskými s expozicemi (AUC) podobnými expozici (AUC) u pacientů při podání doporučené dávky nebyly zjištěny žádné poruchy samčích ani samičích reprodukčních orgánů.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Lunsumio má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Vzhledem k možnosti vzniku ICANS mají pacienti užívající přípravek Lunsumio riziko snížené úrovně vědomí (viz bod 4.4). Vzhledem k možnosti objevení ICANS je pacienty třeba poučit, aby dávali pozor při řízení vozidel, jízdě na kole nebo obsluze těžkých nebo potenciálně nebezpečných strojů (nebo aby tyto činnosti při příznacích syndromu neprováděli).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky uvedené v tomto bodu byly zjištěny v pilotní klinické studii GO29781 u pacientů léčených doporučenou dávkou (n = 218). Pacienti měli folikulární lymfom (41,3 %), difúzní velkobuněčný B-lymfom/transformovaný folikulární lymfom (40,4 %), lymfom z pláštěvých buněk (11,5 %), Richterovu transformaci (6,4 %) a jiné histologie (0,5 %). Medián počtu absolvovaných cyklů léčby přípravkem Lunsumio byl 8 (rozmezí: 1 – 17), 37 % pacientů absolvovalo 8 cyklů a 15 % pacientů absolvovalo 8 až 17 cyklů.

Nejčastějšími pozorovanými nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) byl syndrom z uvolnění cytokinů, neutropenie, pyrexie, hypofosfatemie a bolest hlavy. Nejčastěji pozorované závažné nežádoucí účinky ($\geq 2\%$) zahrnovaly syndrom z uvolnění cytokinů (CRS) (21 % podle kritérií ASTCT), pyrexii (5 %) a pneumonii (3 %). Kvůli nežádoucí příhodě ukončilo léčbu přípravkem Lunsumio 9 z 218 pacientů (4,1 %). CRS byl jediným nežádoucím účinkem, který vedl k ukončení léčby u více než jednoho pacienta (2 pacienti [0,9 %]).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA a kategorií četnosti. Kategorie četnosti jsou vymezeny takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé kategorii četnosti výskytu jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 5 Nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem Lunsumio

Třídy orgánových systémů / preferovaný termín nebo nežádoucí účinek	Všechny stupně	Stupeň 3 až 4
Infekce a infestace		
Infekce horních cest dýchacích	časté	časté
Infekce močových cest	časté	časté
Pneumonie	časté	časté
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		
Znovuvzplanutí nádorového onemocnění	časté	časté
Poruchy krve a lymfatického systému		
Neutropenie ¹	velmi časté	velmi časté
Anemie	velmi časté	časté
Trombocytopenie ²	velmi časté	časté
Febrilní neutropenie	časté	časté
Hemofagocytyjící lymfohistiocytóza ⁵	méně časté	méně časté
Poruchy imunitního systému		
Syndrom z uvolnění cytokinů ³	velmi časté	časté
Poruchy metabolismu a výživy		
Hypofosfatemie	velmi časté	velmi časté
Hypokalemie	velmi časté	časté
Hypomagnezemie	velmi časté	velmi vzácné
Syndrom nádorového rozpadu	méně časté	méně časté
Poruchy nervového systému		

Třídy orgánových systémů / preferovaný termín nebo nežádoucí účinek	Všechny stupně	Stupeň 3 až 4
Bolest hlavy	velmi časté	méně časté
Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami ^{4,5}	časté	velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy		
Průjem	velmi časté	velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáň		
Vyrážka	velmi časté	méně časté
Svědění	velmi časté	velmi vzácné
Suchá pokožka	velmi časté	velmi vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Pyrexie	velmi časté	časté
Zimnice	velmi časté	méně časté
Vyšetření		
Zvýšená alaninaminotransferáza	velmi časté	časté
Zvýšená aspartátaminotransferáza	časté	časté

¹ Neutropenie zahrnuje neutropenii a snížený počet neutrofilů.

² Trombocytopenie zahrnuje trombocytopenii a snížený počet krevních destiček.

³ Podle kritérií American Society for Transplant and Cellular Therapy (ASTCT).

⁴ Ve shodě s lékařským konceptem ICANS podle American Society for Transplant and Cellular Therapy (ASTCT) a zahrnuje zmatenost, ICANS, letargii, encefalopatii, sníženou úroveň vědomí a poruchu paměti.

⁵ Četnost výskytu stanovena výpočtem na základě dodatečných klinických studií.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)

CRS (podle kritérií ASTCT) jakéhokoliv stupně se vyskytl u 39 % (86/218) pacientů; stupně 2 u 14 %, stupně 3 u 2,3 % a stupně 4 u 0,5 % pacientů léčených přípravkem Lunsumio. Jediný pacient s CRS stupně 4 měl folikulární lymfom v leukemické fázi a souběžně se u něj vyskytl TLS.

CRS jakéhokoliv stupně se vyskytl u 15% pacientů po dávce ve dnu 1 cyklu 1, u 5 % po dávce ve dnu 8 cyklu 1, u 33 % po dávce ve dnu 15 cyklu 1, u 5 % po cyklu 2 a u 1 % v cyklu 3 a dále. Medián doby do nástupu CRS od zahájení podávání ve dnu 1 cyklu 1 byl 5 hodin (rozmezí: 1 – 73 hodin), ve dnu 8 cyklu 1 28 hodin (rozmezí: 5 – 81 hodin), ve dnu 15 cyklu 1 25 hodin (rozmezí: 0,1 – 391 hodin) a ve dnu 1 cyklu 2 46 hodin (rozmezí: 12 – 82 hodin). CRS se vyřešil u všech pacientů, medián délky příhod CRS byl 3 dny (rozmezí: 1 – 29 dnů).

K nejčastějším známkám a příznakům CRS u 86 pacientů s CRS patřila pyrexie (98 %), zimnice (36 %), hypotenze (35 %), tachykardie (24 %), hypoxie (22 %) a bolest hlavy (16 %).

U 16 % pacientů byl k léčbě CRS použit tocilizumab a/nebo kortikosteroidy: 6 % pacientů byl podán samotný tocilizumab, 6 % samotné kortikosteroidy a 4 % tocilizumab i kortikosteroidy. Z 10 % pacientů, kterým byl podán tocilizumab (samotný nebo s kortikosteroidem), dostalo 86 % jen jednu dávku tocilizumabu, nejvýše byly podány dvě dávky tocilizumabu k léčbě jedné příhody CRS. Z pacientů s CRS stupně 2 bylo 48 % pacientů léčeno symptomaticky bez kortikosteroidů a tocilizumabu, 18 % pacientů byl podán samotný tocilizumab, 21 % samotné kortikosteroidy a 12 % tocilizumab i kortikosteroidy. Pacientům s CRS stupně 3 nebo 4 byl podán tocilizumab, kortikosteroidy, vazopresory a/nebo doplňkový kyslík. U 3 % pacientů se po podání přípravku Lunsumio vyskytla hypotenze a/nebo hypoxie bez horečky; 2 % pacientů bez horečky byl podán tocilizumab a/nebo kortikosteroidy.

K hospitalizaci kvůli CRS došlo u 21 % pacientů a medián délky hospitalizace byl 5 dnů (rozmezí: 0 – 30 dnů).

Neutropenie

Neutropenie jakéhokoliv stupně se vyskytla u 28 % pacientů včetně 24 % s příhodou stupně 3 až 4. Medián doby od nástupu od první příhody neutropenie/poklesu počtu neutrofilů byl 48 dnů (rozmezí: 1 – 280 dnů) s mediánem délky 8 dnů (rozmezí: 1 – 314 dnů). Ze 60 pacientů s příhodou neutropenie/poklesu počtu neutrofilů byl 68 % podán G-CSF k léčbě příhody.

Závažné infekce

Závažné infekce jakéhokoliv stupně se vyskytly u 17 % pacientů. U 1,8 % pacientů se závažné infekce vyskytly souběžně s neutropenií stupně 3 až 4. Medián doby do nástupu první závažné infekce byl 50 dnů (rozmezí: 1 – 561 dnů), medián délky 12 dnů (rozmezí: 2 – 174 dnů). U 0,9 % pacientů se vyskytly příhody stupně 5, které zahrnovaly pneumonii a sepsi.

Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami

Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS) se vyskytl u 2,1 % (20/949) pacientů; 19 pacientů mělo příhody stupně 1 – 2 a 1 pacient měl příhodu stupně 3. K většině příhod došlo během prvního cyklu léčby. Většina případů se vyřešila. Medián doby do nástupu po první dávce byl 17 dnů (rozmezí: 1 den až 48 dnů). Medián doby trvání byl 3 dny (rozmezí: 1 den až 20 dnů).

Znovuvzplanutí nádorového onemocnění

Znovuvzplanutí nádorového onemocnění (včetně pleurálního výpotku a nádorového zánětu) se vyskytlo u 4 % pacientů včetně příhody stupně 2 u 1,8 % a příhody stupně 3 u 2,3 %. Medián doby do nástupu byl 13 dnů (rozmezí: 5 – 84 dnů), medián délky 10 dnů (rozmezí: 1 – 77 dnů).

Syndrom nádorového rozpadu (TLS)

TLS se vyskytl souběžně s CRS u 0,9 % pacientů. Jeden pacient s folikulárním lymfomem, u kterého se vyskytl TLS stupně 4, byl v leukemické fázi. K nástupu TLS došlo ve dnech 2 a 24 a k vyřešení došlo během 4, resp. 6 dnů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**.

4.9 Předávkování

Při předávkování je třeba u pacientů pečlivě sledovat výskyt známek nebo příznaků nežádoucích účinků, a případně zahájit vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika; jiná cytostatika; monoklonální protilátky, ATC kód: L01FX25

Mechanismus účinku

Mosunetuzumab je anti-CD20/CD3 bispecifická protilátka cílená na B-lymfocyty exprimující antigen CD20 a přitahující T-lymfocyty s expresí antigenu CD3. Agonistické účinky mosunetuzumabu jsou podmíněné – k cílené likvidaci B-lymfocytů dochází pouze při souběžné vazbě na CD20 na B-lymfocytech a na CD3 na T-lymfocytech. Při zapojení obou ramen mosunetuzumabu se vytváří imunologická synapse mezi cílovým B-lymfocytem a cytotoxickým T-lymfocytem s následnou aktivací T-lymfocytu. Při aktivaci T-lymfocytu prostřednictvím imunologické synapse se začíná uvolňovat perforin a granzymy, které vyvolávají rozklad B-lymfocytu s následným zánikem buňky.

Přípravek Lunsumio vyvolal depleci B-lymfocytů (definovanou jako počty B-lymfocytů se znakem CD19 < 0,07 x 10⁹/l) a hypogamaglobulinemii (definovanou jako hladiny IgG < 500 mg/dl).

Klinická účinnost a bezpečnost

Relabující nebo refrakterní nehodgkinský B-lymfom

Byla provedena otevřená, multicentrická, multikohortová studie (GO29781) hodnotící přípravek Lunsumio u pacientů s relabujícím nebo refrakterním nehodgkinským B-lymfomem, u kterých se nepředpokládalo, že dostupná léčba umožní jejich delší přežití. Do kohorty s folikulárním lymfomem (FL) (n = 90) byli zařazeni pacienti s relabujícím nebo refrakterním FL (stupně 1 až 3a), kteří podstoupili nejméně dvě předchozí systémové terapie včetně monoklonální protilátky anti-CD20 a alkylačního přípravku. Pacienti s FL stupně 3b a pacienti s transformovaným FL na začátku studie se studie nemohli zúčastnit; pacienti s anamnézou transformovaného FL, ale s FL stupně 1 až 3a na začátku studie byli zařazeni do kohorty s FL.

Ze studie byli vyloučeni pacienti s výkonnostním stavem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2, významným kardiovaskulárním onemocněním (jako je srdeční onemocnění třídy III nebo IV podle New York Heart Association, infarkt myokardu během posledních 6 měsíců, nestabilní arytmie nebo nestabilní angina pectoris), významným aktivním plicním onemocněním, poruchou ledvinových funkcí (clearance kreatininu [CrCl] < 60 ml/min se zvýšenou hladinou kreatininu v séru), aktivním autoimunitním onemocněním vyžadujícím imunosupresivní léčbu, aktivními infekcemi (tj. chronickým aktivním onemocněním virem Epstein a Barrové, akutní nebo chronickou hepatitidou C, hepatitidou B, HIV), progresivní multifokální leukoencefalopatií, současným nebo anamnestickým lymfomem nebo onemocněním centrální nervové soustavy (CNS), anamnestickým syndromem aktivace makrofágů/hemofagocytující lymfohistiocytózou, předchozí alogenní transplantací krvetvorných buněk nebo předchozí transplantací orgánu.

Přípravek Lunsumio byl pacientům podáván intravenózně ve 21denních cyklech takto:

- den 1 cyklu 1: 1 mg
- den 8 cyklu 1: 2 mg
- den 15 cyklu 1: 60 mg
- den 1 cyklu 2: 60 mg
- den 1 cyklu 3 a dále: 30 mg.

Medián počtu cyklů byl 8; 59 % pacientů absolvovalo 8 cyklů a 18 % pacientů absolvovalo 8 až 17 cyklů.

Medián věku byl 60 let (rozmezí: 29 – 90 let), 31 % bylo ve věku > 65 a 7,8 % bylo ve věku ≥ 75 let. Celkem 61 % byli muži, 82 % byli běloši, 9 % Asiaté, 4 % černoši, 100 % mělo výkonnostní stav ECOG 0 nebo 1 a 34 % pacientů mělo „bulky disease“ nádorovou masu (nejméně jedno ložisko > 6 cm). Medián počtu předchozích linií léčby byl 3 (rozmezí: 2 – 10); 38 % se 2 předchozími liniemi, 31 % se 3 předchozími liniemi a 31 % s více než 3 předchozími liniemi.

Všichni pacienti absolvovali léčbu přípravky anti-CD20 a alkylačními přípravky, 21 % absolvovalo autologní transplantaci krvetvorných buněk, 19 % absolvovalo léčbu inhibitory PI3K, 9 % léčbu rituximabem plus lenalidomidem a 3 % léčbu terapiemi CAR-T. Refrakterních vůči předchozí léčbě monoklonální protilátkou anti-CD20 bylo 79 % pacientů a refrakterních vůči monoklonální protilátce anti-CD20 i alkylačnímu přípravku bylo 53 % pacientů. Refrakterních vůči poslední předchozí terapii bylo 69 % pacientů a k progresi onemocnění do 24 měsíců od první systémové terapie došlo u 52 % pacientů.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla úplná odpověď (CR) hodnocená nezávislým kontrolním zařízením podle standardních kritérií pro ne Hodgkinský B-lymfom (Cheson 2007). Přehled výsledků účinnosti je uveden v tabulce 6.

Tabulka 6 Přehled účinnosti u pacientů s relabujícím/refrakterním FL

Parametr účinnosti	Lunsumio n = 90
Medián pozorování 18,3 měsíce (rozmezí: 2 – 27 měsíců)	
Úplná odpověď (CR), n (%) (95% CI)	54 (60,0) (49,1 – 70,2)
Míra objektivní odpovědi (ORR), n (%) (95% CI)	72 (80,0) (70,3 – 87,7)
Částečná odpověď (PR), n (%) (95% CI)	18 (20,0) (12,3 – 29,8)
Trvání odpovědi (DoR)¹	
Pacienti s příhodou, n (%)	29 (40,3)
Medián, měsíce (95% CI)	22,8 (9,7 – NR)
Pacienti bez příhody podle K-M	
12 měsíců (95% CI)	61,8 (50,0 – 73,7)
18 měsíců (95% CI)	56,9 (44,1 – 69,6)
Trvání úplné odpovědi (DoCR)²	
Pacienti s příhodou, n (%)	16 (29,6)
Medián, měsíce (95% CI)	NR (14,6 – NR)
Pacienti bez příhody podle K-M	
12 měsíců (95% CI)	71,4 (57,9 – 84,9)
18 měsíců (95% CI)	63,7 (48,0 – 79,4)

CI – interval spolehlivosti; K-M – podle Kaplana a Maiera; NR – nedosaženo.

Klinická uzávěrka: 27. srpna 2021.

Bylo provedeno testování hypotéz pro primární cílový parametr nezávisle hodnocená míra CR.

¹ DoR je definováno jako doba od počátečního výskytu doložené PR nebo CR do výskytu příhody (doložená progresse onemocnění nebo úmrtí z jakékoliv příčiny podle toho, co nastane dříve).

² DoCR je definováno jako doba od počátečního výskytu doložené CR do výskytu příhody (doložená progresse onemocnění nebo úmrtí z jakékoliv příčiny podle toho, co nastane dříve).

Medián následného sledování pro DoR byl 14,9 měsíce. Dodatečné výzkumné parametry účinnosti zahrnovaly medián doby do první odpovědi (1,4 měsíce, rozmezí: 1,1 – 8,9) a medián doby do první úplné odpovědi (3,0 měsíce, rozmezí: 1,1 – 18,9).

Imunogenita

Bylo provedeno hodnocení imunogenity mosunetuzumabu pomocí enzymové imunosorbentní analýzy ELISA. Ze 418 pacientů s hodnotitelnými protilátkami vůči lékům, kterým byl ve studii GO27983 intravenózně podán samotný přípravek Lunsumio, neměl žádný pacient pozitivní výsledek testu na protilátky vůči mosunetuzumabu. Klinickou relevanci protilátek vůči mosunetuzumabu nelze na základě dostupných informací zhodnotit.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Lunsumio u všech podskupin pediatrické populace v indikaci novotvarů ze zralých B-lymfocytů (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetická (PK) expozice mosunetuzumabu se zvyšovala přibližně úměrně dávce v hodnoceném rozmezí dávek od 0,05 do 60 mg. Populační farmakokinetika po intravenózních podáních přípravku Lunsumio byla popsána dvoukompartmentovým PK modelem s časově závislou clearance, který byl parametrizován jako klesající do plateau v ustáleném stavu (CL_{ss}) z výchozí hodnoty (CL_{base}) při zahájení léčby s použitím poločasu přechodu 16,3 dne. Byla zjištěna střední až vysoká PK variabilita mosunetuzumabu charakterizovaná interindividuální variabilitou (IIV) s variačním koeficientem (CV) v rozmezí od 18 % do 86 % pro PK parametry mosunetuzumabu: IIV byla stanovena odhadem pro CL_{base} (63% CV), centrální distribuční objem (31% CV), periferní distribuční objem peripheral volume of distribution (25% CV), CL_{ss} (18% CV) a poločas přechodu (86% CV).

Koncentrace v séru po prvních dvou cyklech (tj. 42 dnech) podávání přípravku Lunsumio dosahuje C_{max} na konci podání intravenózní infuze přípravku Lunsumio ve dnu 1 cyklu 2 při průměrné maximální koncentraci 17,9 $\mu\text{g/ml}$ a 49,6% CV. Průměrná celková expozice (AUC) mosunetuzumabu po dvou cyklech (42 dnech) byla 126 dnů • $\mu\text{g/ml}$ při 44,4% CV.

Absorpce

Přípravek Lunsumio se podává intravenózně.

Distribuce

Populační odhad centrálního distribučního objemu mosunetuzumabu byl 5,49 l při intravenózní infuzi přípravku Lunsumio. Mosunetuzumab je protilátka; nebyly proto prováděny žádné studie vazby na proteiny.

Biotransformace

Metabolismus mosunetuzumabu nebyl přímo hodnocen. Předpokládá se, že mosunetuzumab jako jiné proteinové přípravky bude podléhat katabolickému štěpení na malé peptidy aminokyseliny.

Eliminace

Podle populační farmakokinetické analýzy byly odhadované průměrné hodnoty CL_{ss} a výchozí clearance (CL_{base}) 1,08 l/den, resp. 0,584 l/den. Terminální poločas odhadovaný pomocí populačního farmakokinetického modelu byl 16,1 dne v ustáleném stavu. Výsledky studie GO29781 naznačují, že koncentrace mosunetuzumabu v séru dosahuje C_{max} na konci intravenózní infuze, po kterém následuje dvojitý exponenciální pokles.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Podle populační farmakokinetické analýzy pacientů ve věku od 19 do 96 let ($n = 439$) neměl věk žádný vliv na farmakokinetiku mosunetuzumabu. U pacientů v této věkové skupině nebyl zjištěn žádný klinicky důležitý rozdíl ve farmakokinetice mosunetuzumabu.

Tělesná hmotnost

Odhadovaná clearance a distribuční objem mosunetuzumabu stejně jako u jiných terapeutických proteinů jednoznačně souvisela s tělesnou hmotností. Na základě analýzy vztahu expozice a odpovědi a mezních hodnot klinické expozice při zohlednění expozic pacientů s „nízkou“ (< 50 kg) nebo „vysokou“ (≥ 112 kg) tělesnou hmotností se ale žádná úprava dávky podle tělesné hmotnosti nevyžaduje.

Pohlaví

Podle populační farmakokinetické analýzy je clearance mosunetuzumabu v ustáleném stavu nepatrně nižší u žen (~ 13 %) ve srovnání s muži. Na základě analýzy vztahu expozice a odpovědi se žádná úprava dávky podle pohlaví nevyžaduje.

Rasa

Rasový původ (asijský vs. neasijský) nepředstavoval kovarianci s účinkem na farmakokinetiku mosunetuzumabu.

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné studie konkrétně hodnotící vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku mosunetuzumabu. Předpokládá se, že renální eliminace intaktního mosunetuzumabu jako monoklonální protilátky třídy IgG bude nízká a méně významná.

Podle populační PK analýzy mosunetuzumabu clearance kreatininu neovlivňuje farmakokinetiku mosunetuzumabu. Farmakokinetika mosunetuzumabu u pacientů s lehkou ($CrCl = 60 - 89$ ml/min, $n = 178$) nebo středně těžkou ($CrCl = 30 - 59$ ml/min, $n = 53$) poruchou funkce ledvin se podobala farmakokinetice u pacientů s normálními funkcemi ledvin ($CrCl \geq 90$ ml/min, $n = 200$). Farmakokinetické údaje o pacientech s těžkou poruchou funkce ledvin ($CrCl = 15 - 29$ ml/min) jsou omezené ($n = 1$), a proto nelze stanovit žádná doporučení pro úpravu dávky. Nebyly provedeny žádné studie přípravku Lunsumio u pacientů s terminálním selháním ledvin a/nebo na dialýze.

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny žádné studie konkrétně hodnotící vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku mosunetuzumabu. IgG se eliminují převážně nitrobuněčnými katabolickými pochody a nepředpokládá se, že by porucha funkce jater ovlivňovala clearance mosunetuzumabu.

Podle populační PK analýzy mosunetuzumabu porucha funkce jater neovlivňuje farmakokinetiku mosunetuzumabu. Farmakokinetika mosunetuzumabu u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $> 1 - 1,5 \times \text{ULN}$ nebo AST $> \text{ULN}$, $n = 53$) se podobala farmakokinetice u pacientů s normální funkcí jater ($n = 384$). Počet pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $> 1,5 - 3 \times \text{ULN}$, jakákoliv AST) je omezený ($n = 2$) a nebyly provedeny žádné studie s pacienty s těžkou poruchou funkce jater.

Pediatrická populace

Nebyly provedeny žádné studie farmakokinetiky mosunetuzumabu u pediatrické populace (ve věku < 18 let).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Systémová toxicita

Klíčové neklinické příhody zjištěné ve studiích toxicity po jednorázovém a opakovaném podávání mosunetuzumabu po dobu až 26 týdnů zahrnovaly přechodný CRS po podání dávky omezující se primárně na první dávku, vaskulární/perivaskulární zánětlivé buněčné infiltráty zejména v CNS a méně často v jiných orgánech, které byly pravděpodobně způsobeny uvolněním cytokinů a aktivací imunitních buněk, a zvýšenou náchylnost k infekci po chronickém podávání v důsledku trvalé deplece B-lymfocytů.

Všechny příhody byly považovány za farmakologicky zprostředkované a reverzibilní účinky. Ve všech studiích se u jednoho zvířete vyskytla jednorázově křeč při expozicích $C_{\max}$ a AUC (časový průměr za 7 dní) 3,3krát, resp. 1,8krát vyšších než u pacientů, kteří dostávali přípravek Lunsumio v doporučené dávce a režimu ve studii GO29781.

Zhoršení fertility

Hodnocení samčích a samičích reprodukčních orgánů bylo zahrnuto ve 26-týdenní studii chronické toxicity u pohlavně dospělých opic makaka jávského při podávání intravenózní infuzí. Při expozicích (AUC) podobných expozici (AUC) u pacientů užívajících doporučené dávky neměl mosunetuzumab žádný účinek na samčí ani samičí reprodukční orgány.

Reprodukční toxicita

Nebyly provedeny žádné studie vývojové toxicity mosunetuzumabu na zvířatech. Na základě nízkého prostupu protilátek placentou během prvního trimestru, mechanismu účinku a dostupných údajů o mosunetuzumabu a údajů o třídě protilátek anti-CD20 se riziko teratogenity považuje za nízké. Studie mosunetuzumabu u samic mimo březost prokázaly, že déletrvající deplece B-lymfocytů může zvyšovat riziko oportunní infekce s možností následné ztráty plodu. Přechodný CRS spojený s podáním přípravku Lunsumio může být také škodlivý pro graviditu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Methionin
Kyselina octová (pro úpravu pH)
Sacharóza
Polysorbát 20 (E 432)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

- Nesměšujte přípravek Lunsumio s jinými léčivými přípravky ani jej nepodávejte stejnou infuzní linkou s jinými léčivými přípravky.
- K naředění přípravku Lunsumio používejte pouze injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo injekční roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%), protože jiné látky nejsou vyzkoušeny.
- Nebyly zjištěny žádné inkompatibility mezi přípravkem Lunsumio a intravenózními infuzními vaky z polyvinylchloridu (PVC) nebo polyolefinů (PO), jako je polyethylen (PE) a polypropylen (PP) při jejich vzájemném styku. Inkompatibility nebyly zjištěny ani ve styku s infuzními soupravami a infuzním příslušenstvím z PVC, PE, polyuretanu (PUR), polybutadienu (PBD), silikonu, akrylonitrilbutadienstyrenu (ABS), polykarbonátu (PC), polyuretanu (PEU), fluorovaného ethylenpropylen (FEP) nebo polytetrafluorethylenu (PTFE) ani s polyamidovou (PA) filtrační membránou kapkové komůrky.
- Nepoužívejte in-line filtr.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Naředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita byly stanoveny na 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a 24 hodin při teplotě 9 °C – 30 °C.

Z mikrobiologického hlediska musí být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření jsou v odpovědnosti uživatele; normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě od 2 °C do 8 °C, pokud naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1 mg koncentrát pro infuzní roztok

Skleněná injekční lahvička typu I s butylovou pryžovou zátkou s tmavě šedým plastovým uzávěrem s odtrhávacím (flip-off) krytem obsahující 1 mg koncentrátu pro infuzní roztok.

Jedno balení obsahuje jednu injekční lahvičku.

30 mg koncentrát pro infuzní roztok

Skleněná injekční lahvička typu I s butylovou pryžovou zátkou se světle modrým plastovým uzávěrem s odtrhávacím (flip-off) krytem obsahující 30 mg koncentrátu pro infuzní roztok.

Jedno balení obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecná opatření

Přípravek Lunsumio neobsahuje konzervanty a je určen k podání výhradně jediné dávky. Při nakládání s léčivým přípravkem mají být dodrženy správné aseptické metody. Přípravkem netřepejte.

Návod k naředění

Zdravotnický pracovník musí přípravek Lunsumio před podáním asepticky naředit do polyvinylchloridového (PVC) nebo polyolefinového (PO) (např. polyetylenového [PE] nebo polypropylenového [PP]) infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo injekční roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%).

K přípravě přípravku Lunsumio používejte sterilní jehlu a injekční stříkačku. Nepoužitý zbytek zlikvidujte.

K intravenóznímu podání musí být použita samostatná infuzní linka.

Při podání přípravku Lunsumio nepoužívejte in-line filtr.

K podání přípravku Lunsumio lze použít filtry ke kapkové komůrce.

Příprava infuze

1. Odeberte z infuzního vaku injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo injekční roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%) v objemu rovném objemu přípravku Lunsumio potřebném k podání dávky pacientovi podle následující tabulky 7 a pak odebraný roztok zlikvidujte.
2. Pomocí sterilní injekční stříkačky odeberte z injekční lahvičky s přípravkem Lunsumio požadovaný objem přípravku a přepravte jej do infuzního vaku k naředění. Případný zbytek přípravku v injekční lahvičce zlikvidujte.

Tabulka 7: Naředění přípravku Lunsumio

Den léčby		Dávka přípravku Lunsumio	Objem přípravku Lunsumio v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 4,5 mg/ml (0,45%)	Objem infuzního vaku
Cyklus 1	den 1	1 mg	1 ml	50 ml nebo 100 ml
	den 8	2 mg	2 ml	50 ml nebo 100 ml
	den 15	60 mg	60 ml	100 ml nebo 250 ml
Cyklus 2	den 1	60 mg	60 ml	100 ml nebo 250 ml
Cyklus 3 a dále	den 1	30 mg	30 ml	100 ml nebo 250 ml

3. Zvolna překlopte infuzní vak, aby se obsah jemně promísil. Vakem netřepejte.
4. Zkontrolujte, zda infuzní vak neobsahuje žádné pevné částice. V opačném případě obsah vaku zlikvidujte.
5. Nalepte na infuzní vak nalepovací štítek z příbalové informace.

Podmínky uchovávání infuzních vaků viz bod 6.3.

Likvidace

Léčiva se mají dostávat do životního prostředí v co nejmenší míře. Léčivé přípravky se nemají likvidovat do odpadních vod ani vyhazovat do domácího odpadu.

Při používání a likvidaci injekčních stříkaček a jiných ostrých zdravotnických prostředků je třeba přísně dodržet následující pokyny:

- jehly a injekční stříkačky nesmí být nikdy použity opakovaně
- všechny použité jehly a injekční stříkačky je třeba uložit do obalu na použité jehly (jednorázového zásobníku odolného proti propíchnutí).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. června 2022
Datum posledního prodloužení registrace: 19. dubna 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

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

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,

- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí v každém členském státu EU, kde je přípravek Lunsumio uváděn na trh, že každý pacient či jeho opatrovník obdrží kartu pacienta obsahující informace pro pacienta a vysvětlení rizik syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) a syndromu neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS). Karta pacienta také obsahuje upozornění pro zdravotnické pracovníky (kteří léčí pacienta), o tom, že je pacientovi podáván přípravek Lunsumio.

Karta pacienta má obsahovat následující základní informace:

- Popis základních známek a příznaků CRS
- Popis základních známek a příznaků ICANS
- Popis toho, kdy vyhledat naléhavou lékařskou pomoc nebo vyhledat pohotovost, pokud se projeví známky a příznaky CRS nebo ICANS
- Kontakt na lékaře předepisujícího přípravek Lunsumio

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14-a odst. 4 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Z důvodu dalšího prokázání účinnosti a bezpečnosti mosunetuzumabu u folikulárního lymfomu držitel rozhodnutí o registraci (MAH) poskytne výsledky ze studie GO42909, randomizované, otevřené, multicentrické studie, která hodnotí mosunetuzumab v kombinaci s lenalidomidem ve srovnání s rituximabem v kombinaci s lenalidomidem u pacientů s folikulárním lymfomem po nejméně jedné linii systémové terapie.	Q3 2026

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lunsumio 1 mg koncentrát pro infuzní roztok
mosunetuzumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 mg mosunetuzumabu v koncentraci 1 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, methionin, kyselina octová, sacharóza, polysorbát 20, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 mg/1 ml
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové použití
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Intravenózní podání po naředění

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Lahvičkou netřepejte
Nepoužívejte in-line filtr

Na vnitřní klopě krabíčky



Nepoužívejte in-line filtr
Nalepte na infuzní vak nalepovací štítek z příbalové informace

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1649/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**2ml INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Lunsumio 1 mg sterilní koncentrát
mosunetuzumab
i.v. podání po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 mg/1 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lunsumio 30 mg koncentrát pro infuzní roztok
mosunetuzumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 30 mg mosunetuzumabu v koncentraci 1 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, methionin, kyselina octová, sacharóza, polysorbát 20, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
30 mg/30 ml
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové použití
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Intravenózní podání po naředění

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Lahvičkou netřepejte
Nepoužívejte in-line filtr

Na vnitřní klopě krabíčky



Nepoužívejte in-line filtr
Nalepte na infuzní vak nalepovací štítek z příbalové informace

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1649/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**50ml INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Lunsumio 30 mg koncentrát pro infuzní roztok
mosunetuzumab
Intravenózní podání po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

30 mg/30 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Lunsumio 1 mg koncentrát pro infuzní roztok Lunsumio 30 mg koncentrát pro infuzní roztok mosunetuzumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Lunsumio a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lunsumio používat
3. Jak se přípravek Lunsumio používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Lunsumio uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Lunsumio a k čemu se používá

Přípravek Lunsumio obsahuje léčivou látku mosunetuzumab, což je druh protilátky. Jedná se o protinádorový přípravek. Používá se k léčbě dospělých s nádorovým onemocněním krve, které se nazývá folikulární lymfom (FL).

Při FL se druh bílých krvinek s názvem „B-lymfocyty“ mění na nádorové buňky. Nádorové B-lymfocyty nefungují správně a příliš rychle se množí, a tím vytlačují zdravé B-lymfocyty v kostní dřeni a mízních uzlinách, které chrání proti infekci.

Přípravek Lunsumio se podává pacientům, kteří vyzkoušeli nejméně dva předchozí způsoby léčby FL, na které nádorové onemocnění nereagovalo nebo po kterých se znovu objevilo.

Jak přípravek Lunsumio funguje

Léčivá látka v přípravku Lunsumio, mosunetuzumab, je monoklonální protilátka, druh bílkoviny, která se v těle váže na konkrétní cíle. V tomto případě se mosunetuzumab váže na cílovou látku na povrchu B-lymfocytů včetně nádorových B-lymfocytů a na další cíl na povrchu dalšího druhu bílých krvinek s názvem T-lymfocyty. T-lymfocyty jsou další součástí obranného systému, který dokáže zničit buňky nebezpečné pro organismus. Přípravek Lunsumio se naváže na obě buňky jako most, a tím umožní T-lymfocytům zničit nádorové B-lymfocyty. Zlepšuje tak kontrolu FL a brání dalšímu šíření FL.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lunsumio používat

Nepoužívejte přípravek Lunsumio

- jestliže jste alergický(á) na mosunetuzumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si nejste jistý(á), před použitím přípravku Lunsumio se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Lunsumio se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže se Vás cokoliv z následujícího týká (nebo pokud si nejste jistý(á)):

- měl(a) jste někdy potíže se srdcem, plícemi nebo ledvinami
- máte nebo jste v minulosti měl(a) dlouhotrvající infekci nebo infekci, která se vrací
- máte být očkován(a) nebo víte, že budete brzy potřebovat očkování.

Jestliže se Vás cokoliv z výše uvedeného týká (nebo pokud si nejste jistý(á)), poraďte se před použitím tohoto přípravku se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Pokud se u Vás během léčby přípravkem Lunsumio nebo po ní vyskytne kterýkoliv z níže uvedených nežádoucích účinků, sdělte to okamžitě svému lékaři. Můžete potřebovat další lékařské ošetření. Příznaky každého nežádoucího účinku jsou uvedeny v bodu 4.

- **Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)** – onemocnění související s přípravky, které podporují T-lymfocyty.
 - Před každou infuzí můžete dostat přípravky ke zmírnění případných nežádoucích účinků syndromu z uvolnění cytokinů.
 - Hemofagocytující lymfohistiocytóza je onemocnění, kdy imunitní systém tvoří příliš mnoho buněk bojujících s infekcí, které se nazývají histiocyty a lymfocyty. Znamky a příznaky se mohou překrývat s CRS. Pokud CRS neodpovídá na léčbu nebo trvá déle, než se očekává, lékař tento stav zkontroluje.
- **Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS)** – onemocnění související s účinky na nervový systém. K příznakům patří pocit zmatenosti, problémy s pamětí, řečí nebo úsudkem, dezorientace a zmatenost často provázená halucinací (pacient vidí, slyší nebo cítí věci, které neexistují) a nesoustředěnost.
- **Syndrom nádorového rozpadu** – u některých pacientů se mohou neobvykle zvýšit hladiny některých minerálů v krvi; jedná se o důsledek rychlého rozpadu nádorových buněk během léčby.
 - Lékař nebo zdravotní sestra Vám provedou krevní rozbor ke kontrole tohoto stavu. Před každou infuzí máte být dobře hydratován(a) a můžete dostat léčivé přípravky ke snížení vysokých hladin kyseliny močové. To může zmírnit případné nežádoucí účinky syndromu nádorového rozpadu.
- **Znovuvzplanutí nádorového onemocnění** – zdánlivé zhoršení nádorového onemocnění jako reakce na zničení nádoru – toto se nazývá „reakce znovuvzplanutí nádorového onemocnění“.
- **Infekce** – mohou se u Vás objevit známky infekce, které se mohou lišit podle toho, která část organismu je infekcí postižena.

Děti a dospívající

Přípravek nemají užívat děti a dospívající do 18 let, protože pro tuto věkovou skupinu nejsou známy žádné informace o používání.

Další léčivé přípravky a přípravek Lunsumio

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To se týká i léků dostupných bez lékařského předpisu nebo rostlinných přípravků.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Přípravek Lunsumio totiž může poškodit nenarozené dítě.

- Nepoužívejte přípravek Lunsumio během těhotenství, pokud se s lékařem neshodnete na tom, že přínosy léčby převažují případné riziko pro nenarozené dítě.

Antikoncepce

Ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby a po dobu 3 měsíců od poslední dávky přípravku Lunsumio používat účinnou antikoncepci.

- Vhodné antikoncepční metody proberte s lékařem nebo zdravotní sestrou.

Kojení

Během léčby a po dobu nejméně 3 měsíců od poslední dávky přípravku nesmíte kojit. Není totiž známo, zda přípravek Lunsumio přechází do mateřského mléka, a mohl by tak ohrozit dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Lunsumio má výrazný vliv na schopnost řídit, jet na kole, používat jakékoliv nástroje nebo obsluhovat stroje. Vzhledem k možným příznakům ICANS musíte dbát opatrnosti při řízení, jízdě na kole nebo obsluze těžkých nebo potenciálně nebezpečných strojů. Máte-li uvedené příznaky, tyto činnosti neprovádějte a obraťte se na lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka. Viz další informace o nežádoucích účincích v bodě 4.

3. Jak se přípravek Lunsumio používá

Přípravek Lunsumio se podává pod dohledem lékaře s praxí v podávání takových přípravků. Dodržujte léčebný plán, který Vám lékař vysvětlil. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Jak se přípravek Lunsumio používá

Podává se do žíly prostřednictvím kapačky (infuze).

- Během prvního cyklu se každá infuze podává po dobu 4 hodin. Každý cyklus trvá 21 dnů a v prvním cyklu dostanete 4hodinovou infuzi ve dnu 1, dnu 8 a dnu 15.
- Nebudou-li nežádoucí účinky příliš závažné, dávku lze v následujících cyklech podávat po dobu 2 hodin.

Přípravky, které se podávají před přípravkem Lunsumio

Tricet až 60 minut před přípravkem Lunsumio můžete dostat jiné přípravky k zabránění vzniku reakcí na infuzi a horečky. Může se jednat o následující přípravky:

- kortikosteroidy – např. dexamethason nebo methylprednisolon
- paracetamol
- antihistaminikum – např. difenhydramin.

Jaké množství přípravku Lunsumio se podává

Přípravek Lunsumio se obvykle podává v cyklech trvajících 21 dnů. Doporučená doba léčby je nejméně 8 léčebných cyklů. V závislosti na nežádoucích účincích a reakci onemocnění na léčbu ale můžete absolvovat až 17 cyklů.

V cyklu 1 dostanete 3 dávky přípravku Lunsumio během 21 dnů:

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

V cyklu 2 dostanete jen jednu dávku:

- den 1: 60 mg.

V cyklech 3 až 17 dostanete jen jednu dávku:

- den 1: 30 mg.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Lunsumio

Jestliže vynecháte návštěvu u lékaře, okamžitě si sjednejte další. Je velice důležité nevynechat žádnou dávku, aby byla léčba plně účinná.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Lunsumio

Bez porady s lékařem léčbu přípravkem Lunsumio neukončujte. Při ukončení léčby bez porady s lékařem by se Váš stav mohl zhoršit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z následujících závažných nežádoucích účinků, sdělte to okamžitě svému lékaři. Může se u Vás vyskytnout pouze jeden nebo několik z těchto nežádoucích účinků.

Syndrom z uvolnění cytokinů

K příznakům může patřit:

- horečka (38 °C nebo vyšší)
- zimnice nebo třesavka
- studená nebo bledá zpocená kůže
- potíže s dýcháním
- závrať nebo motání hlavy
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep
- zmatenost
- pocit velké únavy nebo slabosti
- mdloba
- rozmazané vidění
- bolest hlavy.

Hemofagocytyující lymfohistiocytóza

K příznakům může patřit:

- horečka
- zvětšená játra a/nebo slezina
- kožní vyrážka
- zvětšení mízních uzlin
- snadná tvorba modřin
- abnormality ledvin
- potíže s dýcháním
- potíže se srdcem.

Syndrom nádorového rozpadu

K příznakům může patřit:

- horečka
- zimnice
- pocit na zvracení nebo zvracení
- zmatenost
- dušnost
- záchvatové stavy
- nepravidelný srdeční tep
- tmavá nebo zakalená moč
- neobvyklá únava
- bolest svalů nebo kloubů.

Výsledky rozboru krve

- zvýšení hladiny draslíku, fosforečnanů nebo kyseliny močové, které může vyvolat ledvinné potíže (součást syndromu nádorového rozpadu).

Znovuvzplanutí nádorového onemocnění

K příznakům může patřit:

- citlivý otok mízních uzlin
- bolest na hrudi
- kašel nebo ztížené dýchání
- bolest v místě nádoru.

Infekce

K příznakům může patřit:

- horečka
- kašel
- bolest na hrudi
- únava
- dušnost
- bolestivá vyrážka
- bolest v krku
- pálení při močení
- pocit slabosti nebo celkový pocit, že Vám není dobře.

Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS)

Tyto příznaky se mohou vyskytnout v řádu dnů nebo týdnů po infuzi a mohou být zpočátku mírné.

K příznakům může patřit:

- zmatenost/dezorientace
- únava
- změna duševního stavu
- zhoršení duševního stavu
- porucha paměti.

Jestliže se u Vás po léčbě přípravkem Lunsumio vyskytnou některé z těchto příznaků, okamžitě to sdělte lékaři. Můžete potřebovat lékařské ošetření.

Další nežádoucí účinky

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- vyrážka
- svědění kůže
- suchá kůže
- průjem
- bolest hlavy
- horečka
- zimnice
- syndrom z uvolnění cytokinů.

Výsledky rozboru krve

- nízký počet některých bílých krvinek (neutropenie)
- nízký počet červených krvinek, který může způsobit únavu nebo dušnost
- nízký počet krevních destiček a následná zvýšená pravděpodobnost tvorby modřin nebo krvácení (trombocytopenie)
- nízká hladina fosforečnanů, draslíku nebo hořčíku
- vysoká hladina alaninaminotransferázy v krvi.

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- plicní infekce
- infekce horních cest dýchacích (nosu, hrdla, dutin)
- infekce močových cest
- horečka způsobená nízkým počtem neutrofilů (druh bílých krvinek)
- znovuvzplanutí nádorového onemocnění
- závažná imunitní reakce postihující nervový systém (syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami).

Výsledky rozboru krve

- zvýšené jaterní enzymy, které mohou být známkou poruchy jater.

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- rychlý rozpad nádorových buněk vedoucí ke změnám chemického složení krve a poškození orgánů včetně ledvin, srdce a jater (syndrom nádorového rozpadu)
- onemocnění, kdy imunitní systém tvoří příliš mnoho buněk bojujících s infekcí, které se nazývají histiocyty a lymfocyty (hemofagocytující lymfohistiocytóza).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Lunsumio uchovávat

Přípravek Lunsumio budou uchovávat zdravotničtí pracovníci ve zdravotnickém zařízení. Musí přitom dodržet následující podmínky uchovávání:

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do:“ a injekční lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
- Chraňte před mrazem.
- Naředěný roztok nesmí být uchováván déle než 24 hodin při teplotě od 2 °C – 8 °C a 24 hodin při pokojové teplotě (9 °C – 30 °C).
- Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Zdravotnický pracovník vhodným způsobem zlikviduje jakýkoli nepotřebný přípravek. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Lunsumio obsahuje

- Léčivou látkou je mosunetuzumab.
- Lunsumio 1 mg: Jedna injekční lahvička obsahuje 1 miligram (mg) mosunetuzumabu v 1 ml v koncentraci 1 mg/ml.
- Lunsumio 30 mg: Jedna injekční lahvička obsahuje 30 miligramů (mg) mosunetuzumabu ve 30 ml v koncentraci 1 mg/ml.
- Dalšími složkami jsou: histidin, methionin, kyselina octová, sacharóza, polysorbát 20 (E 432), voda pro injekci.

Jak přípravek Lunsumio vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Lunsumio je koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát). Jde o čirou, bezbarvou tekutinu ve skleněné injekční lahvičce.

Jedno balení přípravku Lunsumio obsahuje jednu injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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 54 44

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

Francie

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugalsko

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 Ατδ.
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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Je třeba dodržet postupy pro správné nakládání s protinádorovými přípravky a jejich likvidaci.

Návod k naředění

1. Odeberte z infuzního vaku injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo injekční roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%) v objemu rovném objemu přípravku Lunsumio potřebném k podání dávky pacientovi podle následující tabulky a pak odebraný roztok zlikvidujte.
2. Pomocí sterilní injekční stříkačky odeberte z injekční lahvičky s přípravkem Lunsumio požadovaný objem přípravku a přepravte jej do infuzního vaku k naředění. Případný zbytek přípravku v injekční lahvičce zlikvidujte.

Tabulka 1: Naředění přípravku Lunsumio

Den léčby		Dávka přípravku Lunsumio	Objem přípravku Lunsumio v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 4,5 mg/ml (0,45%)	Objem infuzního vaku
Cyklus 1	den 1	1 mg	1 ml	50 ml nebo 100 ml
	den 8	2 mg	2 ml	50 ml nebo 100 ml
	den 15	60 mg	60 ml	100 ml nebo 250 ml
Cyklus 2	den 1	60 mg	60 ml	100 ml nebo 250 ml
Cyklus 3 a dále	den 1	30 mg	30 ml	100 ml nebo 250 ml

3. Zvolna překlopte infuzní vak, aby se obsah jemně promísil. Vakem netřepejte.
4. Zkontrolujte, zda infuzní vak neobsahuje žádné pevné částice. V opačném případě obsah vaku zlikvidujte.
5. Nalepte na infuzní vak nalepovací štítek z příbalové informace.

Naředěný roztok

Přípravek je určen k okamžitému použití. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření jsou v odpovědnosti uživatele; normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě od 2 °C – 8 °C, pokud naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Nalepovací štítek



Sloupněte a nalepte tento štítek na infuzní vak