

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lunsumio 1 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Lunsumio 30 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Lunsumio 1 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 1 mg mosunetuzumab i 1 ml dvs. en koncentration på 1 mg/ml.

Lunsumio 30 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 30 mg mosunetuzumab i 30 ml dvs. en koncentration på 1 mg/ml.

Mosunetuzumab er et fuldlængde, humaniseret anti-CD20/CD3 immunglobulin (Ig)G1-isotype, der fremstilles i ovarieceller fra kinesiske hamstre ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs væske, pH 5,8 og osmolalitet på 240-356 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Lunsumio som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktært follikulært lymfom (FL), der har fået mindst to tidligere systemiske behandlinger.

4.2 Dosering og administration

Lunsumio må kun administreres under opsyn af sundhedspersoner med erfaring i brug af kræftbehandling, i rammer med passende medicinsk behandling til håndtering af alvorlige reaktioner som f.eks. cytokinfrigivelsessyndrom (CRS) og immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS) (se nedenfor og pkt. 4.4).

Dosering

Profylakse og præmedicinering

Lunsumio skal administreres til velhydrerede patienter.

Tabel 1 indeholder oplysninger om anbefalet præmedicinering for CRS og infusionsrelaterede reaktioner.

Tabel 1 Præmedicinering, der skal administreres til patienter før infusion med Lunsumio

Patienter, der kræver præmedicinering	Præmedicinering	Administration
Serie 1 og 2: alle patienter Serie 3 og derefter: patienter, der har oplevet CRS uanset grad ved en tidligere dosis	Intravenøse kortikosteroider: dexamethason 20 mg eller methylprednisolon 80 mg	Mindst 1 time før infusion med Lunsumio
	Antihistamin: 50-100 mg diphenhydraminhydrochlorid eller tilsvarende oral eller intravenøs antihistamin	Mindst 30 minutter før infusion med Lunsumio
	Antipyretikum: 500-1000 mg paracetamol	

Den anbefalede dosis Lunsumio for hver 21 dages serie er beskrevet i tabel 2.

Tabel 2 Dosis Lunsumio til patienter med recidiverende eller refraktært follikulært lymfom

Behandlingsdag		Dosis Lunsumio	Infusionshastighed
Serie 1	Dag 1	1 mg	Infusioner med Lunsumio i serie 1 skal administreres over mindst 4 timer.
	Dag 8	2 mg	
	Dag 15	60 mg	
Serie 2	Dag 1	60 mg	Hvis infusionerne var veltolererede i serie 1, kan efterfølgende infusioner med Lunsumio administreres over 2 timer.
Serie 3 og frem	Dag 1	30 mg	

Behandlingens varighed

Lunsumio skal administreres i 8 serier, medmindre en patient oplever uacceptabel toksicitet eller sygdomsprogression.

Hos patienter, der opnår et fuldstændigt respons, er der ikke behov for yderligere behandling ud over 8 serier. Hos patienter, der opnår delvist respons eller har stabil sygdom som respons på behandling med Lunsumio efter 8 serier, kan der administreres yderligere 9 behandlingsserier (17 serier i alt), medmindre en patient oplever uacceptabel toksicitet eller sygdomsprogression.

Forsinket eller manglende dosis

Hvis en dosis i serie 1 forsinkes i >7 dage, skal den tidligere tolererede dosis gentages, før den planlagte behandlingsplan genoptages.

I tilfælde af en dosisafbrydelse mellem serie 1 og 2, der resulterer i et behandlingsfrit interval på ≥ 6 uger, skal Lunsumio administreres med 1 mg på dag 1, 2 mg på dag 8, og derefter genoptages den planlagte behandling i serie 2 med 60 mg på dag 15.

I tilfælde af en dosisafbrydelse, der resulterer i et behandlingsfrit interval på ≥ 6 uger mellem serier fra serie 3 og fremefter, skal Lunsumio administreres med 1 mg på dag 1, 2 mg på dag 8, og derefter genoptages den planlagte behandlingsplan med 30 mg på dag 15.

Dosisændring

Hos patienter, der oplever reaktioner af grad 3 eller 4 (f.eks. alvorlig infektion, tumorflare, tumorlysesyndrom), skal behandlingen stoppes midlertidigt, indtil symptomerne er forsvundet (se pkt. 4.4).

Cytokinfrigivelsessyndrom

CRS skal påvises på grundlag af klinisk indikation (se afsnit 4.4). Patienterne skal evalueres og behandles for andre årsager til feber, hypoxi og hypotension, som f.eks. infektioner/sepsis. Infusionsrelaterede reaktioner (IRR) kan være svære at skelne fra manifestationer af CRS. Hvis der er mistanke om CRS eller IRR, skal patienterne behandles i henhold til anbefalingerne i tabel 3.

Tabel 3 Klassificering¹ og behandling af CRS

Grad af CRS	Behandling ² af CRS	Næste planlagte infusion med Lunsumio
Grad 1 Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Hvis der opstår CRS under infusion: - Infusionen skal afbrydes, og symptomerne behandles - Infusionen skal genoptages ved samme hastighed, når symptomerne er forsvundet - Hvis symptomerne opstår igen, når administrationen genoptages, skal den igangværende infusion stoppes Hvis der opstår CRS efter infusion: - Symptomerne skal behandles Hvis CRS varer >48 timer efter symptomatisk behandling: - Dexamethason³ og/eller tocilizumab^{4,5} skal overvejes	Symptomerne skal have været væk i mindst 72 timer før næste infusion Patienten skal overvåges hyppigere
Grad 2 Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ og/eller hypotension, der ikke kræver vasopressorer og/eller hypoxi, der kræver iltbehandling med lavt flow ⁶ med næsekateter eller tragt	Hvis der opstår CRS under infusion: - Infusionen skal afbrydes, og symptomerne behandles - Infusionen skal genoptages ved 50% af hastigheden, når symptomerne er forsvundet - Hvis symptomerne opstår igen, når administrationen genoptages, skal den igangværende infusion stoppes Hvis der opstår CRS efter infusion: - Symptomerne skal behandles Hvis der ikke sker forbedring efter symptomatisk behandling: - Dexamethason³ og/eller tocilizumab⁴ skal overvejes	Symptomerne skal have været væk i mindst 72 timer før næste infusion Præmedicinering skal øges efter behov ⁷ Det bør overvejes at administrere den næste infusion ved 50% af hastigheden samtidig med hyppigere overvågning af patienten
Grad 3 Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ og/eller hypotension, der kræver vasopressor (med eller uden vasopressin) og/eller hypoxi, der kræver	Hvis der opstår CRS under infusion: - Den igangværende infusion skal afbrydes - Symptomerne skal behandles - Dexamethason³ og/eller tocilizumab^{4,5} skal administreres Hvis der opstår CRS efter infusion: - Symptomerne skal behandles - Dexamethason³ og/eller tocilizumab^{4,5} skal administreres	Symptomerne skal have været væk i mindst 72 timer før næste infusion Patienterne skal indlægges i forbindelse med næste infusion Præmedicinering skal øges efter behov ⁷

Grad af CRS	Behandling ² af CRS	Næste planlagte infusion med Lunsumio
iltbehandling ⁸ med hurtigt flow med næsekateter, ansigtsmaske, reservoirmaske eller Venturimaske	Hvis CRS er refraktær over for dexamethason og tocilizumab: Alternative immunsuppressiva⁹ og intravenøs methylprednisolon 1 000 mg/dag skal administreres indtil klinisk bedring	Den næste infusion skal administreres med en hastighed på 50%.
Grad 4 Feber ≥ 38 °C og /eller hypotension, der kræver flere vasopressorer (uden vasopressin) og/eller hypoxi, der kræver iltbehandling med positivt tryk (f.eks. CPAP, BiPAP, intubering og respirator)	Hvis der opstår CRS under eller efter infusion: - Behandling med Lunsumio skal seponeres permanent - Symptomerne skal behandles - Dexamethason³ og/eller tocilizumab^{4,5} skal administreres Hvis CRS er refraktær over for dexamethason og tocilizumab: - Alternative immunsuppressiva⁹ og intravenøs methylprednisolon 1 000 mg/dag skal administreres indtil klinisk bedring	

¹ ASTCT = American Society for Transplant and Cellular Therapy. Præmedicinering kan maskere feber, så hvis den kliniske indikation svarer til CRS, skal denne behandlingsvejledning følges

² Hvis CRS er refraktær over for behandling, skal der overvejes andre årsager, herunder hæmophagocytisk lymfohistiocytose

³ Dexamethason skal administreres intravenøst med 10 mg hver 6. time (eller tilsvarende) indtil klinisk bedring

⁴ I forsøg GO29781, blev tocilizumab administreret intravenøst med en dosis på 8 mg/kg der ikke oversteg 800 mg pr. infusion efter behov til håndtering af CRS

⁵ Hvis der ikke ses klinisk forbedring i tegn og symptomer på CRS efter første dosis, kan der administreres en yderligere dosis tocilizumab på 8 mg/kg efter mindst 8 timer (maksimalt 2 doser pr. CRS-hændelse). Inden for hver tidsperiode med 6 ugers Lunsumio-behandling må det samlede antal doser af tocilizumab ikke overstige 3 doser

⁶ Ilt med lavt flow defineres som <6 liter ilt leveret pr. minut

⁷ Se tabel 1 for yderligere oplysninger

⁸ Ilt med højt flow defineres som ≥ 6 liter ilt leveret pr. minut

⁹ Riegler L m.fl. (2019)

Klassificering og behandling af immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS)

ICANS skal identificeres ud fra klinisk præsentation (se pkt. 4.4). Udeluk andre årsager til neurologiske symptomer. Ved mistanke om ICANS skal det behandles i henhold til anbefalingerne i tabel 4.

Tabel 4 Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS)

Grad ^a	Handler
Grad 1 ICE ^b 7-9 eller nedsat bevidsthedsniveau, men vågner spontant	Pausér Lunsumio og monitorer symptomer på neurologisk toksicitet, indtil ICANS fortager sig. ^{c,d}

Grad ^a	Handlinger
	Giv understøttende behandling og overvej neurologisk konsultation og evaluering. Overvej en enkelt dosis dexamethason 10 mg, hvis patienten ikke tager andre kortikosteroider. Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse.
Grad 2 ICE^b 3-6 eller nedsat bevidsthedsniveau, men vågner ved stemmer	Pausér Lunsumio og monitorer symptomer på neurologisk toksicitet, indtil ICANS fortager sig.^{c,d} Giv understøttende behandling og overvej neurologisk konsultation og evaluering. Behandl med dexamethason 10 mg intravenøst hver 6. time, hvis patienten ikke tager andre kortikosteroider, indtil bedring til grad 1. Nedtrap derefter. Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse.
Grad 3 ICE^b 0-2 eller nedsat bevidsthedsniveau, men vågner ved taktil stimulering eller enhver form for klinisk krampeanfald, der fortager sig hurtigt, eller fokalt/lokalt ødem på neurologisk scanning	Pausér Lunsumio og monitorer symptomer på neurologisk toksicitet, indtil ICANS fortager sig.^{d,e} Giv understøttende behandling, som kan omfatte intensiv behandling, og overvej neurologisk konsultation og evaluering. Behandl med dexamethason 10 mg intravenøst hver 6. time, hvis patienten ikke tager andre kortikosteroider, indtil bedring til grad 1. Nedtrap derefter. Overvej ikke-sederende antikonvulsiva som anfaldsprofylakse, indtil ICANS fortager sig. Brug antikonvulsiva til anfaldsbehandling efter behov. Ved recidiverende ICANS af grad 3 overvejes permanent seponering af Lunsumio.
Grad 4 ICE^b er 0 eller patienten kan ikke vækkes eller kræver kraftige eller gentagne taktile stimuli for at vågne, eller livstruende, langvarigt krampeanfald (> 5 min) eller gentagne krampeanfald uden tilbagevenden til baseline eller dyb fokal motorisk svækkelse eller diffust cerebral blødning på neurologisk scanning	Seponer Lunsumio permanent. Giv understøttende behandling, som kan omfatte intensiv behandling, og overvej neurologisk konsultation og evaluering. Behandl med dexamethason 10 mg intravenøst hver 6. time, hvis patienten ikke tager andre kortikosteroider, indtil bedring til grad 1. Nedtrap derefter.

Grad ^a	Handlinger
	Alternativt kan det overvejes at give methylprednisolon 1.000 mg pr. dag intravenøst i 3 dage. Hvis symptomernes bedres, behandles derefter som anført ovenfor. Overvej ikke-sederende antikonvulsiva som anfaldsprofylakse, indtil ICANS fortager sig. Brug antikonvulsiva til anfaldsbehandling efter behov.

^a American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)-konsensus-klassificeringskriterier.

^b Hvis patienten kan vækkes og er i stand til at udføre ICE-vurdering (immuneffektorcelle-associeret encefalopati), vurderes følgende: Orientering (kender år, måned, by, hospital = 4 point), Benævnelse (kan nævne 3 genstande, f.eks. "peg på et ur, en kuglepen, en knap" = 3 point), Evne til at følge kommandoer (f.eks. "vis mig 2 fingre" eller "luk øjnene, og ræk tungen ud" = 1 point), Skriveegenskab (kan skrive en standardsætning = 1 point) og Opmærksomhed (tælle baglæns fra 100 i tiere) = 1 point). Hvis patienten ikke kan vækkes og ikke er i stand til at udføre en ICE-vurdering (grad 4 ICANS) = 0 point.

^c Overvej typen af neurologisk toksicitet, inden det beslutes at pausere Lunsumio.

^d Se *Forsinket eller manglende dosis* for vejledning i genoptagelse af Lunsumio efter dosisforsinkelse.

^e Vurder benefit/risk inden genoptagelse af Lunsumio.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering af Lunsumio er ikke påkrævet hos patienter ≥ 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Lunsumio er ikke blevet undersøgt hos patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion. Baseret på farmakokinetik anses dosisjusteringer ikke for nødvendige hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Lunsumio er ikke blevet undersøgt hos patienter med alvorlig nedsat leverfunktion. Baseret på farmakokinetik anses dosisjusteringer ikke for nødvendige (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af Lunsumio hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt.

Administration

Lunsumio er kun til intravenøs brug.

Lunsumio skal fortyndes ved hjælp af aseptisk teknik under overvågning af en læge eller sundhedspersonale. Det skal administreres som en intravenøs infusion gennem en dertil separat infusionslange. Brug ikke et *in-line*-filter til at administrere Lunsumio. Dråbekammer kan bruges til at administrere Lunsumio.

Den første serie af Lunsumio skal administreres over mindst 4 timer som intravenøse infusioner. Hvis infusionerne er veltolererede i serie 1, kan efterfølgende serier administreres som infusioner over 2 timer.

Lunsumio må ikke administreres som intravenøs push- eller bolus-injektion.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS)

CRS, herunder livstruende reaktioner, er set hos patienter, der fik Lunsumio (se pkt. 4.8). Tegn og symptomer omfattede pyreksi, kulderystelser, hypotension, takykardi, hypoxi og hovedpine. Infusionsrelaterede reaktioner kan være svære at skelne fra manifestationer af CRS. CRS-hændelser forekom overvejende i serie 1 og var hovedsageligt forbundet med dosisadministration på dag 1 og dag 15.

Patienterne skal som minimum præmedicineres med kortikosteroider, antipyretika og antihistaminer frem til serie 2. Patienterne skal være tilstrækkeligt hydreret før administration af Lunsumio. Patienterne skal overvåges for tegn eller symptomer på CRS. Patienterne bør rådgives om at søge omgående lægehjælp ved tegn eller symptomer på CRS. Lægen skal påbegynde understøttende behandling med tocilizumab og/eller kortikosteroider som angivet (se pkt. 4.2).

Hæmofagocytisk lymfocytose (HLH), herunder dødelige tilfælde, er blevet rapporteret hos patienter der fik Lunsumio. HLH er et livstruende syndrom karakteriseret ved feber, hepatomegali og cytopenier. HLH bør overvejes når præsentationen af CRS er atypisk eller langvarig. Patienterne bør monitoreres for kliniske tegn og symptomer på HLH (se pkt. 4.2). For mistænkt HLH, bør Lunsumio afbrydes og behandling af HLH initieres.

Alvorlige infektioner

Alvorlige infektioner som lungebetændelse, bakteriæmi og sepsis eller septisk chok er forekommet hos patienter, der fik Lunsumio, hvoraf nogle var livstruende eller havde dødelig udgang (se pkt. 4.8). Febril neutropeni blev observeret hos patienter efter infusion med Lunsumio.

Lunsumio må ikke administreres, hvis der er aktive infektioner. Der bør udvises forsigtighed, når brug af Lunsumio overvejes hos patienter med tidligere tilbagevendende eller kroniske infektioner (f.eks. kronisk, aktiv Epstein-Barr-virus) med underliggende sygdomme, der kan prædisponere for infektioner, eller som tidligere har fået signifikant immunsuppressiv behandling. Patienterne skal behandles med profylaktiske antibakterielle, antivirale og/eller svampedræbende lægemidler efter behov. Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på infektion, før og efter administration af Lunsumio, og de skal gives en passende behandling. I tilfælde af febril neutropeni skal patienterne undersøges for infektion og behandles med antibiotika, væske og anden understøttende behandling i henhold til lokale retningslinjer.

Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS)

ICANS er forekommet hos patienter, som fik Lunsumio, herunder alvorlige og livstruende reaktioner. ICANS kan forekomme samtidig med CRS, efter resolution af CRS eller ved fravær af CRS. Manifestationer af ICANS, der er rapporteret i kliniske forsøg, omfattede forvirringstilstand, sløvhed, encefalopati, nedsat bevidsthedsniveau og hukommelsesbesvær. Størstedelen af tilfældene forekom i serie 1.

Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på ICANS efter administration af Lunsumio. Patienterne skal rådgives om straks at søge læge, hvis der på noget tidspunkt opstår tegn eller symptomer (se patientkort nedenfor).

Patienterne skal rådgives om at udvise forsigtighed, når de kører bil, cykler eller bruger tunge eller potentielt farlige maskiner (eller helt undgå disse aktiviteter, hvis de har symptomer) (se pkt. 4.7).

Ved de første tegn på symptomer på ICANS behandles i henhold til ICANS-vejledningen i tabel 4. Behandlingen med Lunsumio skal pauseres eller seponeres permanent som anbefalet.

Tumorflare

Tumorflare er rapporteret hos patienter, der har fået behandling med Lunsumio (se pkt. 4.8). Manifestationerne omfattede nye eller forværrede pleuraeffusion, lokaliseret smerte og hævelse ved lymfomlæsioner og tumorinflammation. I overensstemmelse med Lunsumios virkningsmekanisme skyldes tumorflare sandsynligvis tilstrømningen af T-celler til tumorområder efter administration af Lunsumio.

Der er ikke identificeret specifikke risikofaktorer for tumorflare, men der er en øget risiko for kompromittering og morbiditet på grund af masseeffekt, som er sekundær til tumorflare hos patienter med større tumorer placeret i umiddelbar nærhed af luftveje og/eller et vitalt organ. Patienter, der behandles med Lunsumio, skal overvåges og undersøges for tumorflare på kritiske anatomiske steder.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS er rapporteret hos patienter, der har fået behandling med Lunsumio (se pkt. 4.8). Patienterne skal være tilstrækkeligt hydreret før administration af Lunsumio. Patienterne skal behandles med profylaktisk anti-hyperurikæmisk (f.eks. allopurinol, rasburicase) efter behov. Patienterne skal overvåges for tegn eller symptomer på TLS, især patienter med høj tumorbyrde eller hurtigt prolifererende tumorer, og patienter med nedsat nyrefunktion. Patienterne skal overvåges i forhold til blodbillede, og abnormiteter skal håndteres straks.

Immunisering

Levende og/eller levende svækkede vacciner må ikke gives samtidig med Lunsumio. Der er ikke gennemført forsøg med patienter, der for nylig har fået levende vacciner.

Patientkort

Den ordinerende læge skal drøfte risikoen ved behandling med Lunsumio med patienten. Patienten skal have udleveret et patientkort og instrueres i at have det på sig hele tiden. Patientkortet beskriver de almindelige tegn og symptomer på CRS og ICANS, herunder instruktioner om, hvornår en patient skal søge lægehjælp.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

En forbigående klinisk relevant effekt på CYP450-substrater med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. warfarin, voriconazol, cyklosporin osv.), kan dog ikke udelukkes, da opstart af behandling med Lunsumio medfører en forbigående stigning i cytokinniveauer, som kan hæmme CYP450-enzymet. Ved opstart af behandling med Lunsumio hos patienter, der behandles med CYP450-substrater med et snævert terapeutisk indeks, skal terapeutisk overvågning overvejes. Dosis af det samtidige lægemiddel skal justeres efter behov.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/Prævention

Fertile kvinder skal anvende effektiv prævention, mens de får Lunsumio og i mindst 3 måneder efter den sidste infusion med Lunsumio.

Graviditet

Der findes ingen data om brug af Lunsumio hos gravide kvinder. Dyreforsøg har været utilstrækkelige i forhold til reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Lunsumio frarådes under graviditet og hos fertile kvinder, der ikke bruger prævention.

Amning

Det vides ikke, om monsunetuzumabs metabolitter udskilles i modermælk. En risiko for det nyfødte barn/spædbørn kan ikke udelukkes. Amning skal stoppes under behandling med Lunsumio.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om human fertilitet. Der blev ikke observeret svækkelse i mandlige eller kvindelige reproduktionsorganer i 26-ugers toksicitetsundersøgelser med cynomolgusaber ved eksponeringer (AUC) svarende til eksponering (AUC) hos patienter, der fik den anbefalede dosis.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Lunsumio påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

På grund af risikoen for ICANS er patienter, som får Lunsumio, i risiko for nedsat bevidsthedsniveau (se pkt. 4.4). På grund af risikoen for ICANS skal patienterne rådes til at udvise forsigtighed, når de kører bil, cykler eller betjener tunge eller potentielt farlige maskiner (eller helt undgå disse aktiviteter, hvis de har symptomer).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

De bivirkninger der er beskrevet i dette punkt, blev identificeret i det centrale kliniske forsøg GO29781 hos patienter, der blev behandlet med den anbefalede dosis (n=218). Patienterne havde follikulært lymfom (41,3%), diffust storcellet B-celle-lymfom/transformeret follikulært lymfom (40,4%), mantle celle lymfom (11,5%), Richters transformation (6,4%) og andre histologier (0,5%). Det gennemsnitlige antal serier med Lunsumio var 8 (intervallet 1-17), 37% af patienterne fik 8 serier, og 15% fik mere end 8 serier – op til 17 serier.

De mest almindelige observerede bivirkninger ($\geq 20\%$) var cytokinfrigivelsessyndrom, neutropeni, pyreksi, hypofosfatæmi og hovedpine. De mest almindelige alvorlige observerede bivirkninger ($\geq 2\%$) var cytokinfrigivelsessyndrom (CRS) (21% efter ASTCT-klassificeringssystemet), pyreksi (5%) og lungebetændelse (3%). Ni ud af 218 patienter (4,1%) stoppede med Lunsumio på grund af en bivirkning. CRS var den eneste bivirkning, der førte til seponering hos mere end én patient (2 patienter [0,9%]).

Tabeloversigt over bivirkninger

Bivirkningerne er angivet nedenfor efter MedDRA-systemorganklasse og med følgende frekvensskategorier. Frekvensskategorier defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget

sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data). Bivirkningerne vises med faldende alvorlighedsgrad inden for hver frekvens.

Tabel 5 Bivirkninger hos patienter, der fik behandling med Lunsumio

Systemorganklasse / foretrukken term eller bivirkning	Alle grader	Grad 3-4
Infektioner og parasitære sygdomme		
Infektion i de øvre luftveje	Almindelig	Almindelig
Urinvejsinfektion	Almindelig	Almindelig
Lungebetændelse	Almindelig	Almindelig
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		
Tumorflare	Almindelig	Almindelig
Blod og lymfesystem		
Neutropeni ¹	Meget almindelig	Meget almindelig
Anæmi	Meget almindelig	Almindelig
Trombocytopeni ²	Meget almindelig	Almindelig
Febril neutropeni	Almindelig	Almindelig
Hæmofagocytisk lymfohistiocytose ⁵	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Immunsystemet		
Cytokinfrigivelsessyndrom ³	Meget almindelig	Almindelig
Metabolisme og ernæring		
Hypofosfatæmi	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypokaliæmi	Meget almindelig	Almindelig
Hypomagnesiæmi	Meget almindelig	Meget sjælden
Tumorlysesyndrom	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Nervesystemet		
Hovedpine	Meget almindelig	Ikke almindelig
Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom ^{4,5}	Almindelig	Meget sjælden
Mave-tarm-kanalen		
Diarré	Meget almindelig	Meget sjælden

Hud og subkutane væv		
Udslæt	Meget almindelig	Ikke almindelig
Pruritus	Meget almindelig	Meget sjælden
Tør hud	Meget almindelig	Meget sjælden
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Pyreksi	Meget almindelig	Almindelig
Kulderystelser	Meget almindelig	Ikke almindelig
Undersøgelser		
Alaninaminotransferase, forhøjet	Meget almindelig	Almindelig
Aspartataminotransferase, forhøjet	Almindelig	Almindelig

¹ Neutropeni omfatter neutropeni og fald i neutrofilantal

² Trombocytopeni omfatter trombocytopeni og fald i trombocytaltal

³ I henhold til *American Society for Transplant and Cellular Therapy*

⁴ Konsistent med det medicinske begreb ICANS i henhold til *American Society for Transplant and Cellular Therapy* og omfatter forvirringstilstand, ICANS, sløvhed, encefalopati, nedsat bevidsthedsniveau og hukommelsesbesvær

⁵ Den beregnede hyppighed er baseret på yderligere kliniske forsøg

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS)

CRS (ASTCT klassificeringssystem) uanset grad forekom hos 39% (86/218) af patienterne, hvor grad 2 forekom hos 14%, grad 3 forekom hos 2,3%, og grad 4 forekom hos 0,5% af patienterne som fik behandling med Lunsumio. Den ene patient med grad 4-hændelsen var en patient med FL i den leukæmiske fase, som også samtidig havde TLS.

CRS uanset grad forekom hos 15% af patienterne efter dosis på dag 1 i serie 1, hos 5% efter dosis på dag 8 i serie 1, hos 33% efter dosis på dag 15 i serie 1, 5% forekom hos patienter efter serie 2 og 1% i serie 3 og derefter. Mediantiden til CRS-debut fra starten af administration på dag 1 i serie 1 var 5 timer (interval: 1-73 timer), dag 8 i serie 1 var 28 timer (interval: 5-81 timer), dag 15 i serie 1 var 25 timer (interval: 0,1-391 timer), og dag 1 i serie 2 var 46 timer (interval: 12-82 timer). CRS forsvandt hos alle patienter, og den gennemsnitlige varighed af CRS-bivirkninger var 3 dage (interval 1-29 dage).

Af de 86 patienter, der fik CRS, omfattede de mest almindelige tegn og symptomer på CRS pyreksi (98%), kulderystelser (36%), hypotension (35%), takykardi (24%), hypoxi (22%) og hovedpine (16%).

Tocilizumab og/eller kortikosteroider er blevet brugt til behandling af en CRS-hændelse hos 16% af patienterne: 6% fik tocilizumab alene, 6% fik kortikosteroider alene og 4% fik både tocilizumab og kortikosteroider. Blandt de 10% af de patienter, der fik tocilizumab (med eller uden kortikosteroider), fik 86% kun en dosis tocilizumab, og ikke mere end to doser tocilizumab, der blev administreret til en enkelt CRS-bivirkning. Hos patienter, der fik CRS af grad 2, fik 48% af patienterne symptomatisk behandling uden kortikosteroider eller tocilizumab, 18% fik tocilizumab alene, 21% fik kortikosteroider alene, og 12% fik både kortikosteroider og tocilizumab. Patienter med CRS af grad 3 eller grad 4 fik tocilizumab, kortikosteroider, vasopressorer og/eller ilttilskud. Tre procent af patienterne oplevede hypotension og/eller hypoksi uden feber efter administration af Lunsumio, 2% af patienterne fik tocilizumab og/eller kortikosteroider, hvis de ikke havde feber.

Hospitalsindlæggelser på grund af CRS forekom hos 21% af patienterne, og medianvarigheden af indlæggelsen var 5 dage (interval 0-30 dage).

Neutropeni

Neutropeni uanset grad forekom hos 28% af patienterne, herunder 24% hændelser af grad 3-4. Mediantiden til start af første hændelse med neutropeni/fald i neutrofiltal var 48 dage (interval: 1-280 dage) med en medianvarighed på 8 dage (interval: 1-314 dage). Af de 60 patienter, der havde neutropeni/fald i neutrofiltal, fik 68% G-CSF til behandling af bivirkningerne.

Alvorlige infektioner

Alvorlige infektioner uanset grad forekom hos 17% af patienterne. 1,8% af patienterne oplevede alvorlige infektioner samtidig med neutropeni af grad 3-4. Mediantiden til start af første alvorlige infektion var 50 dage (interval: 1-561 dage) med en medianvarighed på 12 dage (interval: 2-174 dage). Bivirkninger af grad 5 forekom hos 0,9% af patienterne, og omfattede lungebetændelse og sepsis.

Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom

Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS) forekom hos 2,1 % (20/949) af patienterne. 19 patienter havde hændelser af grad 1-2, og 1 patient havde en hændelse af grad 3. Størstedelen af hændelserne forekom i den første behandlingsserie. Størstedelen af hændelserne fortog sig. Den mediane tid til hændelse fra første dosis var 17 dage (interval: 1 til 48 dage). Den mediane varighed var 3 dage (interval: 1-20 dage).

Tumorflare

Tumorflare (herunder pleuraeffusion og tumorinflammation) forekom hos 4% af patienterne, hvilket omfattede 1,8% bivirkninger af grad 2 og 2,3% bivirkninger af grad 3. Mediantiden til start var 13 dage (interval 5-84 dage), og medianvarigheden var 10 dage (interval 1-77 dage).

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS forekom hos 0,9% af patienterne, samtidig med CRS. En patient med follikulært lymfom var i den leukæmiske fase, og oplevede grad TLS af grad 4. TLS-start var på dag 2 og 24, og fortog sig inden for henholdsvis 4 og 6 dage.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V*](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering skal patienterne overvåges nøje for tegn eller symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk behandling skal igangsættes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler; andre antineoplastiske midler; monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01FX25

Virkningsmekanisme

Mosunetuzumab er et anti-CD20/CD3 T-celle engagerende bispecifikt antistof rettet mod B-celler, der udtrykker CD20. Det er en betinget agonist; targeteret B-celle død er kun observeret ved samtidig binding til CD20 på B-celler og CD3 på T-celler. Involvering af begge arme af mosunetuzumab resulterer i dannelsen af en immunologisk synapse mellem en mål-B-celle og en cytotoxisk T-celle, hvilket fører til T-celle aktivering. Efterfølgende målrettet frigivelse af perforin og granzym fra T-celle aktivering gennem den immunologiske synapse inducerer B-celle lysis, der fører til celledød.

Lunsumio forårsagede B-celle depletering (defineret som CD19 B-celletal $< 0,07 \times 10^9/l$) og hypogammaglobulinæmi (defineret som IgG-niveauer $< 500 \text{ mg/dl}$).

Klinisk virkning og sikkerhed

Recidiverende eller refraktært B-celle non-Hodgkins lymfom

Et åbent, multicenter, multi-kohortestudie (GO29781) blev gennemført for at evaluere Lunsumio hos patienter med recidiverende eller refraktært B-celle non-Hodgkins lymfom, for hvem der ikke var nogen tilgængelig behandling, der kunne forbedre overlevelsen. I kohorten med FL (n=90) skulle patienter med recidiverende eller refraktært FL (grad 1-3A) have fået mindst to tidligere systemiske behandlinger, herunder et anti-CD20 monoklonalt antistof og et alkylende lægemiddel. Patienter med FL grad 3b og patienter med transformeret FL ved studiestart kunne ikke deltage. Patienter med transformeret FL i anamnesen, men FL grad 1-3A ved studiestart blev inkluderet i FL-kohorten.

Studiet ekskluderede patienter med *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-performancestatus ≥ 2 , signifikant kardiovaskulær sygdom (hjertesygdom klasse III eller IV i henhold til New York Heart Association, myokardieinfarkt inden for de sidste 6 måneder, ustabile arytmier eller ustabil angina pectoris), signifikant aktiv lungesygdom, nedsat nyrefunktion (kreatininclearance [CrCl] $< 60 \text{ ml/min}$ med forhøjet serumkreatininniveau), aktiv autoimmun sygdom, der kræver immunsuppressiv behandling, aktive infektioner (dvs. kronisk aktiv EBV, akut eller kronisk hepatitis C, hepatitis B, hiv), progressiv multifokal leukoencefalopati, nuværende eller tidligere CNS-lymfom eller CNS-sygdom, tidligere makrofagaktiveringssyndrom/hæmfagocytisk lymfocytose, forudgående allogen stamcelletransplantation eller forudgående organtransplantation.

Patienterne fik Lunsumio intravenøst i en 21-dages serie som følger:

- Serie 1 dag 1: 1 mg
- Serie 1 dag 8: 2 mg
- Serie 1 dag 15: 60 mg
- Serie 2 dag 1: 60 mg
- Serie 3 og efter dag 1: 30 mg

Det gennemsnitlige antal serier var 8, 59% af patienterne fik 8 serier, og 18% fik mere end 8 serier – op til 17 serier.

Medianalderen var 60 år (interval 29 til 90 år), hvor 31% var > 65 år, og 7,8% var ≥ 75 år. 61% var mænd, 82% var hvide, 9% var asiatiske, 4% var sorte, 100% havde en performancestatus i henhold til ECOG-performancestatus på 0 eller 1 og 34% af patienterne havde massiv sygdom (mindst en læsion $> 6 \text{ cm}$). Mediantallet af tidligere behandlinger var 3 (interval: 2-10), hvor 38% havde fået 2 tidligere behandlinger, 31% havde fået 3 tidligere behandlinger og 31% havde fået mere end 3 tidligere behandlinger.

Alle patienter havde fået tidligere anti-CD20- og alkylende behandling, 21% havde fået autolog stamcelletransplantation, 19% havde fået PI3K-hæmmere, 9% havde fået tidligere rituximab plus lenalidomidbehandling, og 3% havde fået CAR-T behandling. 79% af patienterne var refraktære over for tidligere anti-CD20 monoklonale antistofbehandlinger, og 53% var refraktære over for både behandling med anti-CD20 monoklonalt antistof og alkylende behandling. 69% af patienterne var refraktære over for den sidste tidligere behandling, og 52% havde sygdomsudvikling inden for 24 måneder efter første systemiske behandling.

Det primære effektrelaterede endepunkt var komplet respons (CR) som vurderet af et uafhængigt kontrolorgan (IRF) i henhold til standardkriterierne for NHL (Cheson 2007). Effektrésultatene er sammenfattet i tabel 6.

Tabel 6 Oversigt over effekten hos patienter med recidiverende/refraktært FL

Effektparameter	Lunsumio N=90
Median observationstid 18,3 måneder (interval 2-27 måneder)	
Komplet respons , n (%), (95% KI)	54 (60,0) (49,1, 70,2)
Objektiv responsrate , n (%) (95% KI)	72 (80,0) (70,3; 87,7)
Partiel respons, n (%) (95% KI)	18 (20,0) (12,3; 29,8)
Varighed af respons (DOR)¹	
Patienter med hændelse, n (%)	29 (40,3)
Median, måneder (95% KI)	22,8 (9,7, NR)
K-M hændelsesfri andel	
12 måneder (95% KI)	61,8 (50,0; 73,7)
18 måneder (95% KI)	56,9% (44,1; 69,6)
Varighed af fuld respons (DORC)²	
Patienter med hændelse, n (%)	16 (29,6)
Median, måneder (95% KI)	NR (14,6, NR)
K-M hændelsesfri andel,	
12 måneder (95% KI)	71,4 (57,9, 84,9)
18 måneder (95% KI)	64,7 (48,0, 79,4)

KI=konfidensinterval; K-M=Kaplan-Meier; NR=ikke opnået

Klinisk ”cut-off”: 27. august 2021

Hypotesetest blev udført på det primære endepunkt for IRF-vurderet CR-rate.

¹ DOR defineres som tiden fra den første forekomst af dokumenteret PR eller CR, indtil patienten oplever en hændelse (dokumenteret sygdomsprogression eller død uanset årsag, alt efter hvad der sker først).

² DORC defineres som tiden fra den første forekomst af dokumenteret PR eller CR, indtil patienten oplever en hændelse (dokumenteret sygdomsprogression eller død uanset årsag, alt efter hvad der sker først).

Den gennemsnitlige opfølgning for DOR var 14,9 måneder. Yderligere undersøgende virkningsudfald omfattede gennemsnitstid til første respons (1,4 måneder, interval: 1,1-8,9) og gennemsnitstid til første fulde respons (3,0 måneder, interval: 1,1-18,9).

Immunogenicitet

Immunogeniciteten af mosunetuzumab blev evalueret ved hjælp af en enzymkoblet immunosorbentanalyse (ELISA). Ingen patienter testede positive for anti-mosunetuzumab-antistoffer blandt 418 ADA-evaluerbare patienter, som fik Lunsumio intravenøst som monoterapi i forsøg GO27981. På grundlag af de foreliggende oplysninger kunne den kliniske relevans af anti-mosunetuzumab-antistoffer ikke vurderes.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Lunsumio i alle undergrupper af den pædiatriske population for behandling af modne B-celleneoplasmer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Betinget godkendelse

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive opdateret.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Mosunetuzumabs farmakokinetiske eksponering steg ca. dosisproportionalt over det undersøgte dosisinterval, fra 0,05 til 60 mg. Populationens farmakokinetik efter intravenøse administrationer af Lunsumio blev beskrevet med en 2-kompartiment farmakokinetisk model med tidsafhængig clearance, som blev parameteriseret som faldende til et steady-state plateau (CL_{ss}) fra en baseline-værdi (CL_{base}) ved starten af behandlingen i henhold til overgangshalveringstid på 16,3 dage. Moderat til høj farmakokinetisk variabilitet for mosunetuzumab blev observeret og karakteriseret ved interindividuel variabilitet (IIV) i intervallet fra 18% til 86% variationskoefficient (CV) for mosunetuzumabs farmakokinetiske parametre: IIV blev anslået for CL_{base} (63% CV), central fordelingsvolumen (31% CV), perifer fordelingsvolumen (25% CV), CL_{ss} (18% CV) og midlertidig halveringstid (86% CV).

Efter de første to serier (dvs. 42 dage) af doseringen med Lunsumio når serumkoncentrationen C_{max} ved afslutningen af dosis af intravenøs infusion af Lunsumio på dag 1 i serie 2 med en gennemsnitlig maksimal koncentration på 17,9 µg/ml og %CV på 49,6%. Den gennemsnitlige mosunetuzumab-eksponering (AUC) i alt over to serier (42 dage) var 126 dage•µg/ml med %CV på 44,4%.

Absorption

Lunsumio administreres intravenøst.

Fordeling

Populationsestimatet af den centrale fordelingsvolumen for mosunetuzumab var 5,49 l ved intravenøs infusion af mosunetuzumab. Da mosunetuzumab er et antistof, blev der ikke udført proteinbindingsundersøgelser.

Biotransformation

Den metaboliske vej for mosunetuzumab er ikke blevet direkte undersøgt. Ligesom andre former for protein terapi, forventes mosunetuzumab at blive nedbrudt til små peptider og aminosyrer via de katabolske veje.

Elimination

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse var den estimerede gennemsnitlige CL_{ss} og baseline-clearance (CL_{base}) henholdsvis 1,08 l/dag og 0,584 l/dag. Den estimerede terminale

halveringstid var 16,1 dage ved *steady state* baseret på populationsfarmakokinetiske estimater. Resultaterne af forsøg GO29781 indikerer, at mosunetuzumabs serumkoncentration når C_{max} ved afslutningen af den intravenøse infusion og falder på en bi-eksponentiel måde.

Særlige populationer

Ældre

Alder havde ingen indflydelse på mosunetuzumabs farmakokinetik baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse med patienter i alderen 19-96 år (n = 439). Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikant forskel i mosunetuzumabs farmakokinetik for patienter i denne aldersgruppe.

Kropsvægt

Ligesom med andre terapeutiske proteiner var kropsvægt positivt forbundet med mosunetuzumabs anslåede clearance og fordelingsvolumen. Baseret på eksponerings responsanalyse og kliniske eksponeringsmargener, og når man ser på eksponeringen hos patienter med enten "lav" (<50 kg) or "høj" (≥112 kg) vægt, er der dog ikke behov for dosisjustering på grund af patientens kropsvægt.

Køn

Baseret på populationsfarmakokinetisk analyse er *steady-state clearance* for mosunetuzumab marginalt lavere hos kvinder (~13%) end hos mænd. Der er ikke behov for dosisjustering på grund af køn, baseret på eksponeringsresponsanalyse.

Race

Race (asiatisk vs. ikke-asiatisk) blev ikke identificeret som en kovariant, der påvirker mosunetuzumabs farmakokinetik.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført særlige studier for at fastslå effekten af nyrefunktionsnedsættelse på mosunetuzumabs farmakokinetik. Renal elimination af intakt mosunetuzumab, et IgG monoklonalt antistof, forventes at være lav og af mindre betydning.

Den populationsfarmakokinetiske analyse af mosunetuzumab viste, at kreatininclearance (CrCl) ikke påvirker mosunetuzumabs farmakokinetik. Mosunetuzumabs farmakokinetik hos patienter med mild (CrCl 60 til 89 ml/min, n=178) eller moderat (CrCl 30 til 59 ml/min, n=53) nyrefunktionsnedsættelse var den samme som hos patienter med normal nyrefunktion (CrCl ≥ 90 ml/min, n=200). Farmakokinetiske data hos patienter med svær nyrefunktionsnedsættelse (CrCl 15 til 29 ml/min) er begrænset (n=1), derfor kan der ikke fremsættes dosisanbefalinger. Lunsumio blev ikke undersøgt hos patienter med nyresygdom i slutstadiet, og/eller patienter, som er i dialyse.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført særlige studier for at fastslå effekten af leverfunktionsnedsættelse på mosunetuzumabs farmakokinetik. IgG elimineres hovedsageligt via intracellulær katabolisme, og leverfunktionsnedsættelse forventes ikke at påvirke clearance for mosunetuzumab.

Den populationsfarmakokinetiske analyse af mosunetuzumab viste, at leverfunktionsnedsættelse ikke påvirker mosunetuzumabs farmakokinetik. Mosunetuzumabs farmakokinetik hos patienter med let nedsat leverfunktion (total bilirubin > ULN til 1,5 x ULN eller ASAT > ULN, n=53) var den samme som hos patienter med normal leverfunktion (n=384). Antallet af patienter med moderat leverfunktionsnedsættelse er begrænset (total bilirubin > 1,5-3 x ULN, ASAT, n=2), og der er ikke blevet undersøgt patienter med svær leverfunktionsnedsættelse.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført forsøg for at undersøge farmakokinetikken af mosunetuzumab i den pædiatriske population (< 18 år).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Systemisk toksicitet

De vigtigste, ikke-kliniske fund med mosunetuzumab identificeret i toksicitetsforsøg med enkelt doser og gentagne doser af op til 26 ugers varighed omfattede forbigående CRS efter administration, primært begrænset til den første dosis, vaskulære/perivaskulære inflammatoriske celleinfiltrater, der primært var i CNS og sjældent i andre organer, der sandsynligvis var sekundære i forhold til cytokinfrigivelse og immuncelleaktivering og øget modtagelighed for infektion efter kronisk dosering på grund af vedvarende B-celle depletering.

Alle resultaterne blev betragtet som farmakologisk medierede virkninger og reversible. På tværs af forsøg var der en enkelt forekomst af kramper hos et dyr ved C_{max} og AUC eksponeringer (i gennemsnit over 7 dage) på henholdsvis 3,3 og 1,8 gange højere end hos patienter, der fik Lunsumio ved den anbefalede dosis og plan i forsøg GO29781.

Nedsat fertilitet

En vurdering af de mandlige og kvindelige reproduktive organer blev inkluderet i et 26-ugers kronisk toksicitetsforsøg hos kønsmodne cynomolgusaber, der fik intravenøs infusion. Mosunetuzumab havde ingen effekt på hverken mandlige eller kvindelige reproduktive organer ved eksponeringer (AUC) svarende til eksponering (AUC) hos patienter, der fik den anbefalede dosis.

Reproduktionstoksicitet

Der er ikke udført udviklingstoksicitetsforsøg hos dyr med mosunetuzumab. Baseret på lav placentalt overførsel af antistoffer i første trimester, virkningsmekanismen og de tilgængelige data om mosunetuzumab og data om anti-CD20-antistofklassen er risikoen for teratogenicitet lav. Forsøg med mosunetuzumab hos ikke-drægtige dyr har vist, at langvarig B-celledpletering kan føre til øget risiko for opportunistisk infektion, som kan forårsage fostertab. Forbigående CRS i forbindelse med administration af Lunsumio kan også være skadeligt ved graviditet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

L-histidin
L-methionin
Eddikesyre (pH-justering)
Sukrose
Polysorbat 20 (E 432)
Vand til injektionsvæske

6.2 Uforligeligheder

- Lunsumio må ikke blandes med eller administreres gennem samme infusionslange som andre lægemidler.
- Brug ikke andre solvens end natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, opløsning til at fortynde Lunsumio, da brugen ikke er undersøgt.

- Der er ikke observeret uforlideligheder mellem Lunsumio og intravenøse infusionsposer med produkt kontakt materialer af polyvinylchlorid (PVC) eller polyolefiner (PO,) som f.eks. polyethylen (PE) og polypropylen (PP). Derudover er der ikke observeret uforlideligheder med infusionsset eller infusionshjælpemidler med produktkontaktmaterialer af PVC, PE, polyurethan (PUR), polybutadien (PBD), silikone, akrylonitril-butadien-styren (ABS), polycarbonat (PC), polyetherurethan (PEU), fluorerede ethylenpropylen (FEP) eller polytetrafluorethylen (PTFE) eller med dråbekammer filter membran bestående af polyamid (PA).
- Brug ikke et in-line-filter.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år

Fortyndet opløsning

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er påvist i 24 timer ved 2 °C - 8 °C og 24 timer ved 9 °C - 30 °C.

Af mikrobiologiske hensyn skal produktet anvendes straks. Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstiden og -betingelserne brugerens ansvar og bør normalt ikke være over 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre fortynding er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

For opbevaringsbetingelser efter fortynding af lægemidlet henvises til pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

1 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Type I hætteglas med en butylgummiprop og en aluminiumsforsegling med en mørkegrå *flip-off* plastikhætte, der indeholder 1 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Pakke med et hætteglas.

30 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Type I hætteglas med en butylgummiprop og en aluminiumsforsegling med en lyseblå *flip-off* plastikhætte, der indeholder 30 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Pakke med et hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Generelle forholdsregler

Lunsumio indeholder ingen konserveringsmidler og er kun beregnet til enkeltdosis. Korrekt aseptisk teknik under hele håndteringen af dette lægemiddel skal følges. Må ikke rystes.

Fortyndingsvejledning

Lunsumio skal forud for administrationen fortyndes i en infusionspose af PVC- eller polyolefin, som f.eks. polyethylen og polypropylen, der indeholder natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, opløsning af sundhedspersonale, der anvender aseptisk teknik.

Brug steril kanyler og sprøjte til at klargøre Lunsumio. Kassér eventuel ubrugt opløsning.

Der skal anvendes en dertil separat infusionsslange ved intravenøs administration.

Brug ikke et in-line-filter til at administrere Lunsumio.

Dråbekammer kan bruges til at administrere Lunsumio.

Klargøring til infusion

1. Udtræk og kassér et volumen natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, opløsning svarende til den volumen Lunsumio, der kræves for patientens dosis fra infusionsposen i henhold til tabel 7 nedenfor.
2. Træk det krævede volumen Lunsumio ud af hætteglasset ved hjælp af en steril sprøjte og fortynd i infusionsposen. Kassér eventuel ubrugt opløsning, der er tilbage i hætteglasset.

Tabel 7: Fortynding af Lunsumio

Behandlingsdag		Dosis Lunsumio	Volumen Lunsumio i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, opløsning	Størrelse af infusionspose
Serie 1	Dag 1	1 mg	1 ml	50 ml eller 100 ml
	Dag 8	2 mg	2 ml	50 ml eller 100 ml
	Dag 15	60 mg	60 ml	100 ml eller 250 ml
Serie 2	Dag 1	60 mg	60 ml	100 ml eller 250 ml
Serie 3 og frem	Dag 1	30 mg	30 ml	100 ml eller 250 ml

3. Bland forsigtigt indholdet i infusionsposen ved langsomt at vende posen op og ned. Må ikke rystes.
4. Undersøg infusionsposen for partikler og kassér, hvis der findes partikler.
5. Påfør etiketten fra folderen til infusionsposen.

For opbevaringsbetingelserne for infusionsposerne henvises til pkt. 6.3.

Bortskaffelse

Udledning af lægemidler i miljøet skal minimeres. Lægemidler må ikke bortskaffes via spildevand, og bortskaffelse gennem husholdningsaffald skal undgås.

Følgende punkter skal nøje overholdes vedrørende brug og bortskaffelse af sprøjter og andre skarpe genstande:

- Kanyler og sprøjter må aldrig genanvendes.
- Placer alle kanyler og sprøjter i kanyleboks (punkteringsfri beholder til bortskaffelse).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 3. juni 2022
Dato for seneste fornyelse: 19. april 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene til indsendelse af PSURs for dette lægemiddel er beskrevet i Artikel 9 i forordningen (EC) No 507/2006 og, i overensstemmelse hermed, skal markedsføringsindehaveren (MAH) indsende PSURs hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- På anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

- Når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle patienter/behandlere, der forventes at bruge Lunsumio, i de enkelte medlemsstater, hvor Lunsumio markedsføres, har adgang til/får udleveret patientkortet, som informerer og forklarer patienterne risikoen for cytokinfrigivelsessyndrom (CRS) og immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS). Patientkortet indeholder også en advarselsmeddelelse til sundhedspersoner, som behandler patienten, om, at patienten får Lunsumio.

Patientkortet skal indeholde følgende vigtige informationer:

- En beskrivelse af vigtige tegn og symptomer på CRS
- En beskrivelse af vigtige tegn og symptomer på ICANS
- En beskrivelse af, hvornår man øjeblikkeligt skal opsøge sundhedspersonale, eller skal søge akut hjælp, hvis der opstår tegn og symptomer på CRS eller ICANS
- Den ordinerende læges kontaktoplysninger

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a, stk. 4, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at fremlægge yderligere evidens for mosunetuzumabs virkning og sikkerhed ved follikulært lymfom, vil indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægge resultaterne fra studie GO42909, et åbent randomiseret multicenterstudie, der evaluerer mosunetuzumab i kombination med lenalidomid sammenlignet med rituximab i kombination med lenalidomid hos patienter med follikulært lymfom efter mindst én linje af systemisk behandling.	Q3 2026

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lunsumio 1 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
mosunetuzumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hvert hætteglas indeholder 1 mg mosunetuzumab i en koncentration på 1 mg/ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: L-histidin, L-methionin, eddikesyre, sukrose, polysorbat 20, vand til injektionsvæske.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 mg/1 ml
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Kun til engangsbrug
Læs indlægssedlen inden brug
Til intravenøs brug efter fortynding

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Ryst ikke hætteglasset
Brug ikke in-line-filter

Indvendigt på flappen på den ydre karton



Brug ikke in-line-filter
Påfør etiketten fra den medfølgende indlægsseddel til infusionsposen.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab
Må ikke nedfryses
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/22/1649/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**2 ml HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Lunsumio 1 mg sterilt koncentrat
mosunetuzumab
IV brug efter fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 mg/1 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lunsumio 30 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
mosunetuzumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hvert hætteglas indeholder 30 mg mosunetuzumab i en koncentration på 1 mg/ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: L-histidin, L-methionin, eddikesyre, sukrose, polysorbat 20, vand til injektionsvæske.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
30 mg/30 ml
1 hætteglas

5. ANVENDELSMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Kun til engangsbrug
Læs indlægssedlen inden brug
Til intravenøs brug efter fortynding

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Ryst ikke hætteglasset
Brug ikke in-line-filter

Indvendigt på flappen på den ydre karton



Brug ikke in-line-filter
Påfør etiketten fra den medfølgende indlægsseddel til infusionsposen

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab
Må ikke nedfryses
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/22/1649/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**50 ml HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Lunsumio 30 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
mosunetuzumab
Til intravenøs brug efter fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

30 mg/30 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Lunsumio 1 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Lunsumio 30 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
mosunetuzumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Lunsumio
3. Sådan skal du bruge Lunsumio
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Lunsumio indeholder det aktive stof mosunetuzumab, som er en type antistof. Det er et kræftlægemiddel. Det bruges til behandling af voksne med en type blodkræft, der kaldes for follikulært lymfom (FL).

Ved FL bliver en type hvide blodlegemer kaldet for "B-celler" ondartet. De anormale B-celler fungerer ikke normalt og vokser alt for hurtigt og fortrænger de normale B-celler i knoglemarven og lymfekirtlerne, som hjælper med at bekæmpe infektion.

Lunsumio gives til patienter, som har forsøgt mindst to foregående behandlinger mod FL, hvor kræftsygdommen enten ikke har reageret på behandlingerne eller er vendt tilbage.

Virkning

Det aktive stof i Lunsumio, mosunetuzumab, er et monoklonalt antistof, en type protein, der binder til specifikke mål i kroppen. I dette tilfælde binder mosunetuzumab til et målstof, der findes på B-celler, herunder de ondartede B-celler, samt et andet mål på "T-celler", der er en anden type hvide blodlegemer. T-celler udgør en anden del af kroppens forsvar, som kan dræbe invaderende celler. Ved at binde de to celler sammen som en bro, tilskyndes Lunsumio T-cellerne til at dræbe de ondartede B-celler. Dette gør det muligt at kontrollere FL og forhindre spredning.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Lunsumio

Brug ikke Lunsumio

- hvis du er allergisk over for mosunetuzumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Lunsumio (angivet i afsnit 6).

Hvis du er i tvivl, skal du tale med lægen eller sygeplejersken, før du får Lunsumio.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Lunsumio, hvis følgende gælder for dig (eller du er i tvivl):

- hvis du nogensinde har haft problemer med hjerte, lunge eller nyre
- hvis du tidligere har haft en infektion, som varede i lang tid eller bliver ved med at komme tilbage
- du skal have en vaccine, eller du ved, at du måske skal have en i den nærmeste fremtid.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller du er i tvivl), skal du tale med lægen eller sygeplejersken, før du får dette lægemiddel.

Fortæl straks lægen, hvis du får symptomer på nogen af de bivirkninger, der er anført nedenfor under eller efter behandling med Lunsumio. Du kan få brug for yderligere medicinsk behandling. Symptomer på de enkelte bivirkninger er anført i afsnit 4.

- **Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS)** - en tilstand forbundet med medicin, der stimulerer T-celler.
 - Før hver infusion kan du få medicin, som hjælper med at mindske eventuelle bivirkninger af cytokinfrigivelsessyndrom.
 - Hæmofagocytisk lymfohistiocytose er en tilstand hvor immunsystemet danner for mange celler der bekæmper infektioner, kaldet histiocytter og lymfocytter. Tegn og symptomer kan overlappe med CRS, din læge vil tjekke for denne tilstand, hvis din behandling af CRS ikke responderer eller varer længere end forventet.
- **Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS)** – en tilstand der er forbundet med virkninger på nervesystemet. Symptomerne omfatter følelse af forvirring, problemer med hukommelse, sprog eller dømmekraft, desorientering og forvirring, ofte ledsaget af hallucinationer (se, høre eller føle ting, der ikke er der) og manglende koncentrationsevne
- **Tumorlysesyndrom** - nogle mennesker kan få usædvanlige niveauer af nogle salte i blodet - forårsaget af den hurtige nedbrydning af kræftceller under behandlingen.
 - Lægen eller sygeplejersken vil tage blodprøver for at kontrollere for denne tilstand. Før hver infusion bør du være godt hydreret, og du kan få medicin, som hjælper med at sænke niveauet af urinsyre. Det kan mindske eventuelle bivirkninger af tumorlysesyndrom.
- **Tumorflare** - når din kræftsygdom bliver dræbt, kan den reagere og se ud til at blive værre – dette kaldes "tumorflarereaktion".
- **Infektioner** - du kan få tegn på infektion, som kan varierer afhængig af hvor i kroppen infektionen er.

Børn og unge

Lægemidlet må ikke anvendes til børn eller unge under 18 år. Dette skyldes, at der ikke findes oplysninger om brug i denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Lunsumio

Fortæl altid lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette omfatter også håndkøbsmedicin og naturmedicin.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, er det vigtigt, at du fortæller det til lægen før og under behandlingen. Dette skyldes, at Lunsumio kan påvirke dit ufødte barn.

- Brug ikke Lunsumio under graviditeten, medmindre det efter drøftelse med lægen besluttes, at fordelene ved behandlingen opvejer ulemperne for det ufødte barn.

Prævention

Kvinder, der kan blive gravide, skal bruge effektiv prævention under behandlingen – og i 3 måneder, efter sidste dosis Lunsumio.

- Tal med lægen eller sygeplejersken om egnede præventionsmetoder.

Amning

Du må ikke amme under og i mindst 3 måneder efter din sidste behandling. Dette skyldes, at det ikke vides, om Lunsumio udskilles i modermælk og derfor vil kunne påvirke barnet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Lunsumio har væsentlig virkning på din evne til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner. På grund af mulige symptomer på ICAN skal du være forsigtig med at køre bil, cykle eller betjene tunge eller potentielt farlige maskiner. Hvis du aktuelt har sådanne symptomer, skal du undgå disse aktiviteter og kontakte lægen, sygeplejersken eller apoteket. Se afsnit 4 for yderligere information om bivirkninger.

3. Sådan skal du bruge Lunsumio

Lunsumio gives under opsyn af en læge, der har erfaring med at give sådanne behandlinger. Følg den behandlingsplan, som du har fået forklaret af lægen. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Sådan får du Lunsumio

Lunsumio gives i en vene, som et drop (infusion).

- Det gives over 4 timer i den første serie. Hver serie er på 21 dage, og i den første serie vil du få en 4-timers infusion på dag 1, dag 8 og dag 15.
- Hvis bivirkningerne ikke er for alvorlige, kan dosen gives over 2 timer i de følgende serier.

Lægemidler som gives før behandling med Lunsumio

Du kan få andre lægemidler 30 til 60 minutter, før du får Lunsumio. Dette er for at hjælpe med at forhindre infusionsrelaterede reaktioner og feber. Disse andre lægemidler kan omfatte:

- Kortikosteroider – som f.eks. dexamethason eller methylprednisolon
- Paracetamol
- Et antihistamin – som f.eks. diphenhydramin

Hvor meget Lunsumio får du

Lunsumio gives normalt i serier af 21 dage. Den anbefalede behandlingsvarighed er mindst 8 behandlingsserier. Afhængigt af bivirkninger og hvordan sygdommen reagerer på behandlingen, kan du få op til 17 serier.

I serie 1 vil du få 3 doser Lunsumio i løbet af de 21 dage:

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

I serie 2 vil du kun få én dosis:

- Dag 1: 60 mg

I serie 3 til 17 vil du kun få én dosis:

- Dag 1: 30 mg

Hvis du har glemt at bruge Lunsumio

Hvis du glemmer en aftale, skal du med det samme lave en ny aftale. For at behandlingen skal være fuldt effektiv, er det meget vigtigt ikke at gå glip af en dosis.

Hvis du holder op med at bruge Lunsumio

Du må ikke stoppe behandlingen med Lunsumio, medmindre du har drøftet det med din læge. Dette skyldes, at det kan gøre din tilstand værre at stoppe behandlingen.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af dette lægemiddel.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl det straks til lægen, hvis du får en eller flere af symptomerne på nedenstående bivirkninger. Det kan være, at du kun får et eller nogen af disse symptomer.

Cytokinfrigivelsessyndrom

Symptomerne kan inkludere:

- feber (38 °C eller derover)
- kuldegysninger eller kulderystelser
- kold eller bleg, klam hud
- vejrtrækningsbesvær
- svimmelhed eller omtågethed
- hurtig eller uregelmæssig hjerterytme
- forvirring
- voldsom trætheds- eller svaghedsfornemmelse
- besvimelse
- sløret syn
- hovedpine.

Hæmofagocytisk lymfocytose

- feber

- forstørret lever og/eller milt
- hududslæt
- forstørret lymfeknuder
- får let blå mærker
- nyre abnormaliteter
- vejrtrækningsproblemer
- hjerteproblemer

Tumorlysesyndrom

Symptomerne kan inkludere:

- feber
- kuldegysninger
- kvalme eller opkastning
- forvirring
- åndenød
- kramper
- uregelmæssig hjerterytme
- mørk eller uklar urin
- usædvanlig træthed
- muskel- eller ledsmerter.

Påvist i blodprøver

- stigning i kalium, fosfat eller urinsyre – som kan forårsage nyreproblemer (en del af tumorlysesyndrom)

Tumorflare

Symptomerne kan inkludere:

- ømme hævede lymfekirtler
- smerter i brystet
- hoste eller besværet vejrtrækning
- smerter på tumorstedet.

Infektioner

Symptomerne kan inkludere:

- feber
- hoste
- smerter i brystet
- træthed
- åndenød
- smertefuldt udslæt
- ondt i halsen
- brændende smerter under vandladning
- følelse af svaghed eller generel utilpashed.

Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS)

Symptomerne kan opstå dage eller uger efter, at du har fået infusionen, og kan i starten være lette.

Symptomerne kan være:

- forvirring/desorientering
- træthed
- ændret mental tilstand
- nedsat mental tilstand

- hukommelsesbesvær

Hvis du har haft nogen af disse symptomer efter behandling med Lunsumio, skal du straks fortælle lægen. Du kan få brug for medicinsk behandling.

Andre bivirkninger

Meget almindelige: kan påvirke flere end 1 ud af 10 behandlede

- Udslet
- Kløende hud
- Tør hud
- Diarré
- Hovedpine
- Feber
- Kuldegysninger
- Cytokinfrigivelsessymptom

Påvist i blodprøver

- Lavt antal af visse hvide blodlegemer (neutropeni)
- Lavt antal røde blodlegemer, hvilket kan forårsage træthed og åndenød.
- Lavt antal blodplader, hvilket kan øge tendensen til blodudtrædning eller blødning (trombocytopeni)
- Lavt indhold af fosfat, kalium eller magnesium
- Højt indhold af alaninaminotransferase i blodet

Almindelige: kan påvirke op til 1 ud af 10 behandlede

- Lungeinfektion
- Infektion i øvre luftveje (infektion i næse, hals, bihuler)
- Urinvejsinfektion
- Feber på grund af et lavt antal neutrofile granulocytter (en type hvide blodlegemer)
- Tumorflare
- En alvorlig immunreaktion, der påvirker nervesystemet (immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom)
- Påvist i blodprøver
- Forhøjet indhold af leverenzymmer, hvilket kan være tegn på leverproblemer

Ikke almindelige: kan påvirke op til 1 ud af 100 behandlede

- En hurtig nedbrydning af tumorceller, der resulterer i kemiske ændringer i blodet og beskadigelse af organer, herunder nyrer, hjerte og lever (tumorlysesyndrom)
- En tilstand hvor immunsystemet danner for mange celler der bekæmper infektioner, kaldet histiocytter og lymfocytter (hæmofagocytisk lymfohistiocytose).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Lunsumio opbevares af sundhedspersonalet på hospitalet eller klinikken. Opbevaringsoplysningerne, som de skal overholde, er som følger

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
- Må ikke nedfryses.
- Den fortyndede opløsning må ikke opbevares mere end 24 timer ved 2 °C - 8 °C og 24 timer ved rumtemperatur (9 °C - 30 °C).
- Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Sundhedspersonalet vil bortskaffe medicinrester på passende vis. Disse foranstaltninger vil bidrage til at beskytte miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Lunsumio indeholder

- Det aktive stof er mosunetuzumab.
- Lunsumio 1 mg: Hvert hætteglas indeholder 1 milligram (mg) mosunetuzumab i 1 ml med en koncentration på 1 mg/ml.
- Lunsumio 30 mg: Hvert hætteglas indeholder 30 milligram (mg) mosunetuzumab i 30 ml med en koncentration på 1 mg/ml.
- De øvrige indholdsstoffer er: L-histidin, L-methionin, eddikesyre, sukrose, polysorbat 20 (E432), vand til injektionsvæske.

Udseende og pakningsstørrelser

Lunsumio er et koncentrat til infusionsvæske (sterilt koncentrat). Det er en klar, farveløs væske, der leveres i et hætteglas.

Hver pakning med Lunsumio indeholder et hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Producent

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tlf.: +32 (0) 2525 82 11

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Irreferi għall-Irlanda

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια 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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/>.

Nedenstående oplysninger er til sundhedspersoner:

Der skal tages højde for procedurer for korrekt håndtering og bortskaffelse af kræftlægemidler.

Fortyndingsvejledning

1. Udtræk og kassér en volumen natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, opløsning svarende til den volumen Lunsumio, der kræves for patientens dosis, fra infusionsposen i henhold til tabellen nedenfor.
2. Træk den krævede volumen Lunsumio ud af hætteglasset ved hjælp af en steril sprøjte og fortynd i infusionsposen. Kassér eventuel ubrugt opløsning, der er tilbage i hætteglasset.

Tabel 1: Fortynding af Lunsumio

Behandlingsdag		Dosis Lunsumio	Volumen Lunsumio i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) eller 4,5 mg/ml (0,45%) injektionsvæske, opløsning	Størrelse af infusionspose
Serie 1	Dag 1	1 mg	1 ml	50 ml eller 100 ml
	Dag 8	2 mg	2 ml	50 ml eller 100 ml
	Dag 15	60 mg	60 ml	100 ml eller 250 ml
Serie 2	Dag 1	60 mg	60 ml	100 ml eller 250 ml
Serie 3 og frem	Dag 1	30 mg	30 ml	100 ml eller 250 ml

3. Bland forsigtigt indholdet i infusionsposen ved langsomt at vende posen op og ned. Må ikke rystes.
4. Undersøg infusionsposen for partikler og kassér, hvis der findes partikler.
5. Påfør etiketten fra indlægssedlen til infusionsposen.

Fortyndet opløsning

Produktet skal bruges med det samme. Hvis det ikke bruges med det samme, er brugeren ansvarlig for opbevaringstider og -forhold, som normalt ikke vil være længere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre fortynding er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Peel-off etiket



Påfør denne etiket på infusionsposen