

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lunsumio 1 mg solution à diluer pour perfusion

Lunsumio 30 mg solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lunsumio 1 mg, solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon contient 1 mg de mosunetuzumab dans 1 mL à une concentration de 1 mg/mL.

Lunsumio 30 mg, solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon contient 30 mg de mosunetuzumab dans 30 mL à une concentration de 1 mg/mL.

Le mosunetuzumab est une immunoglobuline d'isotype (Ig)G1 entière, humanisée, anti-CD20/CD3, produite dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO) par technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Liquide transparent, incolore ; pH 5,8 et osmolalité 240-333 mOsm/kg

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lunsumio est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes présentant un lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs.

4.2. Posologie et mode d'administration

Lunsumio doit être administré exclusivement sous la supervision d'un professionnel de santé qualifié pour l'utilisation des traitements anticancéreux, dans un contexte où un soutien médical approprié est disponible pour prendre en charge des réactions sévères telles que le syndrome de libération de cytokines (SLC) (voir rubrique 4.4).

Posologie

Prophylaxie et prémédication

Lunsumio doit être administré à des patients suffisamment hydratés.

Le tableau 1 fournit des informations concernant la prémédication recommandée pour le SLC et les réactions liées à la perfusion.

Tableau 1 Prémédication à administrer aux patients avant la perfusion de Lunsumio

Patients nécessitant une prémédication	Prémédications	Administration
Cycles 1 et 2 : tous les patients	Corticostéroïdes par voie intraveineuse : dexaméthasone 20 mg ou méthylprednisolone 80 mg	Terminer au moins 1 heure avant la perfusion de Lunsumio
Cycle 3 et au-delà : patients ayant eu un SLC (tout grade) avec la dose précédente	Antihistaminique : 50 à 100 mg de chlorhydrate de diphenhydramine ou antihistaminique équivalent par voie orale ou intraveineuse	Au moins 30 minutes avant la perfusion de Lunsumio
	Antipyrétique : 500-1 000 mg de paracétamol	

La dose recommandée de Lunsumio pour chaque cycle de 21 jours est présentée en détail dans le tableau 2.

Tableau 2 Dose de Lunsumio pour les patients atteints de lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire

Jour du traitement		Dose de Lunsumio	Débit de perfusion
Cycle 1	Jour 1	1 mg	Les perfusions de Lunsumio pendant le cycle 1 doivent être administrées en au moins 4 heures.
	Jour 8	2 mg	
	Jour 15	60 mg	
Cycle 2	Jour 1	60 mg	Si les perfusions ont bien été tolérées pendant le cycle 1, les perfusions suivantes de Lunsumio peuvent être administrées en 2 heures.
Cycle 3 et au-delà	Jour 1	30 mg	

Durée du traitement

Lunsumio doit être administré en 8 cycles, sauf si le patient présente une toxicité inacceptable ou une progression de la maladie.

Pour les patients obtenant une réponse complète, il n'est pas nécessaire de poursuivre le traitement au-delà de 8 cycles. Pour les patients obtenant une réponse partielle ou une stabilisation de la maladie en réponse au traitement par Lunsumio après 8 cycles, 9 cycles supplémentaires de traitement (17 cycles au total) doivent être administrés, sauf si le patient présente une toxicité inacceptable ou une progression de la maladie.

Retard(s) ou oubli(s) de doses

Si une dose du cycle 1 est repoussée pendant >7 jours, la dose tolérée précédente doit être répétée avant la reprise du calendrier de traitement prévu.

En cas d'interruption de l'administration entre les cycles 1 et 2 entraînant un intervalle sans traitement de ≥ 6 semaines, Lunsumio doit être administré à la dose de 1 mg le jour 1, 2 mg le jour 8, puis le traitement du cycle 2 prévu de 60 mg doit être repris au jour 15.

En cas d'interruption de l'administration entraînant un intervalle sans traitement ≥ 6 semaines entre l'un des cycles à partir du cycle 3, Lunsumio doit être administré à la dose de 1 mg le jour 1, 2 mg le jour 8, puis le calendrier de traitement prévu de 30 mg doit être repris au jour 15.

Modification de la dose

Le traitement des patients présentant des réactions de grade 3 ou 4 (p. ex., infection grave, poussée tumorale, syndrome de lyse tumorale) doit être suspendu temporairement jusqu'à résolution des symptômes (voir rubrique 4.4).

Le SLC doit être identifié sur la base de la présentation clinique (voir rubrique 4.4). Les patients doivent être évalués et traités pour les autres causes de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension, comme des infections/un sepsis. Il arrive que les réactions liées à la perfusion (RLP) ne puissent être différenciées des manifestations du SLC sur le plan clinique. En cas de suspicion de SLC ou de RLP, les patients doivent être pris en charge suivant les recommandations du tableau 3.

Tableau 3 Gradation du SLC¹ et prise en charge

Grade de SLC	Prise en charge du SLC ²	Perfusion suivante prévue de Lunsumio
Grade 1 Fièvre ≥ 38 °C	<p>Si le SLC se produit pendant la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none">• La perfusion doit être interrompue et les symptômes doivent être traités• La perfusion doit reprendre au même débit une fois les symptômes résolus• Si les symptômes reprennent lors de la ré-administration, la perfusion en cours doit être arrêtée <p>Si le SLC se produit après la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none">• Les symptômes doivent être traités <p>Si le SLC dure > 48 heures après la prise en charge des symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none">• Envisager l'administration de dexaméthasone³ et/ou de tocilizumab^{4,5}	<p>Les symptômes doivent être résolus depuis au moins 72 heures avant la perfusion suivante</p> <p>Le patient doit être surveillé plus fréquemment</p>
Grade 2 Fièvre ≥ 38 °C et/ou hypotension ne nécessitant pas de vasopresseurs et/ou hypoxie nécessitant de l'oxygène à bas débit ⁶ par lunettes d'oxygénothérapie ou par <i>oxygène pulsé</i>	<p>Si le SLC se produit pendant la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none">• La perfusion doit être interrompue et les symptômes doivent être traités• La perfusion doit reprendre à 50 % du débit une fois les symptômes résolus• Si les symptômes reprennent lors de la ré-administration, la perfusion en cours doit être arrêtée <p>Si le SLC se produit après la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none">• Les symptômes doivent être traités <p>S'il n'y a pas d'amélioration après prise en charge des symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none">• Envisager l'administration de dexaméthasone³ et/ou de tocilizumab^{4,5}	<p>Les symptômes doivent être résolus depuis au moins 72 heures avant la perfusion suivante</p> <p>La prémédication doit être maximisée si appropriée⁷</p> <p>Il convient d'envisager l'administration de la perfusion suivante à 50 % du débit, avec une surveillance plus fréquente du patient</p>
Grade 3 Fièvre ≥ 38 °C et/ou hypotension	<p>Si le SLC se produit pendant la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none">• La perfusion en cours doit être arrêtée• Les symptômes doivent être traités• Administrer de la dexaméthasone³ et du tocilizumab^{4,5}	<p>Les symptômes doivent être résolus depuis au moins 72 heures avant la perfusion suivante</p>

<p>nécessitant un vasopresseur (avec ou sans vasopressine) et/ou hypoxie nécessitant de l'oxygène haut débit⁸ par lunettes d'oxygénothérapie, masque facial, masque anti-réinhalation ou masque Venturi</p>	<p>Si le SLC se produit après la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les symptômes doivent être traités • Administrer de la dexaméthasone³ et du tocilizumab^{4,5} <p>Si le SLC est réfractaire à la dexaméthasone et au tocilizumab :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrer d'autres immunosuppresseurs⁹ et 1 000 mg/jour de méthylprednisolone en intraveineuse jusqu'à amélioration clinique 	<p>Les patients doivent être hospitalisés pour la perfusion suivante</p> <p>La prémédication doit être maximisée si appropriée⁷</p> <p>La perfusion suivante doit être administrée à 50 % du débit.</p>
<p>Grade 4</p> <p>Fièvre ≥ 38 °C et/ou hypotension nécessitant plusieurs vasopresseurs (hors vasopressine) et/ou hypoxie nécessitant de l'oxygène sous pression positive (p. ex., CPAP, BiPAP, intubation et ventilation mécanique)</p>	<p>Si le SLC se produit pendant ou après la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le traitement par Lunsumio doit être arrêté définitivement • Les symptômes doivent être traités • Administrer de la dexaméthasone³ et du tocilizumab^{4,5} <p>Si le SLC est réfractaire à la dexaméthasone et au tocilizumab :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrer d'autres immunosuppresseurs⁹ et 1000 mg/jour de méthylprednisolone en intraveineuse jusqu'à amélioration clinique 	

¹ ASTCT = *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, société américaine de transplantation et thérapie cellulaire. La prémédication peut masquer la fièvre ; si la présentation clinique correspond à un SLC, veuillez suivre ces directives de prise en charge

² Si le SLC est réfractaire à la prise en charge, envisager d'autres causes, notamment une lymphohistiocytose hémophagocytaire

³ La dexaméthasone doit être administrée par voie intraveineuse à la dose de 10 mg toutes les 6 heures (ou équivalent) jusqu'à l'amélioration clinique

⁴ Dans l'étude GO29781, le tocilizumab a été administré par voie intraveineuse à la dose de 8 mg/kg (sans dépasser 800 mg par perfusion), selon les besoins de la prise en charge du SLC

⁵ En l'absence d'amélioration clinique des signes et symptômes du SLC après la première dose, une seconde dose de tocilizumab intraveineux de 8 mg/kg peut être administrée à au moins 8 heures d'intervalle (maximum 2 doses par événement de SLC). Au cours de chaque période de 6 semaines de traitement par Lunsumio, le nombre total de doses de tocilizumab ne doit pas dépasser 3 doses

⁶ L'oxygène à bas débit correspond à l'administration d'oxygène à < 6 L/minute

⁷ Voir tableau 1 pour plus d'informations

⁸ L'oxygène à haut débit correspond à l'administration d'oxygène à ≥ 6 L/minute

⁹ Riegler L et al. (2019)

Populations spécifiques

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique de Lunsumio n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Lunsumio n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Des adaptations posologiques ne sont pas jugées nécessaires chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée sur la base de la pharmacocinétique (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Lunsumio n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Des adaptations posologiques ne sont pas jugées nécessaires sur la base de la pharmacocinétique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Lunsumio chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Mode d'administration

Lunsumio est réservé à l'administration par voie intraveineuse.

Lunsumio doit être dilué suivant une technique aseptique sous la supervision d'un professionnel de santé. Le médicament doit être administré en perfusion intraveineuse dans une voie de perfusion dédiée. Ne pas utiliser de filtre en ligne pour administrer Lunsumio. Les filtres pour chambre d'écoulement peuvent être utilisés pour administrer Lunsumio.

Le premier cycle de Lunsumio doit être administré en 4 heures au moins, en perfusion intraveineuse. Si les perfusions du cycle 1 sont bien tolérées, les cycles suivants peuvent être administrés en perfusion de 2 heures.

Lunsumio ne doit pas être administré en injection intraveineuse rapide ni en bolus.

Pour prendre connaissance des instructions sur la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom commercial et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Syndrome de libération de cytokines (SLC)

Des cas de SLC incluant des réactions mettant en jeu le pronostic vital sont survenus chez des patients recevant Lunsumio (voir rubrique 4.8). Les signes et symptômes ont inclus : pyrexie, frissons, hypotension, tachycardie, hypoxie et céphalée. Il arrive que les réactions liées à la perfusion ne puissent être différenciées des manifestations du SLC sur le plan clinique. Les événements de SLC se sont produits essentiellement pendant le cycle 1 et ont été associés principalement à l'administration des doses du jour 1 et du jour 15.

Les patients doivent être prémédiqués avec des corticostéroïdes, des antipyrétiques et des antihistaminiques au moins jusqu'au cycle 2 inclus. Les patients doivent recevoir une hydratation adéquate avant l'administration de Lunsumio. Les patients doivent être surveillés pour l'apparition de

signes ou symptômes de SLC. Les patients doivent être conseillés de consulter immédiatement un médecin en cas de signes ou symptômes de SLC apparaissant à un quelconque moment. Les médecins doivent mettre en place un traitement symptomatique par tocilizumab et/ou corticostéroïdes comme indiqué (voir rubrique 4.2).

Infections graves

Des infections graves, comme des pneumonies, bactériémies et sepsis ou choc septique, sont survenues chez des patients recevant Lunsumio, certaines étant des événements mettant en jeu le pronostic vital ou mortels (voir rubrique 4.8). Une neutropénie fébrile a été observée chez des patients après administration de Lunsumio.

Lunsumio ne doit pas être administré en présence d'infections actives. Il convient d'être prudent lorsqu'on envisage l'utilisation de Lunsumio chez des patients présentant un antécédent d'infections récidivantes ou chroniques (p. ex., infection chronique active par le virus d'Epstein-Barr), avec des maladies sous-jacentes pouvant les prédisposer aux infections, ou qui ont reçu un traitement immunosuppresseur significatif. Les patients doivent recevoir des médicaments antibactériens, antiviraux et/ou antifongiques prophylactiques, selon le cas. Les patients doivent être surveillés pour les signes et symptômes d'infection avant et après l'administration de Lunsumio, et traité de manière appropriée. En cas de neutropénie fébrile, les patients doivent être examinés pour rechercher la présence d'une infection et pris en charge avec des antibiotiques, des solutés et d'autres traitements symptomatiques prévus dans les recommandations locales.

Poussée tumorale

Une poussée tumorale a été rapportée chez des patients traités par Lunsumio (voir rubrique 4.8). Les manifestations ont inclus l'apparition ou l'aggravation d'épanchements pleuraux, une douleur localisée et un gonflement au niveau des sites des lésions dues au lymphome, et une inflammation de la tumeur. Compte tenu du mécanisme d'action de Lunsumio, une poussée tumorale est probable en raison de l'influx de lymphocytes T vers les sites tumoraux suite à l'administration de Lunsumio.

Aucun facteur de risque spécifique de poussée tumorale n'a été identifié, mais il y a un risque élevé de complication et de morbidité due à un effet de masse secondaire à la poussée tumorale chez des patients présentant des tumeurs volumineuses situées à proximité des voies respiratoires et/ou d'un organe vital. Les patients traités par Lunsumio doivent être surveillés et évalués pour des poussées tumorales au niveau de sites anatomiques critiques.

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Un SLT a été rapporté chez des patients traités par Lunsumio (voir rubrique 4.8). Les patients doivent avoir une hydratation adéquate avant l'administration de Lunsumio. Les patients doivent recevoir un traitement anti-hyperuricémique prophylactique (p. ex., allopurinol, rasburicase) si approprié. Les patients doivent être surveillés pour l'apparition de signes ou symptômes de SLT, en particulier chez les patients présentant une masse tumorale élevée ou des tumeurs à prolifération rapide, ainsi que chez les patients présentant une fonction rénale réduite. Les paramètres biochimiques sanguins des patients doivent être surveillés et les anomalies rapidement prises en charge.

Vaccination

Ne pas administrer de vaccins vivants et/ou de vivants atténués en même temps que le traitement par Lunsumio. Aucune étude n'a été menée avec des patients ayant reçu récemment des vaccins vivants.

Carte patient

Le médecin prescripteur doit discuter des risques associés au traitement par Lunsumio avec le patient. Le patient doit recevoir la carte patient et être informé qu'il doit la porter en permanence. La carte

patient décrit les signes et symptômes fréquents de SLC et indique quand un patient doit consulter un médecin.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Un effet transitoire cliniquement pertinent sur des substrats du CYP450 présentant un index thérapeutique étroit (p. ex., warfarine, voriconazole, cyclosporine, etc) ne peut être exclu, car l'instauration du traitement par le Lunsumio entraîne une augmentation transitoire des niveaux de cytokine, ce qui peut provoquer une inhibition des enzymes du CYP450. Lors de l'instauration du traitement par Lunsumio chez des patients traités par des substrats du CYP450 présentant un index thérapeutique étroit, une surveillance thérapeutique doit être envisagée. La dose du médicament concomitant devra être adaptée selon les besoins.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace lorsqu'elles reçoivent Lunsumio et pendant au moins 3 mois après la dernière perfusion de Lunsumio.

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de Lunsumio chez la femme enceinte. Les études chez l'animal sont insuffisantes en ce qui concerne la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Lunsumio est déconseillé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si le mosunetuzumab ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Lunsumio.

Fertilité

Aucune donnée sur la fertilité humaine n'est disponible. Aucune atteinte des organes reproducteurs mâles et femelles n'a été observée dans les études de toxicité de 26 semaines sur des singes cynomolgus à des expositions (ASC) similaires à l'exposition (ASC) chez des patients recevant la dose recommandée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Lunsumio a un faible effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients présentant des événements qui altèrent l'état de conscience doivent être évalués et il doit leur être conseillé de ne pas conduire ni d'utiliser des équipements lourds ou potentiellement dangereux jusqu'à disparition de ces événements.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables décrits dans cette section ont été identifiés dans l'essai clinique pivot GO29781 chez des patients traités à la dose recommandée (n=218). Ces patients étaient atteints de lymphome folliculaire (41,3 %), de lymphome diffus à grandes cellules B/lymphome folliculaire transformé (40,4 %), de lymphome à cellules du manteau (11,5 %), de syndrome de Richter (6,4 %) et d'autres

histologies (0,5 %). Le nombre médian de cycles de Lunsumio reçus était de 8 (intervalle de 1-17) ; 37 % des patients avaient reçu 8 cycles et 15 % plus de 8 cycles et jusqu'à 17 cycles.

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) observés ont été : le syndrome de libération de cytokines, la neutropénie, la pyrexie, l'hypophosphatémie et la céphalée. Les effets indésirables graves les plus fréquents (≥ 2 %) observés ont inclus : le syndrome de libération de cytokines (SLC) (21 % selon le système de gradation de l'ASTCT), la pyrexie (5 %) et la pneumonie (3 %). Neuf des 218 patients (4,1 %) ont arrêté Lunsumio en raison d'un événement indésirable. Le SLC a été le seul effet indésirable ayant mené à l'arrêt chez plus d'un patient (2 patients [0,9 %]).

Tableau résumé des effets indésirables

Les effets indésirables sont énumérés ci-dessous par classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA et catégorie de fréquence. Les catégories de fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et inconnue (ne pouvant pas être estimée avec les données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 4 Effets indésirables survenus chez des patients traités par Lunsumio

Classe de systèmes d'organes / terme préféré MedDRA ou effet indésirable	Tous grades	Grade 3-4
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures	Fréquent	Fréquent
Infection des voies urinaires	Fréquent	Fréquent
Pneumonie	Fréquent	Fréquent
Néoplasies bénignes, malignes et non spécifiées (kystes et polypes inclus)		
Poussée tumorale	Fréquent	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Neutropénie ¹	Très fréquent	Très fréquent
Anémie	Très fréquent	Fréquent
Thrombopénie ²	Très fréquent	Fréquent
Neutropénie fébrile	Fréquent	Fréquent
Affections du système immunitaire		
Syndrome de libération de cytokines ³	Très fréquent	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypophosphatémie	Très fréquent	Très fréquent
Hypokaliémie	Très fréquent	Fréquent
Hypomagnésémie	Très fréquent	Très rare
Syndrome de lyse tumorale	Peu fréquent	Peu fréquent

Affections du système nerveux		
Céphalée	Très fréquent	Peu fréquent
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	Très fréquent	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Rash	Très fréquent	Peu fréquent
Prurit	Très fréquent	Très rare
Sécheresse cutanée	Très fréquent	Très rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Pyrexie	Très fréquent	Fréquent
Frissons	Très fréquent	Peu fréquent
Investigations		
Alanine aminotransférase augmentée	Très fréquent	Fréquent
Aspartate aminotransférase augmentée	Fréquent	Fréquent

¹ Neutropénie inclut neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles

² Thrombopénie inclut thrombopénie et diminution du nombre de plaquettes

³ Selon l'*American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, société américaine de transplantation et thérapie cellulaire

Description d'effets indésirables d'intérêt particulier

Syndrome de libération de cytokines (SLC)

Un SLC (système de gradation de l'ASTCT) de grade quelconque a touché 39 % des patients (86/218), de grade 2 chez 14 %, de grade 3 chez 2,3 %, et de grade 4 chez 0,5 % des patients traités par Lunsumio. Le patient présentant l'événement de grade 4 était un patient avec LF en phase leucémique qui a aussi présenté un SLT concomitant.

Un SLC de grade quelconque a touché 15 % des patients après la dose du jour 1 du cycle 1 ; 5 % des patients après la dose du jour 8 du cycle 1 ; 33 % des patients après la dose du jour 15 du cycle 1 ; 5 % des patients après le cycle 2 et 1 % pendant le cycle 3 et au-delà. Le délai médian entre l'apparition du SLC et le début de l'administration du jour 1 du cycle 1 a été de 5 heures (plage : 1-73 heures), entre l'apparition du SLC et le jour 8 du cycle 1 de 28 heures (plage : 5-81 heures), entre l'apparition du SLC et le jour 15 du cycle 1 de 25 heures (plage : 0,1-391 heures), entre l'apparition du SLC et le jour 1 du cycle 2 de 46 heures (plage : 12-82 heures). Le SLC a été résolu chez tous les patients et la durée médiane des événements de SLC a été de 3 jours (plage 1-29 jours).

Parmi les 86 patients qui ont eu un SLC, les signes et symptômes les plus fréquents du SLC ont inclus une pyrexie (98 %), des frissons (36 %), une hypotension (35 %), une tachycardie (24 %), une hypoxie (22 %) et une céphalée (16 %).

Le tocilizumab et/ou des corticostéroïdes ont été utilisés pour la prise en charge du SLC chez 16 % des patients : 6 % ont reçu le tocilizumab seul, 6 % ont reçu des corticostéroïdes seuls et 4 % ont reçu du

tocilizumab et des corticostéroïdes. Parmi les 10 % de patients ayant reçu le tocilizumab (avec ou sans corticostéroïde), 86 % ont seulement reçu une dose de tocilizumab, pas plus de deux doses de tocilizumab ont été administrées pour un seul événement de SLC. Parmi les patients présentant un SLC de grade 2, 48 % ont reçu une prise en charge symptomatique sans corticostéroïdes ni tocilizumab, 18 % ont reçu le tocilizumab seul, 21 % ont reçu des corticostéroïdes seuls et 12 % ont reçu des corticostéroïdes et du tocilizumab. Les patients avec SLC de grade 3 ou de grade 4 ont reçu du tocilizumab, des corticostéroïdes, des vasopresseurs et/ou une supplémentation en oxygène. Trois pour cent des patients ont présenté une hypotension et/ou une hypoxie sans fièvre après administration de Lunsumio ; 2 % des patients ont reçu du tocilizumab et/ou des corticostéroïdes en l'absence de fièvre.

Des hospitalisations dues à un SLC ont eu lieu pour 21 % des patients et la durée médiane de l'hospitalisation a été de 5 jours (plage 0-30 jours).

Neutropénie

Une neutropénie (tout grade) est survenue chez 28 % des patients, incluant 24 % d'événements de grade 3-4. Le délai médian avant apparition des premiers événements de neutropénie/diminution du nombre de neutrophiles a été de 48 jours (plage : 1–280 jours), avec une durée médiane de 8 jours (plage : 1-314 jours). Parmi les 60 patients avec événements de neutropénie/diminution du nombre de neutrophiles, 68 % ont reçu un traitement par G-CSF pour ces événements.

Infections graves

Des infections graves (tout grade) ont touché 17 % des patients. 1,8 % des patients ont eu des infections graves en même temps qu'une neutropénie de grade 3-4. Le délai médian avant apparition de la première infection grave a été de 50 jours (plage : 1-561 jours), avec une durée médiane de 12 jours (plage : 2-174 jours). Des événements de grade 5 ont touché 0,9 % des patients, et ont inclus une pneumonie et un sepsis.

Poussée tumorale

Une poussée tumorale (incluant un épanchement pleural et une inflammation tumorale) est survenue chez 4 % des patients, dont 1,8 % d'événements de grade 2 et 2,3 % d'événements de grade 3. Le délai médian de survenue a été de 13 jours (plage 5-84 jours) et la durée médiane a été de 10 jours (plage 1-77 jours).

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Un SLT est survenu chez 0,9 % des patients, en même temps qu'un SLC. Un patient atteint d'un lymphome folliculaire en phase leucémique a présenté un SLT de grade 4. Les cas de SLT sont apparus les jours 2 et 24 et ont été résolus respectivement en 4 et 6 jours.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté **via le système national de déclaration - voir [annexe V](#)**.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, il conviendra de surveiller étroitement chez les patients les signes ou symptômes d'effets indésirables et de mettre en place le traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques ; autres agents antinéoplasiques ; anticorps monoclonaux code ATC : L01XC

Mécanisme d'action

Le mosunetuzumab est un anticorps bispécifique anti-CD20/CD3 engageant les lymphocytes T ciblant les lymphocytes B exprimant CD20. C'est un agoniste conditionnel ; l'élimination des lymphocytes B ciblés n'est observée qu'en cas de liaison simultanée à CD20 sur les lymphocytes B et à CD3 sur les lymphocytes T. L'engagement de deux bras du mosunetuzumab entraîne la formation d'une synapse immunologique entre un lymphocyte B cible et un lymphocyte T cytotoxique, menant à l'activation du lymphocyte T. La libération dirigée de perforine et de granzymes résultant de l'activation du lymphocyte T via la synapse immunologique induit une lyse du lymphocyte B conduisant à la mort de la cellule.

Lunsumio a causé une déplétion en lymphocytes B (définie par des nombres de lymphocytes B CD19 $<0,07 \times 10^9/L$) et une hypogammaglobulinémie (définie par des taux d'IgG $<500 \text{ mg/dL}$).

Efficacité et sécurité cliniques

Lymphome non hodgkinien à lymphocytes B récidivant ou réfractaire

Une étude multicentrique, à plusieurs cohortes (GO29781) a été menée en ouvert pour évaluer Lunsumio chez des patients présentant un lymphome non hodgkinien à lymphocytes B en rechute ou réfractaire pour lesquels il n'y avait pas de traitement disponible susceptible d'améliorer la survie. Dans la cohorte lymphome folliculaire (LF) (n=90), les patients avec LF en rechute ou réfractaire (grade 1-3A) devaient avoir reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs, incluant un anticorps monoclonal anti-CD20 et un agent alkylant. Les patients avec LF de grade 3b et les patients avec LF transformé lors de l'entrée à l'étude n'étaient pas éligibles ; les patients avec antécédent de LF transformé mais avec LF de grade 1-3A lors de l'entrée à l'étude ont été inclus à la cohorte LF.

L'étude n'incluait pas de patients avec un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2 , maladie cardiovasculaire significative (p. ex., maladie cardiaque de classe III ou IV de la *New York Heart Association*, infarctus du myocarde au cours des 6 mois précédents, arythmies instables ou angor instable), maladie pulmonaire significativement active, altérations de la fonction rénale (clairance de la créatinine [ClCr] $<60 \text{ ml/min}$ avec augmentation du taux de créatinine sérique), maladie auto-immune active nécessitant un traitement immunosuppresseur, infections actives (p. ex., VEB actif chronique, hépatite C aiguë ou chronique, hépatite B, VIH), leucoencéphalopathie multifocale progressive, présence ou antécédent de lymphome du SNC ou de maladie du SNC, antécédent de syndrome d'activation macrophagique/lymphohistiocytose hémophagocytaire, antécédent de greffe de cellules souches allogène ou antécédent de transplantation d'organe.

Les patients ont reçu Lunsumio par voie intraveineuse en cycle de 21 jours comme suit :

- Cycle 1, jour 1 : 1 mg
- Cycle 1, jour 8 : 2 mg
- Cycle 1, jour 15 : 60 mg
- Cycle 2, jour 1 : 60 mg
- Cycle 3, jour 1 et au-delà : 30 mg

Le nombre médian de cycles a été de 8, 59 % des patients ont reçu 8 cycles et 18 % ont reçu plus de 8 cycles et jusqu'à 17 cycles.

L'âge médian était de 60 ans (plage, 29-90 ans), 31 % des patients ayant plus de 65 ans et 7,8 % des patients ayant ≥ 75 ans. Soixante et un pour cent des patients étaient des hommes, 82 % étaient blancs, 9 % étaient asiatiques, 4 % étaient noirs, 100 % présentaient un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1 et 34 % des patients avaient une tumeur volumineuse (au moins une lésion >6 cm). Le nombre médian de traitements antérieurs était de 3 (plage : 2-10), 38 % ayant reçu 2 traitements antérieurs, 31 % ayant reçu 3 traitements antérieurs et 31 % ayant reçu plus de 3 traitements antérieurs.

Tous les patients avaient reçu des traitements antérieurs par anti-CD20 et agents alkylants, 21 % avaient reçu une greffe de cellules souches autologue, 19 % avaient reçu des inhibiteurs de PI3K, 9 % avaient reçu un traitement antérieur par rituximab plus lénalidomide et 3 % avaient reçu des traitements CAR-T. Soixante-dix-neuf pour cent des patients étaient réfractaires au traitement antérieur par anticorps monoclonal anti-CD20 et 53 % étaient réfractaires au traitement par anticorps monoclonal anti-CD20 et par agent alkylant. Soixante-neuf pour cent des patients étaient réfractaires au dernier traitement antérieur et 52 % avaient eu une progression dans les 24 mois suivant le premier traitement systémique.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la réponse complète (CR) évaluée par un comité de revue indépendant (CRI) selon les critères standard pour le LNH (Cheson 2007). Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 Résumé de l'efficacité chez les patients avec LF en rechute/réfractaire

Paramètre d'efficacité	Lunsumio N=90
Durée médiane d'observation 18,3 mois (intervalle 2 - 27 mois)	
Réponse complète (CR), n (%) , (IC à 95 %)	54 (60,0) (49,1 ; 70,2)
Taux de réponse objective (ORR) n (%) (IC à 95 %)	72 (80,0) (70,3 ; 87,7)
Réponse partielle (PR) n (%) (IC à 95 %)	18 (20,0) (12,3 ; 29,8)
Durée de la réponse (DOR)¹	
Patients avec événement, n (%)	29 (40,3)
Médiane, mois (IC à 95 %)	22,8 (9,7 ; NA)
Proportion K-M sans événement	
12 mois (IC à 95 %)	61,8 (50,0 ; 73,7)
18 mois (IC à 95 %)	56,9 (44,1 ; 69,6)
Durée de réponse complète (DOCR)²	
Patients avec événement, n (%)	16 (29,9)
Médiane, mois (IC à 95 %)	NA (14,6 ; NA)
Proportion K-M sans événement	
12 mois (IC à 95 %)	71,4 (57,9 ; 84,9)
18 mois (IC à 95 %)	63,7 (48,0 ; 79,4)

IC = intervalle de confiance ; K-M = Kaplan-Meier ; NA = non atteint.

Date butoir : 27 août 2021

Le test d'hypothèse a été réalisé sur le critère d'évaluation principal, taux de CR évalué par le CRI.

¹ La DOR est définie comme la durée entre l'apparition initiale d'une PR ou d'une CR documentées et la survenue d'un événement (progression documentée de la maladie ou décès, toutes causes confondues, s'il intervient avant).

² La DOCR est définie comme la durée écoulée entre l'apparition initiale d'une CR documentée et la survenue d'un événement chez le patient (progression documentée de la maladie ou décès toutes causes confondues, s'il intervient avant).

Le suivi médian pour la DOR était de 14,9 mois. Les résultats additionnels des critères exploratoires d'efficacité ont inclus le temps médian de la première réponse (1,4 mois, plage 1,1 – 8,9) et le temps médian pour la première réponse complète (3,0 mois, plage 1,1 – 18,9).

Immunogénicité

L'immunogénicité de mosunetuzumab a été évaluée en utilisant un test d'immuno-absorption enzymatique (ELISA). Aucun patient n'a été positif pour les anticorps anti-Lunsumio parmi 418 patients évaluables pour les ADA ayant reçu des traitements en IV par Lunsumio en monothérapie dans l'étude GO27981. Au vu des informations disponibles, la pertinence clinique des anticorps anti-Lunsumio n'a pas pu être évaluée.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Lunsumio dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de néoplasies à lymphocytes B matures (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autorisation conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'exposition pharmacocinétique (PK) à mosunetuzumab a augmenté de manière approximativement proportionnelle à la dose sur la plage de doses étudiée, de 0,05 à 60 mg. La pharmacocinétique de population après administrations intraveineuses de Lunsumio a été décrite par un modèle de PK à 2 compartiments avec clairance dépendante du temps, paramétré comme descendant vers un plateau à l'état d'équilibre (CL_{ss}) à partir d'une valeur initiale (CL_{base}) au début du traitement conformément à une demi-vie transitionnelle de 16,3 jours. Une variabilité pharmacocinétique modérée à élevée a été observée pour mosunetuzumab et caractérisée par une variabilité interindividuelle allant de 18 % à 86 % de coefficient de variation (CV) pour les paramètres PK du mosunetuzumab : la variabilité interindividuelle a été estimée pour la CL_{base} (CV 63 %), le volume central de distribution (CV 31 %), le volume périphérique de distribution (CV 25 %), la CL_{ss} (CV 18 %) et la demi-vie transitionnelle (CV 86 %).

Après les deux premiers cycles (soit 42 jours) de l'administration du Lunsumio, la C_{max} est atteinte à la fin de l'administration du jour 1 du cycle 2 de la perfusion intraveineuse de Lunsumio, avec une concentration maximale moyenne de 17,9 µg/mL et un CV% de 49,6 %. L'ASC d'exposition au mosunetuzumab moyenne totale pour deux cycles (42 jours) a été de 126 jours•µg/mL avec un CV% de 44,4 %.

Absorption

Lunsumio est administré par voie intraveineuse.

Distribution

L'estimation sur la population du volume central de distribution pour mosunetuzumab était de 5,49 L avec la perfusion intraveineuse de Lunsumio. Comme le mosunetuzumab est un anticorps, aucune étude de fixation protéique n'a été menée.

Biotransformation

La voie métabolique de mosunetuzumab n'a pas été étudiée directement. Comme les autres produits thérapeutiques protéiques, mosunetuzumab devrait être dégradé en petits peptides et en acides aminés par des voies cataboliques.

Élimination

Sur la base d'une analyse de pharmacocinétique de population, la clairance moyenne estimée CL_{ss} et la clairance à l'état initial (CL_{base}) ont été de 1,08 L/jour et de 0,584 L/jour, respectivement. L'estimation de la demi-vie terminale a été de 16,1 jours à l'état d'équilibre sur la base d'estimations de modèle de pharmacocinétique de population. Les résultats obtenus dans l'étude GO29781 indiquent que la concentration sérique de mosunetuzumab atteint la C_{max} à la fin de la perfusion intraveineuse et décline de manière bi-exponentielle.

Populations spécifiques

Sujets âgés

L'âge n'a pas affecté la pharmacocinétique de mosunetuzumab d'après une analyse de pharmacocinétique de population avec des patients de 19 à 96 ans (n=439). Aucune différence cliniquement importante n'a été observée pour la pharmacocinétique de mosunetuzumab chez les patients de ce groupe d'âge.

Poids corporel

Comme avec les autres protéines thérapeutiques, le poids corporel était directement associé à la clairance estimée du mosunetuzumab et au volume de distribution. Cependant, compte tenu de l'analyse exposition-réponse et des marges d'exposition clinique, en considérant les expositions chez les patients de poids "faible" (<50 kg) ou "élevé" (≥ 112 kg), aucune adaptation posologique n'est nécessaire selon le poids corporel du patient.

Sexe

D'après une analyse de pharmacocinétique de population, la clairance à l'état d'équilibre de mosunetuzumab est marginalement plus faible chez les femmes (~13 %) que chez les hommes. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en raison du sexe sur la base de l'analyse exposition-réponse.

Origine ethnique

L'origine ethnique (patients asiatiques vs non asiatiques) n'a pas été identifiée comme une covariable influençant la pharmacocinétique de mosunetuzumab.

Insuffisance rénale

Aucune étude dédiée n'a été menée pour déterminer l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du mosunetuzumab. L'élimination rénale du mosunetuzumab intact, anticorps monoclonal de la classe des IgG, devrait être basse et de faible importance.

L'analyse de PK de population de mosunetuzumab a montré que la clairance de la créatinine (ClCr) n'affecte pas la pharmacocinétique de mosunetuzumab. La pharmacocinétique de mosunetuzumab chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (ClCr 60 à 89 mL/min, n=178) ou modérée (ClCr 30 à 59 mL/min, n=53) a été similaire à la pharmacocinétique chez les patients présentant une fonction rénale normale (ClCr \geq 90 mL/min, n=200). Les données de pharmacocinétique chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr 15 à 29 mL/min) sont limitées (n=1), aucune recommandation posologique n'est donc possible. Lunsumio n'a pas été étudié chez des patients atteints de maladie rénale terminale et/ou sous dialyse.

Insuffisance hépatique

Aucune étude spécifique n'a été menée pour déterminer l'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du mosunetuzumab. Les IgG sont principalement éliminées par catabolisme intracellulaire et l'insuffisance hépatique ne devrait pas influencer la clairance du mosunetuzumab.

L'analyse de PK de population de mosunetuzumab a montré que l'insuffisance hépatique n'affecte pas la pharmacocinétique de mosunetuzumab. La pharmacocinétique de mosunetuzumab chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > LSN à 1,5 x LSN ou ASAT > LSN, n=53) était similaire à la pharmacocinétique chez des patients présentant une fonction hépatique normale (n=384). Le nombre de patients avec une insuffisance hépatique modérée est limité (bilirubine totale > 1,5-3 x LSN, ASAT quelconque, n=2) et aucun patient atteint d'insuffisance hépatique sévère n'a été étudié.

Population pédiatrique

Aucune étude n'a été menée pour étudier la pharmacocinétique du mosunetuzumab dans la population pédiatrique (<18 ans).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité systémique

Les principales observations non cliniques avec mosunetuzumab identifiées dans des études de toxicité de dose unique et répétée durant jusqu'à 26 semaines ont inclus un SLC post-administration transitoire principalement limité à la première dose, des infiltrats vasculaires/périvasculaires de cellules inflammatoires principalement au niveau du SNC et peu fréquemment dans d'autres organes, probablement secondaires à la libération de cytokines et à l'activation des cellules immunitaires, et une augmentation de la sensibilité aux infections après administration chronique en raison de la déplétion soutenue en lymphocytes B.

Tous ces résultats ont été considérés comme des effets à médiation pharmacologique réversibles. Dans les études, un seul épisode de convulsions a été observé chez un animal à la C_{max} et à des expositions (ASC) (moyenne sur 7 jours) 3,3 et 1,8 fois supérieures, respectivement, à celles de patients recevant Lunsumio à la dose recommandée et suivant le calendrier dans l'étude GO29781.

Atteinte de la fertilité

Une évaluation des organes reproducteurs mâles et femelles était incluse à une étude de toxicité chronique de 26 semaines chez des singes cynomolgus sexuellement matures ayant reçu le médicament en perfusion intraveineuse. Mosunetuzumab n'a eu aucun effet sur les organes reproducteurs mâles ou femelles à des expositions (ASC) similaires à l'exposition (ASC) de patients recevant la dose recommandée.

Toxicité pour la reproduction

Aucune étude de toxicité sur le développement chez l'animal n'a été menée avec mosunetuzumab. Compte tenu du faible transfert placentaire des anticorps pendant le premier trimestre, du mécanisme d'action et des données disponibles sur mosunetuzumab, et au vu des données sur la classe des anticorps anti-CD20, le risque de tératogénéicité est faible. Des études menées avec mosunetuzumab chez des animaux non gravides ont démontré qu'une déplétion prolongée en lymphocytes B peut mener à une augmentation du risque d'infection opportuniste, ce qui peut provoquer une perte fœtale. Un SLC transitoire associé à l'administration de Lunsumio peut aussi être nocif pour la grossesse.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-histidine
L-méthionine
Acide acétique (ajustement du pH)
Saccharose
Polysorbate 20 (E 432)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

- Ne pas mélanger Lunsumio avec d'autres médicaments, ni l'administrer dans la même voie de perfusion que d'autres médicaments.
- Ne pas utiliser de solvants autres qu'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou une solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) pour la dilution de Lunsumio, car leur utilisation n'a pas été testée.
- Aucune incompatibilité n'a été observée entre Lunsumio et des poches de perfusion intraveineuse contenant comme matériaux en contact avec le produit du chlorure de polyvinyle (PCV) ou des polyoléfinés (PO) tels que le polyéthylène (PE) et le polypropylène (PP). En outre, aucune incompatibilité n'a été observée avec des kits de perfusion ou des aides à la perfusion contenant comme matériaux en contact avec le produit du PVC, du PE, du polyuréthane (PUR), du polybutadiène (PBD), de la silicone, de l'acrylonitrile butadiène styrène (ABS), du polycarbonate (PC), du polyétheruréthane (PEU), de l'éthylène propylène fluoré (FEP) ou du polytétrafluoréthylène (PTFE), ni avec des membranes de filtres pour chambre d'écoulement en polyamide (PA).
- Ne pas utiliser de filtre en ligne.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture

2 ans

Solution diluée

La stabilité chimique et physique en condition d'utilisation a été démontrée pour 24 heures entre 2°C et 8°C et pour 24 heures entre 9°C et 30°C.

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C, à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (2°C - 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans la boîte pour le protéger de la lumière.

Pour prendre connaissance des conditions de conservation après dilution du médicament, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 mg, solution à diluer pour perfusion

Flacon en verre de type I avec bouchon en caoutchouc de butyle et sceau en aluminium avec bouchon en plastique gris foncé contenant 1 mg de solution à diluer pour perfusion.

Boîte d'un flacon.

30 mg, solution à diluer pour perfusion

Flacon en verre de type I avec bouchon en caoutchouc de butyle et sceau en aluminium avec bouchon en plastique bleu clair contenant 30 mg de solution à diluer pour perfusion.

Boîte d'un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Précautions générales

Lunsumio ne contient aucun conservateur et est destiné à une administration unique. Il convient de suivre une technique aseptique adaptée lors de la manipulation de ce médicament. Ne pas agiter.

Instructions pour la dilution

Lunsumio doit être dilué avant administration dans une poche de perfusion en PVC ou polyoléfine (PO), telles qu'en polyéthylène (PE) et polypropylène, contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou une solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %), par un professionnel de santé appliquant une technique aseptique.

Utiliser une aiguille et une seringue stériles pour préparer Lunsumio. Éliminer tout médicament inutilisé.

Une voie de perfusion dédiée doit être utilisée pendant l'administration en intraveineuse.

Ne pas utiliser de filtre en ligne pour administrer Lunsumio.

Les filtres pour chambre d'écoulement peuvent être utilisés pour administrer Lunsumio.

Préparation pour perfusion

1. Prélever dans la poche de perfusion et éliminer un volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) égal au volume de Lunsumio nécessaire à la dose du patient conformément au tableau 6 ci-dessous.
2. Prélever le volume requis de Lunsumio dans le flacon en utilisant une seringue stérile et diluer dans la poche de perfusion. Éliminer tout médicament inutilisé restant dans le flacon.

Tableau 6 : Dilution de Lunsumio

Jour du traitement		Dose de Lunsumio	Volume de Lunsumio dans la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou à 4,5 mg/mL (0,45 %)	Taille de la poche de perfusion
Cycle 1	Jour 1	1 mg	1 mL	50 mL ou 100 mL
	Jour 8	2 mg	2 mL	50 mL ou 100 mL
	Jour 15	60 mg	60 mL	100 mL ou 250 mL
Cycle 2	Jour 1	60 mg	60 mL	100 mL ou 250 mL
Cycle 3 et au-delà	Jour 1	30 mg	30 mL	100 mL ou 250 mL

3. Mélanger délicatement le contenu de la poche de perfusion en retournant lentement la poche. Ne pas agiter.
4. S'assurer de l'absence de particules dans la poche de perfusion, la jeter si des particules sont présentes.
5. Appliquer l'étiquette détachable de la notice sur la poche de perfusion.

Pour prendre connaissance des conditions de conservation des poches de perfusion, voir la rubrique 6.3.

Élimination

Le déversement de produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être minimisé. Les médicaments ne doivent pas être éliminés dans le tout-à-l'égout et il convient d'éviter de les éliminer avec les ordures ménagères.

Les points suivants doivent être strictement respectés concernant l'utilisation et l'élimination des seringues et dispositifs médicaux tranchants :

- Ne jamais réutiliser les aiguilles et les seringues.
- Placer toutes les aiguilles et seringues usagées dans un récipient pour objets tranchants (récipient jetable imperçable).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne des Médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Genentech, Inc.
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080
ÉTATS-UNIS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumettra le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- À la demande de l'Agence Européenne des Médicaments ;
- Dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit garantir que, dans chaque État membre où Lunsumio est commercialisé, tous les patients/soignants devant utiliser Lunsumio aient accès à/se voient remettre la carte de patient qui informe et explique aux patients les risques de syndrome de

libération de cytokines (SLC). La carte patient comprend également un message d'avertissement à l'intention des professionnels de santé prenant en charge le patient, indiquant que ce dernier reçoit un traitement par Lunsumio.

La carte patient doit contenir les messages clés suivants :

- Une description des principaux signes et symptômes du SRC
- Une description des circonstances dans lesquelles il convient de consulter le professionnel de santé ou de recourir à une aide d'urgence si les signes et symptômes du SRC se manifestent
- Les coordonnées du médecin prescripteur

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14a, paragraphe 4, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin d'apporter des preuves supplémentaires de l'efficacité et de la sécurité du mosunetuzumab dans le lymphome folliculaire, le titulaire de l'AMM fournira les résultats de l'étude GO42909, un essai multicentrique randomisée, en ouvert, destinée à évaluer mosunetuzumab en association avec le lénalidomide versus rituximab en association avec le lénalidomide chez des patients présentant un lymphome folliculaire après au moins une ligne de traitement systémique.	Q1 2026

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lunsumio 1 mg, solution à diluer pour perfusion
mosunetuzumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 1 mg de mosunetuzumab à une concentration de 1 mg/mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : L-histidine, L-méthionine, acide acétique, saccharose, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 mg/1 mL
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Réservé à un usage unique
Lire la notice avant utilisation
Pour utilisation intraveineuse après dilution

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas agiter le flacon
Ne pas utiliser de filtre en ligne

Sur le rabat intérieur de la boîte



Ne pas utiliser de filtre en ligne
Appliquer l'étiquette détachable de la notice sur la poche de perfusion.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1649/001

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON 2 mL

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lunsumio 1 mg, concentré stérile
mosunetuzumab
Pour utilisation IV après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mg/1mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lunsumio 30 mg, solution à diluer pour perfusion
mosunetuzumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 30 mg de mosunetuzumab à une concentration de 1 mg/mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : L-histidine, L-méthionine, acide acétique, saccharose, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
30 mg/30 mL
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Réservé à un usage unique
Lire la notice avant utilisation
Pour utilisation intraveineuse après dilution

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas agiter le flacon
Ne pas utiliser de filtre en ligne

Sur le rabat intérieur de la boîte



Ne pas utiliser de filtre en ligne
Appliquer l'étiquette détachable de la notice sur la poche de perfusion

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1649/002

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON 50 mL

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lunsumio 30 mg, solution à diluer pour perfusion
mosunetuzumab
Pour utilisation intraveineuse après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

30 mg/30 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Lunsumio 1 mg, solution à diluer pour perfusion Lunsumio 30 mg, solution à diluer pour perfusion mosunetuzumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de commencer à prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Lunsumio et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lunsumio
3. Comment prendre Lunsumio
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Lunsumio
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Lunsumio et dans quel cas est-il utilisé

Lunsumio contient la substance active mosunetuzumab, qui est un type d'anticorps. Il s'agit d'un anticancéreux. Il est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un cancer du sang appelé lymphome folliculaire (LF).

Dans le cas du LF, un type de globules blancs appelés "cellules B" devient cancéreux. Les cellules B anormales ne fonctionnent pas correctement et se développent trop rapidement, remplaçant les cellules B normales de la moelle osseuse et des ganglions lymphatiques qui contribuent à vous protéger des infections.

Lunsumio est administré aux patients qui ont essayé au moins deux traitements antérieurs contre le LF, lorsque soit le cancer n'a pas répondu à ces traitements, soit qu'il est revenu.

Comment Lunsumio agit il

La substance active de Lunsumio, le mosunetuzumab, est un anticorps monoclonal, un type de protéine qui se fixe à des cibles spécifiques dans l'organisme. Dans ce cas, le mosunetuzumab se fixe à une substance cible présente sur les cellules B, y compris les cellules B cancéreuses, et à une autre cible présente sur les "cellules T", un autre type de globules blancs. Les cellules T sont une autre partie des défenses de l'organisme qui peuvent détruire les cellules envahissantes. En reliant les deux cellules comme un pont, Lunsumio encourage les cellules T à détruire les cellules B cancéreuses. Cela permet de contrôler le LF et d'empêcher sa propagation.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lunsumio

Lunsumio ne doit pas vous être administré

- si vous êtes allergique au mosunetuzumab ou à l'un des autres composants contenus dans le médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère avant que Lunsumio ne vous soit administré.

Avertissements et précautions

Si vous êtes concernés par l'une des situations suivantes (ou si vous avez un doute), parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère avant que Lunsumio ne vous soit administré :

- vous avez déjà eu des problèmes de cœur, de poumon ou de rein
- vous avez une infection ou vous avez déjà eu une infection qui a duré longtemps ou qui ne cesse de revenir.
- vous devez recevoir un vaccin ou vous savez que vous risquez de devoir en recevoir un bientôt.

Si l'une des situations ci-dessus vous concerne (ou si vous avez un doute), parlez-en à votre médecin ou infirmier/ère avant que ce médicament ne vous soit administré.

Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez les symptômes de l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessous pendant ou après le traitement par Lunsumio. Vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical supplémentaire. Les symptômes de chaque effet indésirable sont énumérés dans la rubrique 4.

- **Syndrome de libération de cytokines** – une maladie associée aux médicaments qui stimulent les cellules T.
 - Vous pourrez recevoir des médicaments avant chaque perfusion pour contribuer à réduire les effets indésirables possibles du syndrome de libération de cytokines.
- **Syndrome de lyse tumorale** – certaines personnes peuvent avoir des niveaux inhabituels de certains composants dans le sang, en raison de la dégradation rapide des cellules cancéreuses pendant le traitement.
 - Votre médecin ou votre infirmier/ère effectuera des analyses sanguines pour vérifier cette affection. Avant chaque perfusion, vous devez être convenablement hydraté et on peut vous administrer des médicaments qui peuvent aider à réduire les niveaux élevés d'acide urique. Ces médicaments peuvent aider à réduire les effets secondaires possibles du syndrome de lyse tumorale.
- **Poussée tumorale** – à mesure que votre cancer est éliminé, il est possible qu'il réagisse en semblant s'aggraver - c'est ce qu'on appelle "la réaction poussée tumorale".
- **Infections** – vous pouvez présenter des signes d'infection, qui peuvent varier selon l'endroit du corps où se trouve l'infection.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans. Il n'existe aucune information sur son utilisation dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Lunsumio

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance et des médicaments à base de plantes.

Grossesse et allaitement

Il est important d'informer votre médecin avant et au cours du traitement si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse. En effet, Lunsumio peut être nocif pour l'enfant à naître.

- N'utilisez pas Lunsumio pendant la grossesse, sauf si après discussion avec votre médecin, il est convenu que les bénéfices du traitement sont supérieurs aux risques pour l'enfant à naître.

Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 3 mois après la dernière dose de Lunsumio.

- Discutez avec votre médecin ou votre infirmier/ère des méthodes de contraception adaptées.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement et pendant au moins 3 mois après votre dernier traitement. En effet, on ne sait pas si Lunsumio passe dans le lait maternel et pourrait donc affecter le bébé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Lunsumio a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules, à faire du vélo ou à utiliser des outils ou machines. Si vous ressentez des symptômes qui pourraient affecter votre aptitude à conduire, ne conduisez pas, ne faites pas de vélo et n'utilisez pas d'outils ni de machines jusqu'à ce que ces symptômes disparaissent. Voir la rubrique 4 pour plus d'informations sur les effets indésirables.

3. Comment Lunsumio est administré

Lunsumio est administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'administration de ce type de traitements. Suivez le protocole de traitement qui vous a été expliqué par votre médecin. Consultez votre médecin si vous n'êtes pas sûr.

Comment Lunsumio est administré

Ce médicament est administré dans une veine, sous forme de goutte-à-goutte (perfusion).

- L'administration est réalisée sur une durée de 4 heures au cours du premier cycle. Chaque cycle dure 21 jours et, au cours du premier cycle, vous recevrez la perfusion de 4 heures le jour 1, le jour 8 et le jour 15.
- Si les effets secondaires ne sont pas trop graves, l'administration peut être administrée sur une durée 2 heures au cours des cycles suivants.

Médicaments donnés avant le traitement par Lunsumio

D'autres médicaments pourront vous être donnés 30 à 60 minutes avant Lunsumio, pour contribuer à prévenir les réactions à la perfusion et la fièvre. Ces autres médicaments peuvent inclure :

- Des corticostéroïdes, comme la dexaméthasone ou le méthylprednisolone
- Du paracétamol
- Un antihistaminique comme la diphenhydramine

Quelle quantité de Lunsumio allez-vous recevoir

Lunsumio est normalement administré en cycles de 21 jours. La durée recommandée du traitement est d'au moins 8 cycles de traitement. Cependant, en fonction des effets secondaires et de la façon dont la maladie répond au traitement, vous pouvez recevoir jusqu'à 17 cycles.

Au cours du cycle 1, vous recevrez 3 doses de Lunsumio pendant les 21 jours :

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

Au cours du cycle 2, vous ne recevrez qu'une seule dose :

- Jour 1 : 60 mg

Au cours des cycles 3 à 17, vous ne recevrez qu'une seule dose :

- Jour 1 : 30 mg

Si vous avez oublié une dose de Lunsumio

Si vous manquez un rendez-vous, veuillez en prendre un autre immédiatement. Afin de garantir la pleine efficacité du traitement, il est important que vous n'omettiez aucune dose.

Si vous arrêtez de recevoir Lunsumio

N'arrêtez pas le traitement par Lunsumio sans en avoir discuté au préalable avec votre médecin. L'arrêt du traitement peut aggraver votre état.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des symptômes des effets secondaires graves suivants. Vous pouvez ne présenter qu'un seul ou quelques-uns de ces symptômes.

Syndrome de libération de cytokines

Les symptômes peuvent inclure :

- fièvre (38 °C ou plus)
- frissons ou tremblements
- peau froide ou pâle, moite
- difficulté à respirer
- sensations de vertige ou d'étourdissement
- battements cardiaques rapides ou irréguliers
- confusion
- sensation de grande fatigue ou de faiblesse
- évanouissement
- vision trouble
- maux de tête.

Syndrome de lyse tumorale

Les symptômes peuvent inclure :

- fièvre
- frissons
- envie de vomir ou vomissements
- confusion
- essoufflement
- convulsion (crises d'épilepsie)
- battements cardiaques irréguliers
- urine foncée ou trouble
- fatigue inhabituelle
- douleur dans les muscles ou les articulations.

Visibles aux analyses sanguines

- augmentation du potassium, du phosphate ou de l'acide urique – qui peut provoquer des problèmes aux reins (fait partie du syndrome de lyse tumorale)

Poussée tumorale

Les symptômes peuvent inclure :

- ganglions lymphatiques sensibles, gonflés
- douleur dans la poitrine
- toux ou difficulté à respirer librement
- douleur au site de la tumeur.

Infections

Les symptômes peuvent inclure :

- fièvre
- toux
- douleur dans la poitrine
- fatigue
- essoufflement
- éruption douloureuse
- mal de gorge
- brûlure au moment d'uriner
- sensation de faiblesse ou de malaise général.

Si vous présentez l'un de ces symptômes après un traitement par Lunsumio, avertissez immédiatement votre médecin. Il se peut que vous ayez besoin d'un traitement médical.

Autres effets indésirables

Très fréquent : peut toucher plus de 1 personne sur 10

- Éruption
- Démangeaisons cutanées
- Peau sèche
- Diarrhée
- Mal de tête
- Fièvre
- Frissons
- Syndrome de libération de cytokine

Visibles aux analyses sanguines

- Faibles taux d'un certain type de globules blancs (neutropénie)
- Faible nombre de globules rouges, ce qui peut provoquer de la fatigue et un essoufflement
- Faible nombre de plaquettes (thrombopénie), ce qui peut provoquer une tendance aux ecchymoses (bleus) ou aux saignements

- Faible taux de phosphate, de potassium ou de magnésium
- Taux élevé d'alanine aminotransférase dans le sang

Fréquent : peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- Infection du poumon
- Infection des voies respiratoires hautes (infection du nez, de la gorge, des sinus)
- Infection urinaire
- Fièvre due à des faibles taux de neutrophiles (un type de globules blancs)
- Poussée tumorale

Visibles aux analyses sanguines

- Augmentation des taux d'enzymes hépatiques, qui peut être le signe d'un problème de foie

Peu fréquent : peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- Dégradation rapide des cellules tumorales entraînant des modifications chimiques dans le sang et des dommages pour les organes, y compris pour les reins, le cœur et le foie (syndrome de lyse tumorale)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement [via le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Lunsumio

Lunsumio sera conservé par les professionnels de santé à l'hôpital ou à la clinique. Les informations concernant la conservation sont les suivantes :

- Tenez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C).
- Ne pas congeler.
- La solution diluée ne doit pas être conservée pendant plus de 24 heures entre 2°C et 8 °C et 24 heures à température ambiante (9°C – 30 °C).
- Conserver le flacon dans l'emballage extérieur pour le protéger de la lumière.

Votre professionnel de santé se débarrassera de tout médicament non utilisé de manière appropriée. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Lunsumio

- La substance active est le mosunetuzumab.
- Lunsumio 1 mg : Chaque flacon contient 1 milligramme (mg) de mosunetuzumab dans 1 mL à une concentration de 1 mg/mL.
- Lunsumio 30 mg : Chaque flacon contient 30 milligrammes (mg) de mosunetuzumab dans 30 mL à une concentration de 1 mg/mL.
- Les autres ingrédients sont : L-histidine, L-méthionine, acide acétique, saccharose, polysorbate 20 (E432), eau pour préparations injectables.

Comment se présente Lunsumio et contenu de l'emballage extérieur

Lunsumio est une solution à diluer pour perfusion (concentré stérile). C'est un liquide transparent, incolore, fournit dans un flacon en verre.

Chaque boîte de Lunsumio contient un flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Roche 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 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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence Européenne des Médicaments évaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins tous les ans et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence Européenne des Médicaments : <http://www.ema.europa.eu/>

Les informations suivantes sont destinées aux professionnels de la santé uniquement :

Des procédures appropriées pour la manipulation et l'élimination des médicaments anticancéreux doivent être utilisées.

Instructions pour la dilution

1. Prélever dans la poche de perfusion et éliminer un volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) égal au volume de Lunsumio nécessaire à la dose du patient conformément au tableau 6 ci-dessous.
2. Prélever le volume requis de Lunsumio dans le flacon en utilisant une seringue stérile et diluer dans la poche de perfusion. Éliminer tout médicament inutilisé restant dans le flacon.

Tableau 6 : Dilution de Lunsumio

Jour du traitement		Dose de Lunsumio	Volume de Lunsumio dans la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou à 4,5 mg/mL (0,45 %)	Taille de la poche de perfusion
Cycle 1	Jour 1	1 mg	1 mL	50 mL ou 100 mL
	Jour 8	2 mg	2 mL	50 mL ou 100 mL
	Jour 15	60 mg	60 mL	100 mL ou 250 mL
Cycle 2	Jour 1	60 mg	60 mL	100 mL ou 250 mL
Cycle 3 et au-delà	Jour 1	30 mg	30 mL	100 mL ou 250 mL

3. Mélanger délicatement le contenu de la poche de perfusion en retournant lentement la poche. Ne pas agiter.
4. S'assurer de l'absence de particules dans la poche de perfusion, la jeter si des particules sont présentes.
5. Appliquer l'étiquette détachable de la notice sur la poche de perfusion.

Solution diluée

Le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Etiquette détachable



Découpez et appliquez cette étiquette sur la poche de perfusion.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES
DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions présentées par l'Agence Européenne des Médicaments relatives à:

- **Autorisation conditionnelle de mise sur le marché**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.