

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Lunsumio 1 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Lunsumio 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Lunsumio 1 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 1 mg Mosunetuzumab in 1 ml, in einer Konzentration von 1 mg/ml.

Lunsumio 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 30 mg Mosunetuzumab in 30 ml, in einer Konzentration von 1 mg/ml.

Mosunetuzumab ist ein volllängen humanisierter Anti-CD20/CD3-Immunglobulin(Ig)G1-Isotyp, der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters mittels rekombinanter Desoxyribonukleinsäure(DNA)-Technologie hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose Flüssigkeit mit einem pH-Wert von 5,8 und einer Osmolalität von 240 – 356 mosm/kg.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Lunsumio als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Lunsumio darf nur unter Überwachung von in der Anwendung von onkologischen Therapien qualifiziertem medizinischem Fachpersonal in einem Umfeld verabreicht werden, das medizinisch ausreichend ausgerüstet ist, um schwere Reaktionen wie das Zytokin-Freisetzungssyndrom (*cytokine release syndrome* - CRS) und das Immuneffektorzellen-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* - ICANS) (siehe nachstehend und Abschnitt 4.4) zu behandeln.

## Dosierung

### *Prophylaxe und Prämedikation*

Lunsumio ist gut hydrierten Patienten zu verabreichen.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die empfohlene Prämedikation bei CRS und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (*infusion related reactions* - IRRs).

**Tabelle 1: Prämedikation, die Patienten vor einer Infusion von Lunsumio zu verabreichen ist**

| <b>Patienten, die eine Prämedikation benötigen</b>  | <b>Prämedikation</b>  | <b>Verabreichung</b>  |
|---|---|---|
| Zyklen 1 und 2: alle Patienten  | Intravenöse Corticosteroide:<br>Dexamethason 20 mg oder<br>Methylprednisolon 80 mg  | Verabreichung mindestens<br>1 Stunde vor der Infusion von<br>Lunsumio abschließen |
| Zyklus 3 und weitere Zyklen:<br>Patienten, bei denen unter der<br>vorherigen Dosis ein CRS<br>jeglichen Grades aufgetreten<br>ist | Antihistaminikum: 50 – 100 mg<br>Diphenhydraminhydrochlorid<br>oder entsprechendes orales oder<br>intravenöses Antihistaminikum | Mindestens 30 Minuten vor<br>der Infusion von Lunsumio                            |
|   | Antipyretikum: 500 – 1 000 mg<br>Paracetamol  |   |

Die empfohlene Dosis von Lunsumio für jeden 21-Tage-Zyklus ist in Tabelle 2 angegeben.

**Tabelle 2: Dosis von Lunsumio für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem folliculärem Lymphom**

| <b>Tag der Behandlung</b>         | <b>Dosis von Lunsumio</b> | <b>Infusionsgeschwindigkeit</b>  |
|-----------------------------------|---------------------------|--|
| Zyklus 1                          | Tag 1                     | Infusionen von Lunsumio in Zyklus 1 sind<br>über einen Zeitraum von mindestens<br>4 Stunden zu verabreichen.   |
|                                   | Tag 8                     |  |
|                                   | Tag 15                    |  |
| Zyklus 2                          | Tag 1                     | Wenn die Infusionen in Zyklus 1 gut<br>vertragen wurden, können nachfolgende<br>Infusionen von Lunsumio über einen<br>Zeitraum von 2 Stunden verabreicht werden. |
| Zyklus 3 und<br>weitere<br>Zyklen | Tag 1                     |  |

### Dauer der Behandlung

Lunsumio soll über 8 Zyklen verabreicht werden, es sei denn, bei den Patienten kommt es zu inakzeptabler Toxizität oder Krankheitsprogression.

Bei Patienten, die ein vollständiges Ansprechen (*complete response* - CR) erreichen, ist keine weitere Behandlung über 8 Zyklen hinaus erforderlich. Patienten, die nach der Behandlung mit 8 Zyklen von Lunsumio ein partielles Ansprechen (*partial response* - PR) oder eine stabile Erkrankung erreichen, sollen 9 Behandlungszyklen (insgesamt 17 Zyklen) verabreicht werden, es sei denn, es kommt zu inakzeptabler Toxizität oder Krankheitsprogression.

### Verspätete oder versäumte Dosis

Wenn irgendeine Dosis in Zyklus 1 um > 7 Tage verspätet ist, ist die vorherige tolerierte Dosis zu wiederholen, bevor der vorgesehene Behandlungsplan wieder aufgenommen wird.

Wenn es zwischen Zyklus 1 und 2 zu einer Dosisunterbrechung kommt, die zu einem behandlungsfreien Intervall von  $\geq 6$  Wochen führt, ist Lunsumio an Tag 1 in einer Dosis von 1 mg sowie an Tag 8 in einer Dosis von 2 mg zu verabreichen und dann an Tag 15 die geplante Zyklus-2-Behandlung mit 60 mg wieder aufzunehmen.

Wenn es ab Zyklus 3 zwischen den Zyklen zu einer Dosisunterbrechung kommt, die zu einem behandlungsfreien Intervall von  $\geq 6$  Wochen führt, ist Lunsumio an Tag 1 in einer Dosis von 1 mg, an Tag 8 in einer Dosis von 2 mg und an Tag 15 wieder in der geplanten Dosis von 30 mg zu verabreichen.

#### Dosisanpassung

Bei Patienten, bei denen Reaktionen von Grad 3 oder 4 (z. B. schwerwiegende Infektion, Schübe der Tumorerkrankung, Tumolyse-syndrom) auftreten, ist die Behandlung vorübergehend auszusetzen, bis die Symptome abgeklungen sind (siehe Abschnitt 4.4).

#### Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

Ein CRS ist auf Basis des klinischen Bildes zu identifizieren (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten sind auf andere Ursachen für Fieber, Hypoxie und Hypotonie, wie z. B. Infektionen/Sepsis, zu untersuchen und zu behandeln. Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (*infusion related reactions - IRRs*) sind möglicherweise klinisch nicht von Manifestationen eines CRS zu unterscheiden. Besteht der Verdacht auf ein CRS oder eine IRR, sind die Patienten gemäß den Empfehlungen in Tabelle 3 zu behandeln.

**Tabelle 3: Klassifizierung<sup>1</sup> und Behandlung eines CRS**

| CRS-Grad                             | CRS-Behandlung <sup>2</sup>  | Nächste geplante Infusion von Lunsumio   |
|--------------------------------------|--|--|
| <b>Grad 1</b><br>Fieber $\geq 38$ °C | <p>Wenn ein CRS während der Infusion auftritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Infusion aussetzen und Symptome behandeln</li> <li>• Die Infusion ist nach Abklingen der Symptome mit der gleichen Geschwindigkeit wieder aufzunehmen</li> <li>• Wenn die Symptome bei erneuter Verabreichung wieder auftreten, die laufende Infusion abbrechen</li> </ul> <p>Wenn ein CRS nach der Infusion auftritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Symptome behandeln</li> </ul> <p>Wenn das CRS nach symptomatischer Behandlung länger als 48 Stunden anhält:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexamethason<sup>3</sup> und/oder Tocilizumab<sup>4,5</sup> in Erwägung ziehen</li> </ul> | <p>Sicherstellen, dass die Symptome mindestens 72 Stunden vor der nächsten Infusion abgeklungen sind</p> <p>Der Patient ist engmaschiger zu überwachen</p> |

| CRS-Grad   | CRS-Behandlung <sup>2</sup>   | Nächste geplante Infusion von Lunsumio  |
|--|---|---|
| <p><b>Grad 2</b></p> <p>Fieber <math>\geq 38^\circ\text{C}</math> und/oder Hypotonie, die keine Behandlung mit Vasopressoren erfordert, und/oder Hypoxie, die eine Behandlung mit Low-Flow-Sauerstoff<sup>6</sup> über eine Nasenkanüle oder mit „<i>Blow-by</i>“-Technik erfordert</p>  | <p>Wenn ein CRS während der Infusion auftritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Infusion aussetzen und Symptome behandeln</li> <li>• Die Infusion ist nach Abklingen der Symptome mit 50 % der Geschwindigkeit wieder aufzunehmen</li> <li>• Wenn die Symptome bei erneuter Verabreichung wieder auftreten, ist die laufende Infusion abzubrechen</li> </ul> <p>Wenn ein CRS nach der Infusion auftritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Symptome sind zu behandeln</li> </ul> <p>Wenn nach Behandlung der Symptome keine Besserung eintritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexamethason<sup>3</sup> und/oder Tocilizumab<sup>4,5</sup> in Erwägung ziehen</li> </ul>   | <p>Sicherstellen, dass die Symptome mindestens 72 Stunden vor der nächsten Infusion abgeklungen sind</p> <p>Die Prämedikation ist gegebenenfalls zu maximieren<sup>7</sup></p> <p>Es ist zu erwägen, die nächste Infusion mit 50 % der Geschwindigkeit zu verabreichen, wobei der Patient engmaschiger zu überwachen ist</p>                  |
| <p><b>Grad 3</b></p> <p>Fieber <math>\geq 38^\circ\text{C}</math> und/oder Hypotonie, die eine Behandlung mit einem Vasopressoren (mit oder ohne Vasopressin) erfordert, und/oder Hypoxie, die eine Behandlung mit High-Flow-Sauerstoff<sup>8</sup> über eine Nasenkanüle, Gesichtsmaske, Maske ohne Rückatmung oder Venturi-Maske erfordert</p> | <p>Wenn ein CRS während der Infusion auftritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die laufende Infusion ist abzubrechen</li> <li>• Die Symptome sind zu behandeln</li> <li>• Dexamethason<sup>3</sup> und Tocilizumab<sup>4,5</sup> sind zu verabreichen</li> </ul> <p>Wenn ein CRS nach der Infusion auftritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Symptome sind zu behandeln</li> <li>• Dexamethason<sup>3</sup> und Tocilizumab<sup>4,5</sup> sind zu verabreichen</li> </ul> <p>Wenn sich das CRS gegenüber Dexamethason und Tocilizumab als refraktär erweist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bis zur klinischen Besserung sind alternative Immunsuppressiva<sup>9</sup> und Methylprednisolon 1 000 mg/Tag intravenös zu verabreichen</li> </ul> | <p>Sicherstellen, dass die Symptome mindestens 72 Stunden vor der nächsten Infusion abgeklungen sind</p> <p>Die Patienten sind für die nächste Infusion ins Krankenhaus einzuweisen</p> <p>Die Prämedikation ist, wie angemessen, zu maximieren<sup>7</sup></p> <p>Die nächste Infusion ist mit 50 % der Geschwindigkeit zu verabreichen.</p> |

| CRS-Grad   | CRS-Behandlung <sup>2</sup>  | Nächste geplante Infusion von Lunsumio |
|--|--|--|
| <b>Grad 4</b><br>Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$<br>und/oder<br>Hypotonie,<br>die eine Behandlung<br>mit mehreren<br>Vasopressoren<br>(ausgenommen<br>Vasopressin)<br>erfordert,<br>und/oder<br>Hypoxie, die eine<br>Behandlung mit<br>Sauerstoff durch<br>positiven Druck<br>(z. B. CPAP,<br>BiPAP, Intubation<br>und mechanische<br>Beatmung) erfordert | Wenn das CRS während oder nach der Infusion auftritt: <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Behandlung mit Lunsumio ist dauerhaft zu beenden</li> <li>Die Symptome sind zu behandeln</li> <li>Dexamethason<sup>3</sup> und Tocilizumab<sup>4,5</sup> sind zu verabreichen</li> </ul> Wenn sich das CRS gegenüber Dexamethason und Tocilizumab als refraktär erweist: <ul style="list-style-type: none"> <li>Bis zur klinischen Besserung sind alternative Immunsuppressiva<sup>9</sup> und Methylprednisolon 1 000 mg/Tag intravenös zu verabreichen</li> </ul> |  |

<sup>1</sup> ASTCT = *American Society for Transplant and Cellular Therapy*. Die Prämedikation kann Fieber maskieren. Daher befolgen Sie bitte diese Behandlungsrichtlinien, wenn das klinische Bild mit einem CRS übereinstimmt

<sup>2</sup> Bei therapierefraktärem CRS sind andere Ursachen in Betracht zu ziehen, einschließlich hämophagozytischer Lymphohistiozytose

<sup>3</sup> Dexamethason ist intravenös in einer Dosis von 10 mg alle 6 Stunden (oder Äquivalent) bis zur klinischen Besserung zu verabreichen

<sup>4</sup> In der Studie GO29781 wurde Tocilizumab intravenös in einer Dosis von 8 mg/kg verabreicht (nicht mehr als 800 mg pro Infusion), wie zur Behandlung des CRS erforderlich

<sup>5</sup> Wenn nach der ersten Dosis keine klinische Besserung der Anzeichen und Symptome des CRS eintritt, kann im Abstand von mindestens 8 Stunden eine zweite Dosis von intravenösem Tocilizumab 8 mg/kg verabreicht werden (maximal 2 Dosen pro CRS-Ereignis). Innerhalb des jeweiligen Zeitraums von 6 Wochen der Behandlung mit Lunsumio, darf die Gesamtzahl der Tocilizumab-Dosen 3 Dosen nicht überschreiten

<sup>6</sup> Low-Flow-Sauerstoff ist definiert als Sauerstoffzufuhr von  $< 6$  l/Minute

<sup>7</sup> Siehe Tabelle 1 für zusätzliche Informationen

<sup>8</sup> High-Flow-Sauerstoff ist definiert als Sauerstoffzufuhr von  $\geq 6$  l/Minute

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

#### Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS), Klassifizierung und Behandlung

Ein ICANS sollte anhand des klinischen Bildes identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.4). Schließen Sie andere Ursachen für neurologische Symptome aus. Besteht der Verdacht auf ein ICANS, ist die Behandlung gemäß den Empfehlungen in Tabelle 4 durchzuführen.

**Tabelle 4: Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)**

| Grad <sup>a</sup>   | Maßnahmen  |
|---|--|
| <p><b>Grad 1</b></p> <p>ICE<sup>b</sup> 7 - 9 oder getrübler Bewusstseinszustand, wacht aber spontan auf</p>  | <p>Behandlung mit Lunsumio aussetzen und die neurologischen Toxizitätssymptome überwachen, bis das ICANS abklingt.<sup>c,d</sup></p> <p>Eine unterstützende Therapie durchführen und eine neurologische Beratung und Beurteilung in Erwägung ziehen.</p> <p>Eine Einzeldosis Dexamethason 10 mg in Erwägung ziehen, wenn keine anderen Corticosteroide eingenommen werden.</p> <p>Nicht-sedierende, krampflösende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Prophylaxe von Anfällen erwägen.</p>  |
| <p><b>Grad 2</b></p> <p>ICE<sup>b</sup> 3 - 6 oder getrübler Bewusstseinszustand, wacht aber bei Ansprache auf</p>  | <p>Behandlung mit Lunsumio aussetzen und die neurologischen Toxizitätssymptome überwachen, bis das ICANS abklingt.<sup>c,d</sup></p> <p>Eine unterstützende Therapie durchführen und eine neurologische Beratung und Beurteilung in Erwägung ziehen.</p> <p>Behandlung mit Dexamethason 10 mg intravenös alle 6 Stunden, wenn keine anderen Corticosteroide eingenommen werden, bis zur Besserung auf Grad 1, dann ausschleichen.</p> <p>Nicht-sedierende, krampflösende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Prophylaxe von Anfällen erwägen.</p>   |
| <p><b>Grad 3</b></p> <p>ICE<sup>b</sup> 0 - 2 oder getrübler Bewusstseinszustand, wacht aber bei taktiler Reizung auf oder ein klinischer Krampfanfall, der rasch abklingt oder ein fokales/lokalisiertes Ödem in der Neurobildgebung</p> | <p>Behandlung mit Lunsumio aussetzen und die neurologischen Toxizitätssymptome überwachen, bis das ICANS abklingt.<sup>d,e</sup></p> <p>Eine unterstützende Therapie durchführen, die auch Intensivpflege umfassen kann, und eine neurologische Beratung und Beurteilung in Erwägung ziehen.</p> <p>Behandlung mit Dexamethason 10 mg intravenös alle 6 Stunden, falls keine anderen Corticosteroide eingenommen werden, bis zur Besserung auf Grad 1, dann ausschleichen.</p> <p>Nicht-sedierende, krampflösende Arzneimittel zur Prophylaxe von Anfällen bis zum Abklingen des ICANS erwägen. Krampflösende Arzneimittel zur</p> |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>Behandlung von Krampfanfällen nach Bedarf verwenden.</p> <p>Bei wiederholtem Auftreten eines ICANS von Grad 3 dauerhaftes Absetzen von Lunsumio erwägen.</p>   |
| <p><b>Grad 4</b></p> <p>ICE<sup>b</sup> ist 0 oder der Patient ist nicht aufzuwecken oder benötigt starke oder wiederholte taktile Reize oder lebensbedrohlich länger anhaltender Anfall (&gt; 5 min) oder repetitive Krampfanfälle ohne Rückkehr zum Ausgangszustand oder eine tiefe fokale motorische Schwäche oder ein diffuses Zerebralödem in der Neurobildgebung</p> | <p>Behandlung mit Lunsumio dauerhaft absetzen.</p> <p>Unterstützende Therapie durchführen, die auch Intensivpflege umfassen kann, und eine neurologische Beratung und Beurteilung in Erwägung ziehen.</p> <p>Behandlung mit Dexamethason 10 mg intravenös alle 6 Stunden, wenn keine anderen Corticosteroide eingenommen werden, bis zur Besserung auf Grad 1, dann ausschleichen.</p> <p>Alternativ kann die Verabreichung von Methylprednisolon 1 000 mg pro Tag intravenös für 3 Tage in Erwägung gezogen werden; wenn sich die Symptome bessern, die Behandlung wie oben beschrieben fortführen.</p> <p>Nicht-sedierende, krampflösende Arzneimittel zur Anfallsprophylaxe bis zum Abklingen des ICANS erwägen. Krampflösende Arzneimittel zur Behandlung von Krampfanfällen nach Bedarf verwenden.</p> |

<sup>a</sup> American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)-Konsenskriterien für die Klassifizierung.

<sup>b</sup> Wenn der Patient aufzuwecken und fähig ist, eine Bewertung zur Immuneffektorzellen-assoziierten Enzephalopathie (*immune effector cell-associated encephalopathy* - ICE) durchzuführen: Orientierung (Orientierung bezogen auf Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus = 4 Punkte); Benennung (3 Objekte benennen, z. B. auf Uhr, Stift, Knopf zeigen = 3 Punkte); Befolgen von Befehlen (z. B. „Zeigen Sie mir 2 Finger“ oder „Schließen Sie die Augen und strecken Sie die Zunge heraus“ = 1 Punkt); Schreiben (Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben = 1 Punkt); und Aufmerksamkeit (von 100 in Zehnerschritten rückwärts zählen = 1 Punkt). Wenn der Patient nicht aufzuwecken und nicht fähig ist, die ICE-Bewertung durchzuführen (Grad 4 ICANS) = 0 Punkte.

<sup>c</sup> Berücksichtigen Sie die Art der neurologischen Toxizität, bevor Sie sich entscheiden, Lunsumio abzusetzen.

<sup>d</sup> Siehe *Verspätete oder versäumte Dosis* für Hinweise zur Wiederaufnahme von Lunsumio nach einer verspäteten Dosis.

<sup>e</sup> Evaluieren Sie Nutzen und Risiko, vor der Wiederaufnahme von Lunsumio.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Bei Patienten  $\geq 65$  Jahre ist keine Dosisanpassung von Lunsumio erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Nierenfunktionsstörung*

Lunsumio wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht.

Dosisanpassungen werden bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung aufgrund der Pharmakokinetik (siehe Abschnitt 5.2) nicht für erforderlich gehalten.

### *Leberfunktionsstörung*

Lunsumio wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Dosisanpassungen werden aufgrund der Pharmakokinetik (siehe Abschnitt 5.2) nicht für erforderlich gehalten.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lunsumio bei Kindern unter 18 Jahren wurde noch nicht ermittelt.

### Art der Anwendung

Lunsumio ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Lunsumio muss unter aseptischen Bedingungen und unter Aufsicht einer medizinischen Fachkraft verdünnt werden. Es ist als intravenöse Infusion über eine separate Infusionsleitung zu verabreichen. Verwenden Sie für die Verabreichung von Lunsumio keinen Inline-Filter. Tropfkammerfilter können für die Verabreichung von Lunsumio verwendet werden.

Die intravenösen Infusionen des ersten Zyklus von Lunsumio sind über einen Zeitraum von mindestens 4 Stunden zu verabreichen. Wenn die Infusionen in Zyklus 1 gut vertragen werden, können die Infusionen der nachfolgenden Zyklen über einen Zeitraum von 2 Stunden verabreicht werden.

Lunsumio darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

### Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

CRS, einschließlich lebensbedrohlicher Reaktionen, sind bei Patienten aufgetreten, die Lunsumio erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Anzeichen und Symptome umfassten Fieber, Schüttelfrost, Hypotonie, Tachykardie, Hypoxie und Kopfschmerzen. Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sind klinisch möglicherweise nicht von Manifestationen eines CRS zu unterscheiden. CRS-Ereignisse traten überwiegend in Zyklus 1 auf und standen hauptsächlich mit der Verabreichung der Dosis an Tag 1 und Tag 15 in Zusammenhang.

Die Patienten sind mindestens bis Zyklus 2 mit Corticosteroiden, Antipyretika und Antihistaminika vorzubehandeln. Vor der Verabreichung von Lunsumio müssen die Patienten ausreichend hydriert werden. Die Patienten sind auf Anzeichen oder Symptome eines CRS zu überwachen. Die Patienten sind anzuweisen, sofort einen Arzt aufzusuchen, falls zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome von CRS auftreten. Ärzte müssen je nach Bedarf eine Behandlung mit unterstützenden Maßnahmen, Tocilizumab und/oder Corticosteroiden, einleiten (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, die Lunsumio erhielten, wurde über hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH), einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang, berichtet. Die HLH ist ein lebensbedrohliches Syndrom,

das durch Fieber, Hepatomegalie und Zytopenien gekennzeichnet ist. Eine HLH sollte in Betracht gezogen werden, wenn das Auftreten eines CRS atypisch oder langanhaltend ist. Die Patienten sind auf klinische Anzeichen und Symptome einer HLH zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2). Bei Verdacht auf eine HLH muss die Behandlung mit Lunsumio unterbrochen und eine Behandlung der HLH eingeleitet werden.

### Schwerwiegende Infektionen

Bei Patienten, die Lunsumio erhielten, sind schwerwiegende Infektionen wie Pneumonie, Bakteriämie, Sepsis oder septischer Schock aufgetreten, von denen einige lebensbedrohlich waren oder tödlich verliefen (siehe Abschnitt 4.8). Nach Erhalt einer Infusion von Lunsumio wurde bei Patienten eine febrile Neutropenie beobachtet.

Lunsumio darf während aktiver Infektionen nicht verabreicht werden. Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Lunsumio bei Patienten mit rezidivierenden oder chronischen Infektionen in der Anamnese (z. B. chronische, aktive Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus), mit Grunderkrankungen, die für Infektionen prädisponieren können, oder bei Patienten, die zuvor eine intensive immunsuppressive Behandlung erhalten haben, erwogen wird. Bei Bedarf sind dem Patienten prophylaktische antibakterielle, antivirale und/oder antimykotische Arzneimittel zu verabreichen. Die Patienten sind vor und nach der Verabreichung von Lunsumio auf Anzeichen und Symptome einer Infektion zu überwachen und entsprechend zu behandeln. Im Falle einer febrilen Neutropenie sind die Patienten auf eine Infektion zu untersuchen und gemäß den lokalen Richtlinien mit Antibiotika, Flüssigkeit und anderen unterstützenden Maßnahmen zu behandeln.

### Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

Bei Patienten, die Lunsumio erhalten, sind ICANS aufgetreten, darunter auch schwere und lebensbedrohliche Reaktionen. Das Auftreten eines ICANS kann gleichzeitig mit einem CRS, nach Abklingen eines CRS oder unabhängig von einem CRS erfolgen. Zu den in klinischen Studien berichteten Anzeichen von ICANS gehörten Verwirrheitszustand, Lethargie, Enzephalopathie, getrübler Bewusstseinszustand und eingeschränktes Erinnerungsvermögen. Die Mehrzahl der Fälle trat während des Zyklus 1 auf.

Die Patienten sind nach der Verabreichung von Lunsumio auf Anzeichen und Symptome eines ICANS zu überwachen. Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, bei Anzeichen oder Symptomen sofort einen Arzt aufzusuchen (siehe Patientenpass unten).

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, beim Autofahren, Fahrrad fahren oder bei der Verwendung schwerer oder potenziell gefährlicher Maschinen Vorsicht walten zu lassen (oder dies zu vermeiden, falls Symptome auftreten) (siehe Abschnitt 4.7).

Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen eines ICANS ist die Behandlung gemäß den in Tabelle 4 aufgeführten ICANS-Empfehlungen durchzuführen. Die Behandlung mit Lunsumio ist, wie empfohlen, auszusetzen oder dauerhaft abzusetzen.

### Schübe der Tumorerkrankung

Bei Patienten, die mit Lunsumio behandelt wurden, wurde über Schübe der Tumorerkrankung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zu den Manifestationen gehörten neue oder sich verschlechternde Pleuraergüsse, lokalisierte Schmerzen und Schwellungen an den Stellen der Lymphomläsionen und Tumorentzündung. Entsprechend dem Wirkmechanismus von Lunsumio sind Schübe der Tumorerkrankung nach der Verabreichung von Lunsumio wahrscheinlich auf den Zustrom von T-Zellen in die Tumorerde zurückzuführen.

Es wurden keine spezifischen Risikofaktoren für Schübe einer Tumorerkrankung identifiziert. Bei Patienten mit großen Tumoren, die sich in unmittelbarer Nähe der Atemwege und/oder eines lebenswichtigen Organs befinden, besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für Beeinträchtigungen und Morbidität aufgrund des Masseffekts infolge der Schübe der Tumorerkrankung. Patienten, die mit

Lunsumio behandelt werden, sind auf Schübe der Tumorerkrankung an kritischen anatomischen Lokalisationen zu überwachen und zu untersuchen.

#### Tumorlysesyndrom (*tumor lysis syndrome* - TLS)

Bei Patienten, die Lunsumio erhielten, wurde über TLS berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Vor der Verabreichung von Lunsumio müssen die Patienten ausreichend hydriert sein. Bei Bedarf ist den Patienten eine prophylaktische urikostatische Therapie (z. B. Allopurinol, Rasburicase) zu verabreichen. Die Patienten sind auf Anzeichen oder Symptome eines TLS zu überwachen, insbesondere Patienten mit hoher Tumorlast oder schnell proliferierenden Tumoren sowie Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Die klinische Chemie der Patienten ist zu überwachen und auffällige Laborwerte sind umgehend zu behandeln.

#### Immunisierung

Lebendimpfstoffe und/oder attenuierte Lebendimpfstoffe dürfen nicht gleichzeitig mit Lunsumio verabreicht werden. Es wurden keine Studien mit Patienten durchgeführt, die kurz vorher Lebendimpfstoffe erhalten haben.

#### Patientenpass

Der verschreibende Arzt muss mit dem Patienten die Risiken der Therapie mit Lunsumio besprechen. Dem Patienten ist ein Patientenpass auszuhändigen und er ist anzuweisen, diesen stets bei sich zu tragen. Der Patientenpass beschreibt die üblichen Anzeichen und Symptome eines CRS und eines ICANS und enthält Anweisungen, wann ein Patient ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen muss.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Eine vorübergehende klinisch relevante Wirkung auf CYP450-Substrate mit engem therapeutischem Index (z. B. Warfarin, Voriconazol, Ciclosporin, etc.), kann nicht ausgeschlossen werden, da die Einleitung einer Behandlung mit Lunsumio einen vorübergehenden Anstieg der Zytokinpiegel verursacht, der eine Hemmung von CYP450-Enzymen bewirken kann. Bei Einleitung einer Therapie mit Lunsumio bei Patienten, die mit CYP450-Substraten mit engem therapeutischem Index behandelt werden, ist eine therapeutische Überwachung zu erwägen. Die Dosis des Begleitmedikaments ist bei Bedarf anzupassen.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Lunsumio und für mindestens 3 Monate nach der letzten Infusion von Lunsumio eine effiziente Kontrazeption anwenden.

#### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Lunsumio bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien sind hinsichtlich der Reproduktionstoxizität unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Lunsumio wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeption anwenden, nicht empfohlen.

## Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Mosunetuzumab/-Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen ist während der Behandlung mit Lunsumio zu unterbrechen.

## Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. In den 26-wöchigen Toxizitätsstudien mit Cynomolgus-Affen wurden bei Expositionen (AUC), die mit der Exposition (AUC) bei Patienten, die die empfohlene Dosis erhielten, vergleichbar waren, keine Beeinträchtigungen der männlichen oder weiblichen Reproduktionsorgane beobachtet.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Lunsumio hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund der Möglichkeit des Auftretens eines ICANS besteht bei Patienten, die Lunsumio erhalten, das Risiko eines getrüben Bewusstseinszustands (siehe Abschnitt 4.4). Aufgrund der Möglichkeit des Auftretens eines ICANS sind die Patienten darauf hinzuweisen, beim Autofahren, Fahrrad fahren oder beim Bedienen schwerer oder potenziell gefährlicher Maschinen Vorsicht walten zu lassen (oder dies zu vermeiden, falls Symptome auftreten).

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen wurden im Rahmen der klinischen Zulassungsstudie GO29781 bei Patienten identifiziert, die mit der empfohlenen Dosis behandelt wurden (n = 218). Die Patienten hatten ein follikuläres Lymphom (41,3 %), ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom/transformiertes follikuläres Lymphom (40,4 %), ein Mantelzell-Lymphom (11,5 %), eine Richter-Transformation (6,4 %) und andere Histologien (0,5 %). Die mediane Anzahl der erhaltenen Zyklen von Lunsumio betrug 8 (Bereich 1 – 17), 37 % der Patienten erhielten 8 Zyklen und 15 % erhielten mehr als 8 Zyklen bis hin zu 17 Zyklen.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen ( $\geq 20$  %) waren Zytokin-Freisetzungssyndrom, Neutropenie, Fieber, Hypophosphatämie und Kopfschmerzen. Die am häufigsten beobachteten schwerwiegenden Nebenwirkungen ( $\geq 2$  %) waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) (21 % gemäß ASTCT-Klassifizierungs-System), Fieber (5 %) und Pneumonie (3 %). Neun von 218 Patienten (4,1 %) brachen die Behandlung mit Lunsumio aufgrund einer Nebenwirkung ab. CRS war die einzige Nebenwirkung, die bei mehr als einem Patienten (2 Patienten [0,9 %]) zum Behandlungsabbruch führte.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeitskategorien aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 5: Nebenwirkungen, die bei mit Lunsumio behandelten Patienten auftraten**

| <b>Systemorganklasse / bevorzugter Begriff oder Nebenwirkung</b>                               | <b>Alle Grade</b> | <b>Grad 3 - 4</b> |
|--|-------------------|-------------------|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>   |                   |                   |
| Infektion der oberen Atemwege  | Häufig            | Häufig            |
| Harnwegsinfektion  | Häufig            | Häufig            |
| Pneumonie  | Häufig            | Häufig            |
| <b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b> |                   |                   |
| Schub der Tumorerkrankung  | Häufig            | Häufig            |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>  |                   |                   |
| Neutropenie <sup>1</sup>   | Sehr häufig       | Sehr häufig       |
| Anämie   | Sehr häufig       | Häufig            |
| Thrombozytopenie <sup>2</sup>  | Sehr häufig       | Häufig            |
| Febrile Neutropenie  | Häufig            | Häufig            |
| Hämophagozytische Lymphohistiozytose <sup>5</sup>  | Gelegentlich      | Gelegentlich      |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>   |                   |                   |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom <sup>3</sup>   | Sehr häufig       | Häufig            |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>   |                   |                   |
| Hypophosphatämie   | Sehr häufig       | Sehr häufig       |
| Hypokaliämie   | Sehr häufig       | Häufig            |
| Hypomagnesiämie  | Sehr häufig       | Sehr selten       |
| Tumorlysesyndrom   | Gelegentlich      | Gelegentlich      |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>  |                   |                   |
| Kopfschmerzen  | Sehr häufig       | Gelegentlich      |
| Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom <sup>4,5</sup>                         | Häufig            | Sehr selten       |

| Systemorganklasse / bevorzugter Begriff oder Nebenwirkung           | Alle Grade  | Grad 3 - 4   |
|---|-------------|--------------|
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      |             |              |
| Diarrhö   | Sehr häufig | Sehr selten  |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>               |             |              |
| Ausschlag   | Sehr häufig | Gelegentlich |
| Pruritus  | Sehr häufig | Sehr selten  |
| Trockene Haut   | Sehr häufig | Sehr selten  |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |             |              |
| Fieber  | Sehr häufig | Häufig       |
| Schüttelfrost   | Sehr häufig | Gelegentlich |
| <b>Untersuchungen</b>   |             |              |
| Erhöhte Alanin-Aminotransferase                                     | Sehr häufig | Häufig       |
| Erhöhte Aspartat-Aminotransferase                                   | Häufig      | Häufig       |

<sup>1</sup> Neutropenie umfasst Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl

<sup>2</sup> Thrombozytopenie umfasst Thrombozytopenie und verminderte Thrombozytenzahl

<sup>3</sup> Gemäß *American Society for Transplant and Cellular Therapy*

<sup>4</sup> In Übereinstimmung mit dem medizinischen Konzept des ICANS gemäß der *American Society for Transplant and Cellular Therapy* und umfasst Verwirrheitszustand, Lethargie, Enzephalopathie, getrübler Bewusstseinszustand und eingeschränktes Erinnerungsvermögen

<sup>5</sup> Berechnung der Häufigkeit basierend auf zusätzlichen klinischen Studien

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)*

Ein CRS (ASTCT-Klassifizierungs-System) jeglichen Grades trat bei 39 % (86/218) der Patienten auf, wobei Grad 2 bei 14 %, Grad 3 bei 2,3 % und Grad 4 bei 0,5 % der mit Lunsumio behandelten Patienten auftrat. Bei dem einen Patienten mit dem Ereignis von Grad 4 handelte es sich um einen Patienten mit FL in der leukämischen Phase, bei dem gleichzeitig auch ein TLS auftrat.

Ein CRS jeglichen Grades trat bei 15 % der Patienten nach der Tag-1-Dosis von Zyklus 1 auf, bei 5 % nach der Tag-8-Dosis von Zyklus 1, bei 33 % nach der Tag-15-Dosis von Zyklus 1, bei 5 % der Patienten trat es nach Zyklus 2 und bei 1 % in Zyklus 3 und weiteren Zyklen auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des CRS ab Beginn der Verabreichung betrug an Tag 1 von Zyklus 1 5 Stunden (Bereich: 1 - 73 Stunden), an Tag 8 von Zyklus 1 28 Stunden (Bereich: 5 - 81 Stunden), an Tag 15 von Zyklus 1 25 Stunden (Bereich: 0,1 - 391 Stunden) und an Tag 1 von Zyklus 2 46 Stunden (Bereich: 12 - 82 Stunden). Das CRS klang bei allen Patienten ab und die mediane Dauer der CRS-Ereignisse betrug 3 Tage (Bereich: 1 - 29 Tage).

Bei den 86 Patienten, bei denen es zu einem CRS kam, waren die häufigsten Anzeichen und Symptome des CRS Fieber (98 %), Schüttelfrost (36 %), Hypotonie (35 %), Tachykardie (24 %), Hypoxie (22 %) und Kopfschmerzen (16 %).

Zur Behandlung eines CRS-Ereignisses wurden bei 16 % der Patienten Tocilizumab und/oder Corticosteroide eingesetzt: 6 % erhielten Tocilizumab allein, 6 % erhielten Corticosteroide allein und 4 % erhielten sowohl Tocilizumab als auch Corticosteroide. Von den 10 % der Patienten, die mit Tocilizumab (mit oder ohne Corticosteroid) behandelt wurden, erhielten 86 % nur eine Dosis Tocilizumab mit nicht mehr als zwei Dosen Tocilizumab, die zur Behandlung eines einzelnen CRS-Ereignisses verabreicht wurden. Von den Patienten mit CRS von Grad 2 wurden 48 % symptomatisch ohne Corticosteroide oder Tocilizumab behandelt, 18 % erhielten Tocilizumab allein, 21 % erhielten Corticosteroide allein und 12 % erhielten sowohl Corticosteroide als auch Tocilizumab. Patienten mit CRS von Grad 3 oder Grad 4 erhielten Tocilizumab, Corticosteroide, Vasopressoren und/oder Sauerstoffzufuhr. Bei drei Prozent der Patienten trat nach der Verabreichung von Lunsumio eine Hypotonie und/oder Hypoxie ohne Fieber auf; 2 % der Patienten erhielten Tocilizumab und/oder Corticosteroide, ohne Fieber zu haben.

Zu Krankenhausaufenthalten aufgrund eines CRS kam es bei 21 % der Patienten und die mediane Dauer des Krankenhausaufenthalts betrug 5 Tage (Bereich: 0 - 30 Tage).

### *Neutropenie*

Eine Neutropenie jeglichen Grades trat bei 28 % der Patienten auf, von denen 24 % Ereignisse von Grad 3- 4 hatten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten Neutropenie/erniedrigten Neutrophilenzahl betrug 48 Tage (Bereich: 1 – 280 Tage) mit einer medianen Dauer von 8 Tagen (Bereich: 1 - 314 Tage). Von den 60 Patienten, bei denen es zu einer Neutropenie/erniedrigten Neutrophilenzahl kam, erhielten 68 % zur Behandlung der Ereignisse Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (granulocyte colony stimulating factor - G-CSF).

### *Schwerwiegende Infektionen*

Schwerwiegende Infektionen jeglichen Grades traten bei 17 % der Patienten auf. Bei 1,8 % der Patienten kam es gleichzeitig mit einer Neutropenie von Grad 3 - 4 zu schwerwiegenden Infektionen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten schwerwiegenden Infektion betrug 50 Tage (Bereich: 1 - 561 Tage) mit einer medianen Dauer von 12 Tagen (Bereich: 2 - 174 Tage). Ereignisse von Grad 5 traten bei 0,9 % der Patienten auf, darunter Pneumonie und Sepsis.

### *Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom*

Ein Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* - ICANS) trat bei 2,1 % (20/949) der Patienten auf, 19 Patienten hatten Ereignisse von Grad 1 - 2 und 1 Patient hatte ein Ereignis von Grad 3. Die Mehrzahl der Ereignisse trat während des ersten Behandlungszyklus auf. Die meisten Fälle klangen ab. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses ab der ersten Dosis betrug 17 Tage (Bereich: 1 - 48 Tage). Die mediane Dauer betrug 3 Tage (Bereich: 1 – 20 Tage).

### *Schübe der Tumorerkrankung*

Zu Schüben bei der Tumorerkrankung (einschließlich Pleuraerguss und Tumorentzündung) kam es bei 4 % der Patienten. Davon hatten 1,8 % Ereignisse von Grad 2 und 2,3 % von Grad 3. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 13 Tage (Bereich: 5 - 84 Tage) und die mediane Dauer 10 Tage (Bereich: 1 - 77 Tage).

### *Tumorlysesyndrom (TLS)*

Ein TLS trat bei 0,9 % der Patienten gleichzeitig mit einem CRS auf. Ein Patient mit folliculärem Lymphom befand sich in der leukämischen Phase und erlitt ein TLS von Grad 4. Das TLS trat an den Tagen 2 und 24 auf und klang innerhalb von 4 bzw. 6 Tagen ab.

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und es muss eine angemessene symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Substanzen, andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FX25

#### Wirkmechanismus

Mosunetuzumab ist ein bispezifischer Anti-CD20/CD3-Antikörper, der T-Zellen veranlasst, sich gegen CD20-exprimierende B-Zellen zu richten. Er ist ein abhängiger Agonist; die gezielte Abtötung von B-Zellen wird nur bei gleichzeitiger Bindung an CD20 auf B-Zellen und CD3 auf T-Zellen beobachtet. Das Zusammenwirken beider Arme von Mosunetuzumab führt zur Bildung einer immunologischen Synapse zwischen einer Ziel-B-Zelle und einer zytotoxischen T-Zelle und damit zur T-Zell-Aktivierung. Die anschließende gezielte Freisetzung von Perforin und Granzymen aufgrund der T-Zell-Aktivierung durch die immunologische Synapse führt zur Lyse der B-Zellen und damit zum Zelltod.

Lunsumio verursachte eine B-Zell-Depletion (definiert als CD19-B-Zellzahl  $< 0,07 \times 10^9/l$ ) und Hypogammaglobulinämie (definiert als IgG-Spiegel  $< 500$  mg/dl).

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### Rezidivierendes oder refraktäres B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

Es wurde eine unverblindete, multizentrische Multikohortenstudie (GO29781) durchgeführt, um Lunsumio bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (-NHL), für die keine Behandlung zur Verfügung stand, bei der eine Verbesserung des Überlebens zu erwarten war, zu untersuchen. In der Kohorte mit folliculärem Lymphom (FL) (n = 90) mussten die Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem FL (Grad 1-3A) mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben, einschließlich eines monoklonalen Anti-CD20-Antikörpers und eines Alkylans. Patienten mit FL von Grad 3B und Patienten mit transformiertem FL bei Studienbeginn waren ausgeschlossen; Patienten mit einem transformierten FL in der Anamnese, aber mit einem FL von Grad 1 - 3A bei Studienbeginn wurden in die FL-Kohorte eingeschlossen.

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit einem *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-Performance-Status  $\geq 2$ , signifikanter kardiovaskulärer Erkrankung (z. B. Herzinsuffizienz Klasse III oder IV der New York Heart Association, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, instabile Arrhythmien oder instabile Angina pectoris), signifikanter aktiver Lungenerkrankung, eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [CrCl]  $< 60$  ml/min mit erhöhtem Serumkreatininspiegel), aktiver Autoimmunerkrankung, die eine immunsuppressive Therapie erfordert, aktiven Infektionen (d. h. chronisch aktive Epstein-Barr-Virus(EBV)-Infektion, akute oder chronische Hepatitis C, Hepatitis B, humanes Immundefizienz-Virus (HIV), progressiver multifokaler

Leukoenzephalopathie, aktuellem oder früherem Zentralnervensystem(ZNS)-Lymphom oder einer ZNS-Erkrankung, Makrophagenaktivierungssyndrom/hämophagozytischer Lymphohistiozytose in der Anamnese, früherer allogener Stammzelltransplantation oder früherer Organtransplantation.

Die Patienten erhielten Lunsumio intravenös in einem 21-tägigen Zyklus wie folgt:

- Zyklus 1, Tag 1: 1 mg
- Zyklus 1, Tag 8: 2 mg
- Zyklus 1, Tag 15: 60 mg
- Zyklus 2, Tag 1: 60 mg
- Zyklus 3 und weitere Zyklen, Tag 1: 30 mg

Die mediane Anzahl der erhaltenen Zyklen betrug 8 Zyklen. 59 % der Patienten erhielten 8 Zyklen und 18 % erhielten mehr als 8 Zyklen bis hin zu 17 Zyklen.

Das mediane Alter lag bei 60 Jahren (Bereich: 29 bis 90 Jahre), wobei 31 % der Patienten > 65 Jahre alt und 7,8 %  $\geq$  75 Jahre alt waren. 61 % waren männlich, 82 % waren Weiße, 9 % Asiaten, 4 % Schwarze, 100 % hatten einen *Eastern Cooperative Oncology Group*(ECOG)-Performance-Status von 0 oder 1 und 34 % der Patienten hatten eine „Bulky Disease“ (große Tumormasse, mindestens eine Läsion > 6 cm). Die mediane Anzahl vorangegangener Therapien betrug 3 (Bereich: 2 - 10), wobei 38 % 2 vorangegangene Therapien, 31 % 3 vorangegangene Therapien und 31 % mehr als 3 vorangegangene Therapien erhalten hatten.

Alle Patienten hatten zuvor Anti-CD20- und Alkylanzien-Therapien erhalten, 21 % eine autologe Stammzelltransplantation, 19 % PI3K-Inhibitoren, 9 % eine vorherige Therapie mit Rituximab plus Lenalidomid und 3 % CAR-T-Zelltherapien. 79 % der Patienten waren refraktär gegenüber einer vorherigen Therapie mit einem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper und 53 % waren refraktär gegenüber einer Therapie mit einem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper und einem Alkylans. 69 % der Patienten erwiesen sich als refraktär gegenüber der letzten vorangegangenen Therapie und bei 52 % kam es innerhalb von 24 Monaten nach der ersten systemischen Therapie zur Krankheitsprogression.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war vollständiges Ansprechen (*complete response* - CR), das von einem unabhängigen Prüfungsgremium (*independent review facility* - IRF) gemäß den Standardkriterien für NHL (Cheson 2007) bewertet wurde. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

**Tabelle 6: Zusammenfassung der Wirksamkeit bei Patienten mit rezidivierendem/refraktärem FL**

| Wirksamkeitsparameter   | Lunsumio<br>N = 90  |
|---|---|
| Mediane Beobachtungszeit 18,3 Monate (Bereich 2 – 27 Monate)  |   |
| <b>Vollständiges Ansprechen (CR), n (%)</b> ,<br>(95-%-KI)  | 54 (60,0)<br>(49,1; 70,2)   |
| <b>Objektive Ansprechrates (objective response rate - ORR), n (%)</b><br>(95-%-KI)<br>Partielles Ansprechen ( <i>partial response</i> - PR) n (%)<br>(95-%-KI)  | 72 (80,0)<br>(70,3; 87,7)<br>18 (20,0)<br>(12,3; 29,8)                          |
| <b>Dauer des Ansprechens (duration of response - DOR)<sup>1</sup></b><br>Patienten mit Ereignis, n (%)<br>Median, Monate (95-%-KI)<br>K-M-ereignisfreier Anteil<br>12 Monate<br>(95-%-KI)<br>18 Monate<br>(95-%-KI)                             | 29 (40,3)<br>22,8 (9,7; NE)<br><br>61,8<br>(50,0; 73,7)<br>56,9<br>(44,1; 69,6) |
| <b>Dauer des vollständigen Ansprechens (duration of complete response - DOCR)<sup>2</sup></b><br>Patienten mit Ereignis, n (%)<br>Median, Monate (95-%-KI)<br>K-M-ereignisfreier Anteil<br><br>12 Monate<br>(95-%-KI)<br>18 Monate<br>(95-%-KI) | 16 (29,6)<br>NE (14,6; NE)<br><br>71,4<br>(57,9; 84,9)<br>63,7<br>(48,0; 79,4)  |

KI = Konfidenzintervall; K-M = Kaplan-Meier; NE = nicht erreicht

Klinischer Datenstichtag: 27. August 2021

Für den primären Endpunkt der vom IRF bewerteten CR-Rate wurde ein Hypothesentest durchgeführt.

<sup>1</sup> DOR ist definiert als die Zeit vom ersten Auftreten eines dokumentierten PR oder CR bis zum Eintreten eines Ereignisses (dokumentierte Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt).

<sup>2</sup> DOCR ist definiert als die Zeit vom ersten Auftreten eines dokumentierten CR bis zum Eintreten eines Ereignisses (dokumentierte Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt).

Die mediane Nachbeobachtungszeit für DOR betrug 14,9 Monate. Zu den zusätzlichen explorativen Wirksamkeitsergebnissen gehörten die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen (1,4 Monate, Bereich: 1,1 - 8,9) und die mediane Zeit bis zum ersten vollständigen Ansprechen (3,0 Monate, Bereich: 1,1 - 18,9).

## Immunogenität

Die Immunogenität von Mosunetuzumab wurde mit einem Enzymimmunoassay (*enzyme-linked immunosorbent assay* - ELISA) untersucht. Keiner der 418 für Anti-Wirkstoff-Antikörper (*anti-drug antibodies* - ADA) auswertbaren Patienten, die in der Studie GO27981 eine intravenöse Behandlung mit Lunsumio als Monotherapie erhielten, wurde positiv auf Anti-Mosunetuzumab-Antikörper getestet. Auf Basis der verfügbaren Daten konnte die klinische Relevanz von Anti-Mosunetuzumab-Antikörpern nicht beurteilt werden.

## Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lunsumio eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei reifen B-Zell-Neoplasien gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## Zulassung unter besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die pharmakokinetische (PK) Exposition von Mosunetuzumab nahm über den untersuchten Dosisbereich von 0,05 bis 60 mg in etwa dosisproportional zu. Die Populationspharmakokinetik nach intravenöser Verabreichung von Lunsumio wurde durch ein 2-Kompartiment-PK-Modell mit zeitabhängiger Clearance beschrieben, die als Abnahme auf ein Steady-State-Plateau ( $Cl_{ss}$ ) von einem Ausgangswert ( $Cl_{base}$ ) zu Beginn der Behandlung entsprechend einer Übergangshalbwertszeit von 16,3 Tagen parametrisiert wurde. Bei Mosunetuzumab wurde eine mäßige bis hohe pharmakokinetische Variabilität beobachtet. Diese war durch eine interindividuelle Variabilität (IIV) gekennzeichnet, die sich in einem von 18 % bis 86 % reichenden Variationskoeffizienten (*coefficient of variation* - CV) für die pharmakokinetischen Parameter von Mosunetuzumab widerspiegelte: Die IIV wurde für  $Cl_{base}$  (63 % CV), zentrales Verteilungsvolumen (31 % CV), peripheres Verteilungsvolumen (25 % CV),  $Cl_{ss}$  (18 % CV) und Übergangshalbwertszeit (86 % CV) geschätzt.

Nach den ersten zwei Zyklen (d. h. nach 42 Tagen) der Verabreichung von Lunsumio erreicht die Serumkonzentration am Ende der Tag-1-Dosis der intravenösen Infusion von Lunsumio von Zyklus 2 die  $C_{max}$  mit einer durchschnittlichen Maximalkonzentration von 17,9 µg/ml und einem %CV von 49,6 %. Die durchschnittliche Mosunetuzumab-Gesamtexposition (AUC) über zwei Zyklen (42 Tage) betrug 126 Tage•µg/ml mit einem %CV von 44,4 %.

## Resorption

Lunsumio wird intravenös verabreicht.

## Verteilung

Der Populationsschätzer des zentralen Verteilungsvolumens von Mosunetuzumab betrug 5,49 l bei intravenöser Infusion von Lunsumio. Da Mosunetuzumab ein Antikörper ist, wurden keine Proteinbindungsstudien durchgeführt.

## Biotransformation

Der Stoffwechselweg von Mosunetuzumab wurde nicht direkt untersucht. Es ist zu erwarten, dass Mosunetuzumab wie andere Proteintherapeutika über katabolische Wege zu kleinen Peptiden und Aminosäuren abgebaut wird.

## Elimination

Auf Basis einer populationspharmakokinetischen Analyse wurden die mittlere  $Cl_{ss}$  und die Ausgangs-Clearance ( $Cl_{base}$ ) auf 1,08 l/Tag bzw. 0,584 l/Tag geschätzt. Auf Grundlage von PK-Populations-Modellschätzungen wurde die terminale Halbwertszeit im Steady State auf 16,1 Tage geschätzt. Die Ergebnisse der Studie GO29781 deuten darauf hin, dass die Serumkonzentration von Mosunetuzumab am Ende der intravenösen Infusion den  $C_{max}$  erreicht und bi-exponentiell abfällt.

## Besondere Patientengruppen

### *Ältere Patienten*

Basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse mit Patienten im Alter von 19 – 96 Jahren ( $n = 439$ ) hat das Alter keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Mosunetuzumab. Es wurde kein klinisch bedeutsamer Unterschied in der Pharmakokinetik von Mosunetuzumab bei Patienten in dieser Altersgruppe beobachtet.

### *Körpergewicht*

Wie bei anderen therapeutischen Proteinen bestand ein positiver Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht und der geschätzten Clearance und dem Verteilungsvolumen von Mosunetuzumab. Auf Grundlage einer Expositions-Wirkungs-Analyse und der klinischen Expositionsgrenzbereiche, unter Berücksichtigung der Exposition bei Patienten mit „niedrigem“ ( $< 50$  kg) oder „hohem“ ( $\geq 112$  kg) Körpergewicht, ist jedoch keine Dosisanpassung aufgrund des Körpergewichts der Patienten erforderlich.

### *Geschlecht*

Basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse ist die Steady-State-Clearance von Mosunetuzumab bei Frauen geringfügig niedriger ( $\sim 13$  %) als bei Männern. Auf Grundlage einer Expositions-Wirkungs-Analyse ist keine Dosisanpassung aufgrund des Geschlechts erforderlich.

### *Ethnische Zugehörigkeit*

Die ethnische Zugehörigkeit (Asiaten vs. Nicht-Asiaten) wurde nicht als eine Kovariate identifiziert, die die Pharmakokinetik von Mosunetuzumab beeinflusst.

### *Patienten mit Nierenfunktionsstörung*

Es wurden keine speziellen Studien durchgeführt, um die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Mosunetuzumab zu ermitteln. Es ist zu erwarten, dass die renale Elimination von intaktem Mosunetuzumab, einem monoklonalen IgG-Antikörper, gering und von geringer Bedeutung ist.

Die PK-Populationsanalyse von Mosunetuzumab ergab, dass die Kreatinin-Clearance (CrCl) die Pharmakokinetik von Mosunetuzumab nicht beeinflusst. Die Pharmakokinetik von Mosunetuzumab bei Patienten mit leichter (CrCl 60 bis 89 ml/min,  $n = 178$ ) oder mäßiger (CrCl 30 bis 59 ml/min,  $n = 53$ ) Nierenfunktionsstörung war ähnlich wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCl  $\geq 90$  ml/min,  $n = 200$ ). Zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 bis 29 ml/min) liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten vor ( $n = 1$ ). Daher können keine Dosisempfehlungen

gegeben werden. Lunsumio wurde nicht bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und/oder Dialysepatienten untersucht.

#### *Patienten mit Leberfunktionsstörung*

Es wurden keine speziellen Studien durchgeführt, um die Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Mosunetuzumab zu ermitteln. IgG wird hauptsächlich über den intrazellulären Katabolismus eliminiert und es ist nicht zu erwarten, dass Leberfunktionsstörungen die Clearance von Mosunetuzumab beeinflussen.

Die PK Populationsanalyse von Mosunetuzumab ergab, dass eine Leberfunktionsstörung die Pharmakokinetik von Mosunetuzumab nicht beeinflusst. Die Pharmakokinetik von Mosunetuzumab bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > ULN bis 1,5 x ULN oder AST > ULN, n = 53) war ähnlich wie bei Patienten mit normaler Leberfunktion (n = 384). Die Anzahl der Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 1,5 - 3 x ULN, jegliche AST, n = 2) ist begrenzt und es wurden keine Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht.

#### *Kinder und Jugendliche*

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Mosunetuzumab bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) durchgeführt.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### Systemische Toxizität

Zu den wichtigsten präklinischen Befunden, die in Studien mit Mosunetuzumab zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Verabreichung über einen Zeitraum von bis zu 26 Wochen festgestellt wurden, gehörten ein vorübergehendes CRS nach der Verabreichung, das hauptsächlich nach der ersten Dosis auftrat, vaskuläre/perivaskuläre entzündliche Zellinfiltrate, die vorwiegend im ZNS und seltener in anderen Organen auftraten und wahrscheinlich auf die Freisetzung von Zytokinen und die Aktivierung von Immunzellen zurückzuführen waren, sowie eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen nach chronischer Verabreichung aufgrund einer anhaltenden B-Zell-Depletion.

Alle Befunde galten als pharmakologisch vermittelte Wirkungen und waren reversibel. In den Studien trat ein einziger Krampfanfall auf, und zwar bei einem Tier mit C<sub>max</sub>-Werten bzw. AUC-Expositionen (zeitlich gemittelt über 7 Tage), die 3,3- bzw. 1,8-mal höher waren als bei Patienten, die in der Studie GO29781 mit der empfohlenen Dosis und dem empfohlenen Dosierungsschema von Lunsumio behandelt wurden.

#### Beeinträchtigung der Fertilität

In eine 26-wöchige Studie zur chronischen Toxizität an geschlechtsreifen Cynomolgus-Affen nach intravenöser Infusion wurde eine Untersuchung der männlichen und weiblichen Reproduktionsorgane aufgenommen. Mosunetuzumab hatte bei Expositionen (Fläche unter der Plasma-Konzentrationszeitkurve, *area under the curve* - AUC), die mit der Exposition (AUC) bei Patienten, die die empfohlene Dosis erhielten, vergleichbar waren, keine Auswirkungen auf die männlichen oder weiblichen Reproduktionsorgane.

## Reproduktionstoxizität

Mit Mosunetuzumab wurden keine tierexperimentellen Studien zur Entwicklungstoxizität durchgeführt. Aufgrund der geringen plazentaren Übertragung von Antikörpern während des ersten Trimesters, des Wirkmechanismus und der verfügbaren Daten zu Mosunetuzumab sowie der Daten zur Klasse der Anti-CD20-Antikörper ist das Risiko einer Teratogenität gering. Studien mit Mosunetuzumab an nicht trächtigen Tieren haben gezeigt, dass eine anhaltende B-Zell-Depletion zu einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen führen kann, die zu einem Verlust des Fetus führen können. Ein vorübergehendes CRS in Zusammenhang mit der Verabreichung von Lunsumio kann der Schwangerschaft ebenfalls schaden.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Histidin  
Methionin  
Essigsäure (zur pH-Anpassung)  
Saccharose  
Polysorbat 20 (E 432)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

- Lunsumio nicht mit anderen Arzneimitteln mischen oder über dieselbe Infusionsleitung verabreichen.
- Zur Verdünnung von Lunsumio keine anderen Lösungsmittel als 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) oder als 4,5-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,45 %) verwenden, da deren Verwendung nicht geprüft wurde.
- Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Lunsumio und intravenösen Infusionsbeuteln mit produktberührenden Materialien aus Polyvinylchlorid (PVC) oder Polyolefinen (PO) wie Polyethylen (PE) und Polypropylen (PP) beobachtet. Darüber hinaus wurden keine Inkompatibilitäten mit Infusionssets oder Infusionshilfen mit produktberührenden Materialien aus PVC, PE, Polyurethan (PUR), Polybutadien (PBD), Silikon, Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS), Polycarbonat (PC), Polyetherurethan (PEU), fluoriertem Ethylen-Propylen (FEP) oder Polytetrafluorethylen (PTFE) oder mit Tropfkammerfiltermembranen aus Polyamid (PA) beobachtet.
- Keinen Inline-Filter verwenden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

#### Verdünnte Lösung

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C und für 24 Stunden bei 9 °C - 30 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht soll die zubereitete Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Lagerungszeiten und -bedingungen beim Anwender und diese sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten, aseptischen Bedingungen vorgenommen.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

### 1 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit Butyl-Gummistopfen und Aluminiumsiegel mit dunkelgrauer Flip-Off-Kappe aus Kunststoff, die 1 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält.

Packung mit einer Durchstechflasche.

### 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit Butyl-Gummistopfen und Aluminiumsiegel mit hellblauer Flip-Off-Kappe aus Kunststoff, die 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält.

Packung mit einer Durchstechflasche.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

### Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Lunsumio enthält keine Konservierungsmittel und ist nur zur einmaligen Entnahme bestimmt. Bei der Handhabung dieses Arzneimittels ist eine sachgemäße aseptische Technik anzuwenden. Nicht schütteln.

### Hinweise zur Verdünnung

Lunsumio muss vor der Verabreichung von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen in einem Infusionsbeutel aus PVC oder Polyolefin (PO) wie Polyethylen (PE) und Polypropylen, der 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) oder 4,5-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,45 %) enthält, verdünnt werden.

Für die Zubereitung von Lunsumio sind eine sterile Nadel und Spritze zu verwenden. Nicht verwendete Mengen sind zu verwerfen.

Für die intravenöse Verabreichung ist eine separate Infusionsleitung zu verwenden.

### **Verwenden Sie für die Verabreichung von Lunsumio keinen Inline-Filter.**

Tropfkammerfilter können für die Verabreichung von Lunsumio verwendet werden.

### Vorbereitung für die Infusion

1. Aus dem Infusionsbeutel ein Volumen von 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) oder 4,5-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,45 %) entnehmen, das gemäß nachstehender Tabelle 7 dem Volumen von Lunsumio entspricht, welches für die Dosis des Patienten benötigt wird und verwerfen.
2. Die benötigte Menge von Lunsumio mit einer sterilen Spritze aus der Durchstechflasche entnehmen und durch Gabe in den Infusionsbeutel verdünnen. Die nicht verwendete, in der Durchstechflasche verbliebene Menge verwerfen.

**Tabelle 7: Verdünnung von Lunsumio**

| <b>Tag der Behandlung</b>   |        | <b>Dosis von Lunsumio</b> | <b>Volumen von Lunsumio in 9-mg/ml (0,9 %) oder 4,5-mg/ml (0,45 %) - Natriumchlorid-Injektionslösung</b> | <b>Größe des Infusionsbeutels</b> |
|-----------------------------|--------|---------------------------|--|-----------------------------------|
| Zyklus 1                    | Tag 1  | 1 mg                      | 1 ml   | 50 ml oder 100 ml                 |
|                             | Tag 8  | 2 mg                      | 2 ml   | 50 ml oder 100 ml                 |
|                             | Tag 15 | 60 mg                     | 60 ml  | 100 ml oder 250 ml                |
| Zyklus 2                    | Tag 1  | 60 mg                     | 60 ml  | 100 ml oder 250 ml                |
| Zyklus 3 und weitere Zyklen | Tag 1  | 30 mg                     | 30 ml  | 100 ml oder 250 ml                |

3. Die Infusionslösung durch langsames Umdrehen des Infusionsbeutels vorsichtig mischen. Nicht schütteln.
4. Den Infusionsbeutel auf Partikel prüfen und falls vorhanden entsorgen.
5. Das Abzieh-Etikett aus der Gebrauchsinformation auf den Infusionsbeutel kleben.

Zu den Aufbewahrungsbedingungen der Infusionsbeutel siehe Abschnitt 6.3.

### Beseitigung

Die Freisetzung von Pharmazeutika in die Umwelt ist zu minimieren. Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser entsorgt werden und die Beseitigung über den Hausmüll ist zu vermeiden.

Die folgenden Punkte sind bei der Verwendung und Beseitigung von Spritzen und anderen scharfen medizinischen Gegenständen unbedingt zu beachten:

- Nadeln und Spritzen dürfen niemals wiederverwendet werden.
- Alle gebrauchten Nadeln und Spritzen müssen in einen Behälter für scharfe und spitze Gegenstände (durchstichsicheren Einwegbehälter) gegeben werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Straße 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 3. Juni 2022

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. April 2024

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN>**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Straße 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
DEUTSCHLAND

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten

Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Lunsumio in den Verkehr gebracht wird, alle Patienten/Betreuungspersonen, die Lunsumio bekommen sollen, einen Patientenpass erhalten, der die Patienten über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) und des Immuneffektorzellen-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS) informiert und aufklärt. Der Patientenpass enthält auch einen Warnhinweis für das die Patienten behandelnde medizinische Fachpersonal, dass der Patient Lunsumio erhält.

**Der Patientenpass** muss die folgenden Kernbotschaften enthalten:

- Eine Beschreibung der Hauptzeichen und -symptome eines CRS
- Eine Beschreibung der Hauptzeichen und -symptome eines ICANS
- Eine Beschreibung, wann man sich umgehend in medizinische Behandlung begeben muss oder wann notfallmäßig Hilfe in Anspruch genommen werden muss, wenn sich Zeichen und Symptome eines CRS oder eines ICANS manifestieren
- Die Kontaktdaten des behandelnden Arztes

#### **E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

| <b>Beschreibung</b>  | <b>Fällig am</b> |
|--|------------------|
| Um weitere Nachweise zur Sicherheit und Wirksamkeit von Mosunetuzumab bei follikulärem Lymphom vorzulegen, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) die Ergebnisse der Studie GO42909, eine randomisierte, offene, multizentrische Studie zur Beurteilung von Mosunetuzumab in Kombination mit Lenalidomid im Vergleich zu Rituximab in Kombination mit Lenalidomid bei Patienten mit follikulärem Lymphom nach mindestens einer systemischen Therapielinie, zur Verfügung stellen. | Q3 2026          |

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lunsumio 1 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Mosunetuzumab

#### 2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche enthält 1 mg Mosunetuzumab in einer Konzentration von 1 mg/ml.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Histidin, Methionin, Essigsäure, Saccharose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
1 mg/1 ml  
1 Durchstechflasche

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung  
Packungsbeilage beachten  
Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Durchstechflasche nicht schütteln  
Keinen Inline-Filter verwenden

Auf der inneren Lasche der Faltschachtel



Keinen Inline-Filter verwenden  
Kleben Sie das Abzieh-Etikett aus der beiliegenden Gebrauchsinformation auf den Infusionsbeutel

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern

Nicht einfrieren

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Straße 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/22/1649/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**2-ml-Durchstechflasche**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Lunsumio 1 mg steriles Konzentrat  
Mosunetuzumab  
i.v. Infusion nach Verdünnung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 mg/1 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lunsumio 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Mosunetuzumab

### 2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche enthält 30 mg Mosunetuzumab in einer Konzentration von 1 mg/ml.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Histidin, Methionin, Essigsäure, Saccharose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
30 mg/30 ml  
1 Durchstechflasche

### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung  
Packungsbeilage beachten  
Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Durchstechflasche nicht schütteln  
Keinen Inline-Filter verwenden

Auf der inneren Lasche der Faltschachtel



Keinen Inline-Filter verwenden  
Kleben Sie das Abzieh-Etikett aus der beiliegenden Gebrauchsinformation auf den Infusionsbeutel

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern

Nicht einfrieren

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Straße 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/22/1649/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**50-ml-Durchstechflasche**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Lunsumio 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Mosunetuzumab  
Zur intravenösen Infusion nach Verdünnung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

30 mg/30 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Lunsumio 1 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Lunsumio 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Mosunetuzumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Lunsumio und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Lunsumio beachten?
3. Wie ist Lunsumio anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Lunsumio aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Lunsumio und wofür wird es angewendet?

Lunsumio enthält den Wirkstoff Mosunetuzumab, eine bestimmte Art von Antikörper. Es ist ein Arzneimittel gegen Krebs. Es wird angewendet, um Erwachsene zu behandeln, die eine bestimmte Art von Blutkrebs, ein sogenanntes follikuläres Lymphom (FL), haben.

Bei einem FL wird eine Art der weißen Blutzellen, die sogenannten „B-Zellen“ krebsartig. Diese veränderten B-Zellen funktionieren nicht richtig und wachsen zu schnell und verdrängen im Knochenmark und in den Lymphknoten die normalen B-Zellen, die Sie vor Infektionen schützen.

Lunsumio wird bei Patienten angewendet, die bereits mindestens zwei vorangegangene Behandlungen ihres FL ausprobiert haben und bei denen der Krebs entweder nicht auf die Behandlung angesprochen hat oder erneut aufgetreten ist.

#### Wie wirkt Lunsumio?

Der Wirkstoff in Lunsumio, Mosunetuzumab, ist ein monoklonaler Antikörper, eine Art Protein, das sich an bestimmte Ziele im Körper heftet. In diesem Fall heftet sich Mosunetuzumab an eine Zielsubstanz, die sich auf den B-Zellen, einschließlich der krebsartigen B-Zellen, befindet, und an ein anderes Ziel, das sich auf „T-Zellen“, einer anderen Art weißer Blutzellen, befindet. T-Zellen sind ein weiterer Bestandteil der körpereigenen Abwehr, der eindringende Zellen zerstören kann. Indem Lunsumio diese beiden Zellarten wie eine Brücke miteinander verbindet, regt es die T-Zellen an, die krebsartigen B-Zellen zu zerstören. Dies trägt dazu bei, dass das FL kontrolliert werden kann und verhindert seine Ausbreitung.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Lunsumio beachten?

### Lunsumio darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Mosunetuzumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihnen Lunsumio verabreicht wird.

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, bevor Ihnen Lunsumio verabreicht wird, wenn einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind):

- Sie hatten schon einmal Herz-, Lungen- oder Nierenprobleme.
- Sie haben eine Infektion oder hatten in der Vergangenheit eine Infektion, die lange andauert hat oder immer wieder auftritt.
- Bei Ihnen steht eine Impfung an oder Sie wissen, dass Sie sich in naher Zukunft impfen lassen sollten.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihnen dieses Arzneimittel verabreicht wird.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn bei Ihnen während oder nach der Behandlung mit Lunsumio Symptome irgendeiner der nachfolgend genannten Nebenwirkungen auftreten. Die Symptome jeder dieser Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4 aufgeführt.

- **Zytokin-Freisetzungssyndrom** (*cytokine release syndrome, CRS*) – ein Ereignis, das mit Arzneimitteln, die T-Zellen stimulieren, in Verbindung steht.
  - Eventuell erhalten Sie vor jeder Infusion Medikamente, die dazu beitragen, mögliche Nebenwirkungen des Zytokin-Freisetzungssyndroms zu verringern.
  - Die hämophagozytische Lymphohistiozytose ist eine Erkrankung, bei der das Immunsystem zu viele Zellen produziert, die Infektionen bekämpfen, sogenannte Histiozyten und Lymphozyten. Die Anzeichen und Symptome dafür können sich mit denen eines CRS überschneiden. Ihr Arzt wird Sie auf diesen Zustand untersuchen, wenn Ihr CRS nicht auf die Behandlung anspricht oder länger als erwartet andauert.
- **Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom** (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS*) – ein Ereignis, das mit Auswirkungen auf das Nervensystem in Verbindung steht. Zu den Symptomen gehören Verwirrtheitsgefühl, Erinnerungs-, Sprach- und Urteilsstörungen, Desorientiertheit und Verwirrtheit, oft begleitet von Halluzinationen (Sehen, Hören oder Fühlen von Dingen, die nicht da sind), und Konzentrationsschwierigkeiten.
- **Tumorlysesyndrom** – Bei manchen Menschen können ungewöhnliche Mengen bestimmter Salze im Blut auftreten, die durch den schnellen Abbau von Krebszellen während der Behandlung verursacht werden.
  - Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Blutuntersuchungen veranlassen, um diesen Zustand zu überprüfen. Vor jeder Infusion müssen Sie gut mit Flüssigkeit versorgt sein und erhalten möglicherweise Medikamente, die helfen können, hohe Harnsäurespiegel zu verringern. Diese können dazu beitragen, mögliche Nebenwirkungen des Tumorlysesyndroms zu verringern.
- **Schub der Tumorerkrankung** – wenn Ihr Krebs zerstört wird, kann dieser reagieren und den Anschein erwecken sich zu verschlimmern – dies wird als „Tumor-Flare-Reaktion“ bezeichnet.
- **Infektionen** – Sie können Anzeichen von Infektionen bekommen, die je nachdem, welchen Teil des Körpers die Infektion betrifft, unterschiedlich sein können.

## **Kinder und Jugendliche**

Dieses Arzneimittel soll nicht bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da für diese Altersgruppe keine Informationen über die Anwendung vorliegen.

## **Anwendung von Lunsumio zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Dazu gehören auch nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel einschließlich pflanzlicher Präparate.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt vor und während der Behandlung mitteilen, wenn Sie schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Lunsumio könnte Ihr ungeborenes Kind schädigen.

- Wenden Sie Lunsumio während der Schwangerschaft nicht an, es sei denn, Sie haben dies mit Ihrem Arzt besprochen und sind dabei zu dem Schluss gekommen, dass der Nutzen der Behandlung jegliche Risiken für Ihr ungeborenes Kind überwiegt.

## **Schwangerschaftsverhütung**

Frauen, die schwanger werden können, müssen während der Behandlung und für die Dauer von 3 Monaten nach der letzten Gabe von Lunsumio eine wirksame Schwangerschaftsverhütung anwenden.

- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal über geeignete Methoden der Schwangerschaftsverhütung.

## **Stillzeit**

Sie dürfen während und für mindestens 3 Monate nach Ihrer letzten Behandlung nicht stillen. Es ist nicht bekannt, ob Lunsumio in die Muttermilch übergeht, und dadurch Auswirkungen auf den Säugling haben kann.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Lunsumio hat einen großen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit, Ihre Fähigkeit Fahrrad zu fahren oder zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen. Aufgrund der möglichen Symptome eines ICANS müssen Sie vorsichtig sein, wenn Sie Auto fahren, Fahrrad fahren oder schwere oder potenziell gefährliche Maschinen bedienen. Wenn Sie derzeit solche Symptome haben, vermeiden Sie diese Aktivitäten und wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Für weitere Informationen über Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.

## **3. Wie ist Lunsumio anzuwenden?**

Lunsumio wird unter Aufsicht eines Arztes verabreicht, der in der Verabreichung derartiger Behandlungen erfahren ist. Befolgen Sie den Behandlungsplan, den Ihnen Ihr Arzt erklärt hat. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

## **Wie Lunsumio verabreicht wird**

Es wird als Tropfinfusion in eine Vene verabreicht.

- Während des ersten Zyklus wird es über einen Zeitraum von 4 Stunden verabreicht. Jeder Zyklus dauert 21 Tage und während des ersten Zyklus erhalten Sie die 4-stündige Infusion an Tag 1, Tag 8 und Tag 15.
- Wenn die Nebenwirkungen nicht zu schwer sind, kann die Dosis während der folgenden Zyklen über einen Zeitraum von 2 Stunden verabreicht werden.

### **Arzneimittel, die vor der Behandlung mit Lunsumio gegeben werden**

Möglicherweise werden Ihnen 30 bis 60 Minuten vor der Verabreichung von Lunsumio andere Arzneimittel gegeben. Dies dient der Vorbeugung von Infusionsreaktionen und Fieber. Zu diesen anderen Arzneimitteln können die Folgenden gehören:

- Corticosteroide – zum Beispiel Dexamethason oder Methylprednisolon
- Paracetamol
- ein Antihistaminikum – zum Beispiel Diphenhydramin

### **Wie viel Lunsumio wird verabreicht?**

Lunsumio wird normalerweise in Zyklen von 21 Tagen verabreicht. Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt mindestens 8 Behandlungszyklen. Je nach Nebenwirkungen und Ansprechen der Erkrankung auf die Behandlung ist es jedoch möglich, dass Sie bis zu 17 Zyklen erhalten.

In Zyklus 1 erhalten Sie 3 Dosen Lunsumio in 21 Tagen:

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

In Zyklus 2 erhalten Sie nur eine Dosis:

- Tag 1: 60 mg

In den Zyklen 3 bis 17 erhalten Sie nur eine Dosis:

- Tag 1: 30 mg

### **Wenn Sie eine Dosis von Lunsumio verpassen**

Wenn Sie einen Termin versäumt haben, vereinbaren Sie sofort einen neuen. Für eine vollständig wirksame Behandlung ist es sehr wichtig, dass Sie keine Dosis verpassen.

### **Wenn Sie die Anwendung von Lunsumio abbrechen**

Brechen Sie die Behandlung mit Lunsumio nicht ab, es sei denn, Sie haben dies mit Ihrem Arzt besprochen. Ein Abbruch der Behandlung kann Ihren Zustand verschlechtern.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

## **Schwerwiegende Nebenwirkungen**

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eines der Symptome der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken. Es kann bei Ihnen entweder nur ein Symptom oder es können mehrere dieser Symptome auftreten.

### **Zytokin-Freisetzungssyndrom**

Die Symptome können einschließen:

- Fieber (38 °C oder höher)
- Schüttelfrost oder starker Schüttelfrost
- kalte oder blasse feuchte Haut
- Atembeschwerden
- Schwindelgefühl oder Benommenheit
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag
- Verwirrtheit
- Gefühl starker Müdigkeit oder Schwäche
- Ohnmacht
- verschwommenes Sehen
- Kopfschmerzen

### **Hämophagozytische Lymphohistiozytose**

Die Symptome können einschließen:

- Fieber
- vergrößerte Leber und/oder Milz
- Hautausschlag
- vergrößerte Lymphknoten
- schnelles Auftreten blauer Flecken
- Anomalien der Nieren
- Atembeschwerden
- Herzprobleme

### **Tumorlysesyndrom**

Die Symptome können einschließen:

- Fieber
- Schüttelfrost
- Krankheitsgefühl (Übelkeit oder Erbrechen)
- Verwirrtheit
- Kurzatmigkeit
- Krampfanfälle
- unregelmäßiger Herzschlag
- dunkler oder trüber Urin
- ungewöhnliche Müdigkeit
- Muskel- oder Gelenkschmerzen

In Blutuntersuchungen nachgewiesen

- Anstieg von Kalium, Phosphat oder Harnsäure – was zu Nierenproblemen führen kann (im Rahmen des Tumorlysesyndroms)

### **Schub der Tumorerkrankung**

Die Symptome können einschließen:

- schmerzhafte geschwollene Lymphknoten

- Schmerzen in der Brust
- Husten oder erschwertes Atmen
- Schmerzen im Bereich des Tumors

### **Infektionen**

Die Symptome können einschließen:

- Fieber
- Husten
- Schmerzen in der Brust
- Müdigkeit
- Kurzatmigkeit
- schmerzhafter Ausschlag
- Halsschmerzen
- brennende Schmerzen beim Wasserlassen
- Schwächegefühl oder allgemeines Unwohlsein

### **Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)**

Die Symptome können Tage oder Wochen nach der Infusion auftreten und können zunächst unauffällig sein. Zu den Symptomen können gehören:

- Verwirrtheit/Desorientiertheit
- Müdigkeit
- veränderter Bewusstseinszustand
- verminderte Gemütsverfassung
- eingeschränktes Erinnerungsvermögen

Wenn bei Ihnen nach der Behandlung mit Lunsumio eines dieser Symptome auftritt, müssen Sie umgehend Ihren Arzt informieren. Sie benötigen möglicherweise eine medizinische Behandlung.

### **Weitere Nebenwirkungen**

**Sehr häufig:** kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Ausschlag
- juckende Haut
- trockene Haut
- Durchfall
- Kopfschmerzen
- Fieber
- Schüttelfrost
- Zytokin-Freisetzungssyndrom

In Blutuntersuchungen nachgewiesen

- geringe Anzahl an bestimmten weißen Blutkörperchen (Neutropenie)
- geringe Anzahl an roten Blutkörperchen, was zu Müdigkeit und Kurzatmigkeit führen kann
- geringe Anzahl an Blutplättchen, was die Wahrscheinlichkeit von Blutergüssen oder Blutungen erhöhen kann (Thrombozytopenie)
- niedriger Phosphat-, Kalium- oder Magnesiumspiegel
- hohe Konzentration von Alanin-Aminotransferase im Blut

**Häufig:** kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Lungeninfektion
- Infektion der oberen Atemwege (Infektion von Nase, Hals, Nasennebenhöhlen)
- Harnwegsinfektion
- Fieber infolge einer niedrigen Anzahl von Neutrophilen (einem Typ weißer Blutkörperchen)
- Schub der Tumorerkrankung

- Eine schwere Immunreaktion, die das Nervensystem beeinträchtigt (Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom)

In Blutuntersuchungen nachgewiesen

- Erhöhte Leberenzymwerte, welche ein Anzeichen für Leberprobleme sein können

**Gelegentlich:** kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Rascher Zerfall von Tumorzellen, der zu chemischen Veränderungen im Blut und zur Schädigung von Organen einschließlich Nieren, Herz und Leber führt (Tumorlysesyndrom)
- Eine Erkrankung, bei der das Immunsystem zu viele Zellen produziert, die Infektionen bekämpfen, sogenannte Histozyten und Lymphozyten (hämophagozytische Lymphohistiozytose).

## Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Lunsumio aufzubewahren?

Lunsumio wird vom medizinischen Fachpersonal im Krankenhaus aufbewahrt. Die Einzelheiten zur Aufbewahrung, die dort beachtet werden müssen, lauten wie folgt:

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und auf der Durchstechflasche nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
- Nicht einfrieren.
- Die verdünnte Lösung sollte nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C und 24 Stunden bei Raumtemperatur (9 °C – 30 °C) aufbewahrt werden.
- Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Das medizinische Fachpersonal wird Arzneimittel fachgerecht entsorgen, die nicht mehr verwendet werden. Diese Maßnahme trägt zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Lunsumio enthält

- Der Wirkstoff ist Mosunetuzumab.
- Lunsumio 1 mg: Jede Durchstechflasche enthält 1 Milligramm (mg) Mosunetuzumab in 1 ml, in einer Konzentration von 1 mg/ml.
- Lunsumio 30 mg: Jede Durchstechflasche enthält 30 Milligramm (mg) Mosunetuzumab in 30 ml, in einer Konzentration von 1 mg/ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Histidin, Methionin, Essigsäure, Saccharose, Polysorbat 20 (E 432), Wasser für Injektionszwecke.

### Wie Lunsumio aussieht und Inhalt der Packung

Lunsumio ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat). Es ist eine klare, farblose Flüssigkeit in einer Durchstechflasche aus Glas.

Jede Packung Lunsumio enthält eine Durchstechflasche.

## **Pharmazeutischer Unternehmer**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Straße 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

## **Hersteller**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Straße 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 474 5444

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

Irreferi għall-Irlanda

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Die Maßnahmen zur ordnungsgemäßen Handhabung und Entsorgung von onkologischen Arzneimitteln sind zu beachten.

#### Hinweise zur Verdünnung

1. Aus dem Infusionsbeutel ein Volumen der 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) oder 4,5-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,45 %) entnehmen, das gemäß nachstehender Tabelle dem Volumen von Lunsumio entspricht, welches für die Dosis des Patienten benötigt wird und verwerfen.
2. Die benötigte Menge von Lunsumio mit einer sterilen Spritze aus der Durchstechflasche entnehmen und durch Gabe in den Infusionsbeutel verdünnen. Die nicht verwendete, in der Durchstechflasche verbliebene Menge verwerfen.

**Tabelle 1: Verdünnung von Lunsumio**

| <b>Tag der Behandlung</b>   |        | <b>Dosis von Lunsumio</b> | <b>Volumen von Lunsumio in 9-mg/ml (0,9 %) oder 4,5-mg/ml (0,45 %) Natriumchlorid-Injektionslösung</b> | <b>Größe des Infusionsbeutels</b> |
|-----------------------------|--------|---------------------------|--|-----------------------------------|
| Zyklus 1                    | Tag 1  | 1 mg                      | 1 ml   | 50 ml oder 100 ml                 |
|                             | Tag 8  | 2 mg                      | 2 ml   | 50 ml oder 100 ml                 |
|                             | Tag 15 | 60 mg                     | 60 ml  | 100 ml oder 250 ml                |
| Zyklus 2                    | Tag 1  | 60 mg                     | 60 ml  | 100 ml oder 250 ml                |
| Zyklus 3 und weitere Zyklen | Tag 1  | 30 mg                     | 30 ml  | 100 ml oder 250 ml                |

3. Die Infusionslösung durch langsames Umdrehen des Infusionsbeutels vorsichtig mischen. Nicht schütteln.
4. Den Infusionsbeutel auf Partikel prüfen und falls vorhanden entsorgen.
5. Das Abzieh-Etikett aus der Gebrauchsinformation auf den Infusionsbeutel kleben.

#### Verdünnte Lösung

Das Arzneimittel soll sofort verwendet werden. Falls es nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

#### **Abziehetikett**



Ziehen Sie dieses Etikett ab und kleben Sie es auf den Infusionsbeutel