

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lunsumio 1 mg concentrato per soluzione per infusione
Lunsumio 30 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lunsumio 1 mg concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino contiene 1 mg di mosunetuzumab in 1 mL a una concentrazione di 1 mg/mL.

Lunsumio 30 mg concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino contiene 30 mg di mosunetuzumab in 30 mL a una concentrazione di 1 mg/mL.

Mosunetuzumab è un anticorpo umanizzato, a catena completa, della sottoclasse IgG1 diretto contro CD20/CD3, prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino da 1 mg contiene 0,6 mg di polisorbato 20.
Ogni flaconcino da 30 mg contiene 18 mg di polisorbato 20.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Liquido limpido, incolore, con pH di 5,8 e osmolalità di 240-356 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lunsumio in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma follicolare (LF) recidivante o refrattario che sono stati sottoposti ad almeno due terapie sistemiche precedenti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Lunsumio deve essere somministrato soltanto sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso di terapie oncologiche e in un ambiente con adeguata disponibilità di apparecchiature mediche di supporto per la gestione delle reazioni severe, come la sindrome da rilascio di citochine (*Cytokine Release Syndrome*, CRS) e la sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (*Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*, ICANS) (vedere di seguito e paragrafo 4.4).

È importante controllare le etichette del medicinale per accertarsi di somministrare al paziente la formulazione corretta (endovenosa o sottocutanea a dose fissa), secondo quanto prescritto. Lunsumio formulazione endovenosa non è destinato alla somministrazione sottocutanea e deve essere somministrato unicamente mediante infusione endovenosa.

Posologia

Profilassi e premedicazione

Lunsumio deve essere somministrato in pazienti ben idratati.

La premedicazione raccomandata per la CRS e le reazioni correlate all'infusione è illustrata in dettaglio nella Tabella 1.

Tabella 1 Premedicazione da somministrare ai pazienti prima dell'infusione di Lunsumio

Pazienti che necessitano di premedicazione	Premedicazione	Somministrazione
Cicli 1 e 2: tutti i pazienti	Corticosteroidi endovenosi: 20 mg di desametasone (preferibilmente) o 80 mg di metilprednisolone	Completata almeno 1 ora prima dell'infusione di Lunsumio
Cicli 3 e successivi: pazienti che hanno manifestato CRS di qualsiasi grado con la somministrazione precedente	Antistaminico: 50-100 mg di difenidramina cloridrato o antistaminico equivalente orale o endovenoso	Almeno 30 minuti prima dell'infusione di Lunsumio
	Antipiretico: 500-1 000 mg di paracetamolo	

La dose raccomandata di Lunsumio per ogni ciclo di 21 giorni è illustrata in dettaglio nella Tabella 2.

Tabella 2 Dose di Lunsumio per i pazienti affetti da linfoma follicolare recidivante o refrattario

Giorno del trattamento		Dose di Lunsumio	Velocità di infusione
Ciclo 1	Giorno 1	1 mg	Nel Ciclo 1 le infusioni di Lunsumio devono essere somministrate nell'arco di almeno 4 ore.
	Giorno 8	2 mg	
	Giorno 15	60 mg	
Ciclo 2	Giorno 1	60 mg	Se nel Ciclo 1 le infusioni di Lunsumio risulteranno ben tollerate, quelle successive potranno essere somministrate nell'arco di 2 ore.
Cicli 3 e successivi	Giorno 1	30 mg	

Durata del trattamento

Lunsumio deve essere somministrato per 8 cicli, salvo nel caso in cui il paziente manifesti tossicità inaccettabile o progressione della malattia.

I pazienti che ottengono una risposta completa dopo 8 cicli di terapia non necessitano di ulteriore trattamento. Ai pazienti che ottengono una risposta parziale o presentano malattia stabile in risposta al trattamento con Lunsumio dopo 8 cicli devono essere somministrati ulteriori 9 cicli di trattamento (17 cicli in totale), salvo nel caso in cui il paziente manifesti tossicità inaccettabile o progressione della malattia.

Dose ritardata o non somministrata

Tabella 3 Raccomandazioni per la ripresa della terapia con infusione endovenosa di Lunsumio dopo un ritardo della dose

Ultima dose somministrata	Tempo trascorso dall'ultima dose somministrata	Azione per la dose o le dosi successive
1 mg Giorno 1 del Ciclo 1	1-2 settimane	Somministrare 2 mg (Giorno 8 del Ciclo 1), quindi riprendere il programma di trattamento pianificato.
	Più di 2 settimane	Ripetere 1 mg (Giorno 1 del Ciclo 1), quindi somministrare 2 mg (Giorno 8 del Ciclo 1) e riprendere il programma di trattamento pianificato.
2 mg Giorno 8 del Ciclo 1	1-2 settimane	Somministrare 60 mg (Giorno 15 del Ciclo 1), quindi riprendere il programma di trattamento pianificato.
	Da più di 2 settimane a meno di 6 settimane	Ripetere 2 mg (Giorno 8 del Ciclo 1), quindi somministrare 60 mg (Giorno 15 del Ciclo 1) e riprendere il programma di trattamento pianificato.
	Maggiore o uguale a 6 settimane	Ripetere 1 mg (Giorno 1 del Ciclo 1) e 2 mg (Giorno 8 del Ciclo 1), quindi somministrare 60 mg (Giorno 15 del Ciclo 1) e riprendere il programma di trattamento pianificato.
60 mg Giorno 15 del Ciclo 1	Da 1 settimana a meno di 6 settimane	Somministrare 60 mg (Giorno 1 del Ciclo 2), quindi riprendere il programma di trattamento pianificato.
	Maggiore o uguale a 6 settimane	Ripetere 1 mg (Giorno 1 del Ciclo 2) e 2 mg (Giorno 8 del Ciclo 2), quindi somministrare 60 mg (Giorno 15 del Ciclo 2), seguiti da 30 mg (Giorno 1 del Ciclo 3) e poi riprendere il programma di trattamento pianificato.
60 mg Giorno 1 del Ciclo 2	Da 3 settimane a meno di 6 settimane	Somministrare 30 mg (Giorno 1 del Ciclo 3), quindi riprendere il programma di trattamento pianificato.
	Maggiore o uguale a 6 settimane	Ripetere 1 mg (Giorno 1 del Ciclo 3) e 2 mg (Giorno 8 del Ciclo 3), quindi somministrare 30 mg (Giorno 15 del Ciclo 3)*, seguiti da 30 mg (Giorno 1 del Ciclo 4) e poi riprendere il programma di trattamento pianificato.
30 mg Dal Ciclo 3 in poi	Da 3 settimane a meno di 6 settimane	Somministrare 30 mg, quindi riprendere il programma di trattamento pianificato.
	Maggiore o uguale a 6 settimane	Ripetere 1 mg il Giorno 1 e 2 mg il Giorno 8 durante il ciclo successivo, quindi somministrare 30 mg il Giorno 15*, seguiti da 30 mg il Giorno 1 dei cicli successivi.

*Per le dosi del Giorno 1, Giorno 8 e Giorno 15 del ciclo successivo, a tutti i pazienti deve essere somministrata la premedicazione indicata nella Tabella 1.

Tutti i riferimenti al giorno e al ciclo sono specifici per il giorno e il ciclo indicati.

Modifiche della dose

Per i pazienti che manifestano reazioni di grado 3 o 4 (ad es. infezione grave, *tumour flare*, sindrome da lisi tumorale) il trattamento deve essere temporaneamente sospeso fino alla risoluzione dei sintomi (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome da rilascio di citochine

La CRS deve essere identificata in base alla manifestazione clinica (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere valutati e trattati per altre cause di febbre, ipossia e ipotensione, quali infezioni/sepsi.

Le reazioni correlate all'infusione (*Infusion Related Reaction*, IRR) potrebbero risultare clinicamente indistinguibili dai sintomi della CRS. In caso di sospetta CRS o IRR, la gestione del paziente deve avvenire secondo le raccomandazioni riportate nella Tabella 4.

Tabella 4 Classificazione per grado¹ e gestione della CRS

Grado della CRS	Gestione della CRS²	Infusione successiva programmata di Lunsumio
Grado 1 Febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Se la CRS si manifesta durante l'infusione: - l'infusione deve essere interrotta e i sintomi devono essere trattati; - dopo la risoluzione dei sintomi l'infusione deve essere ripresa alla stessa velocità; - se la ripresa del trattamento si associa alla ricomparsa dei sintomi, l'infusione in corso deve essere interrotta. Se la CRS si manifesta dopo l'infusione: - i sintomi devono essere trattati. Se la durata della CRS è > 48 ore dopo trattamento sintomatico: - deve essere valutata la somministrazione di desametasone³ e/o tocilizumab^{4,5}.	I sintomi devono essersi risolti per almeno 72 ore prima dell'infusione successiva. Il paziente deve essere monitorato con maggiore frequenza.
Grado 2 Febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ e/o ipotensione che non richiedono terapia con vasopressori e/o ipossia che richiede ossigenoterapia a bassi flussi ⁶ mediante cannula nasale o somministrazione di tipo <i>blow-by</i>	Se la CRS si manifesta durante l'infusione: - l'infusione deve essere interrotta e i sintomi devono essere trattati; - dopo la risoluzione dei sintomi l'infusione deve essere ripresa al 50% della velocità; - se la ripresa del trattamento si associa alla ricomparsa dei sintomi, l'infusione in corso deve essere interrotta. Se la CRS si manifesta dopo l'infusione: - i sintomi devono essere trattati. In assenza di miglioramento dopo trattamento sintomatico: - deve essere valutata la somministrazione di desametasone³ e/o tocilizumab^{4,5}.	I sintomi devono essersi risolti per almeno 72 ore prima dell'infusione successiva. La premedicazione deve essere ottimizzata a seconda del caso ⁷ . Deve essere valutata la somministrazione dell'infusione successiva al 50% della velocità, da associarsi a un monitoraggio più frequente del paziente.

Grado della CRS	Gestione della CRS ²	Infusione successiva programmata di Lunsumio
Grado 3 Febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ e/o ipotensione che richiedono terapia con vasopressori (con o senza vasopressina) e/o ipossia che richiede ossigenoterapia ad alti flussi ⁸ mediante cannula nasale, maschera facciale semplice, maschera facciale con reservoir o maschera di Venturi.	Se la CRS si manifesta durante l'infusione: • l'infusione in corso deve essere interrotta; • i sintomi devono essere trattati; • devono essere somministrati desametasone³ e tocilizumab^{4,5}. Se la CRS si manifesta dopo l'infusione: • i sintomi devono essere trattati; • devono essere somministrati desametasone³ e tocilizumab^{4,5}. Se la CRS è refrattaria a desametasone e tocilizumab: • devono essere somministrati immunosoppressori alternativi⁹ e metilprednisolone per via endovenosa alla dose di 1 000 mg/die fino al miglioramento clinico.	I sintomi devono essersi risolti per almeno 72 ore prima dell'infusione successiva. I pazienti devono essere ricoverati in ospedale per l'infusione successiva. La premedicazione deve essere ottimizzata a seconda del caso ⁷ . L'infusione successiva deve essere somministrata al 50% della velocità
Grado 4 Febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ e/o ipotensione che richiedono vasopressori multipli (ad esclusione della vasopressina) e/o ipossia che richiede ossigenoterapia mediante pressione positiva (ad es. CPAP, BiPAP, intubazione e ventilazione meccanica)	Se la CRS si manifesta durante o dopo l'infusione: • il trattamento con Lunsumio deve essere interrotto definitivamente; • i sintomi devono essere trattati; • devono essere somministrati desametasone³ e tocilizumab^{4,5}. Se la CRS è refrattaria a desametasone e tocilizumab: • devono essere somministrati immunosoppressori alternativi⁹ e metilprednisolone per via endovenosa alla dose di 1 000 mg/die fino a miglioramento clinico.	

¹ ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy. La premedicazione può mascherare la febbre, pertanto, se la manifestazione clinica è coerente con la CRS, si invita a seguire le suddette linee guida per la relativa gestione

² Se la CRS è refrattaria alla gestione medica, valutare altre cause, tra cui linfocitopenia emofagocitica

³ Desametasone deve essere somministrato alla dose di 10 mg per via endovenosa ogni 6 ore (o equivalente) fino a miglioramento clinico

⁴ Nello studio GO29781, tocilizumab è stato somministrato per via endovenosa alla dose di 8 mg/kg (non superare 800 mg per infusione), come necessario per la gestione della CRS

⁵ In assenza di miglioramento clinico dei segni e sintomi della CRS dopo la prima dose, è possibile somministrare una seconda dose pari a 8 mg/kg di tocilizumab per via endovenosa ad almeno 8 ore di distanza (massimo 2 dosi per evento di CRS). Nell'ambito di ogni periodo di 6 settimane di trattamento con Lunsumio, la quantità totale delle dosi di tocilizumab non deve essere superiore a 3 dosi

⁶ Per ossigenoterapia a bassi flussi si intende una somministrazione dell'ossigeno $< 6\text{ L/minuto}$.

⁷ Per maggiori informazioni fare riferimento alla Tabella 1

⁸ Per ossigenoterapia ad alti flussi si intende una somministrazione dell'ossigeno $\geq 6\text{ L/minuto}$.

⁹ Riegler L. *et al.* (2019)

Classificazione per grado e gestione della sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS)

L'ICANS deve essere identificata in base alla manifestazione clinica (vedere paragrafo 4.4). Escludere altre cause di sintomi neurologici. In caso di sospetta ICANS, la gestione del paziente deve avvenire secondo le raccomandazioni riportate nella Tabella 5.

Tabella 5 Sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS)

Grado ^a	Azioni
Grado 1 ICE^b 7-9 o riduzione del livello di coscienza ma si risveglia spontaneamente	Sospendere il trattamento con Lunsumio e monitorare i sintomi di tossicità neurologica fino alla risoluzione dell'ICANS^{c,d}. Somministrare una terapia di supporto e prendere in considerazione un consulto e una valutazione neurologici. Prendere in considerazione una singola dose di desametasone da 10 mg, se non è in corso il trattamento con altri corticosteroidi. Prendere in considerazione medicinali anticonvulsivanti non sedativi (es. levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive.
Grado 2 ICE^b 3-6 o riduzione del livello di coscienza ma si risveglia chiamandolo a voce	Sospendere il trattamento con Lunsumio e monitorare i sintomi di tossicità neurologica fino alla risoluzione dell'ICANS^{c,d}. Somministrare una terapia di supporto e prendere in considerazione un consulto e una valutazione neurologici. Trattare con 10 mg di desametasone per via endovenosa ogni 6 ore, se non è in corso il trattamento con altri corticosteroidi, fino al miglioramento al Grado 1, quindi ridurre gradualmente la dose. Prendere in considerazione medicinali anticonvulsivanti non sedativi (es. levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive.
Grado 3 ICE^b 0-2 o riduzione del livello di coscienza ma si risveglia allo stimolo tattile o qualsiasi crisi convulsiva clinica che si risolve rapidamente o edema focale/locale all'<i>imaging</i> cerebrale	Sospendere il trattamento con Lunsumio e monitorare i sintomi di tossicità neurologica fino alla risoluzione dell'ICANS^{d,e}. Somministrare una terapia di supporto, che può includere la terapia intensiva, e prendere in considerazione un consulto e una valutazione neurologici. Trattare con 10 mg di desametasone per via endovenosa ogni 6 ore, se non è in corso il trattamento con altri corticosteroidi, fino al miglioramento al Grado 1, quindi ridurre gradualmente la dose. Prendere in considerazione un farmaco anticonvulsivante non sedativo per la profilassi delle crisi convulsive fino alla risoluzione dell'ICANS. Usare il farmaco anticonvulsivante per la gestione delle crisi convulsive secondo necessità.

Grado ^a	Azioni
	In caso di ICANS ricorrente di Grado 3, prendere in considerazione l'interruzione definitiva del trattamento con Lunsumio.
Grado 4 ICE ^b è 0 o il paziente non è risvegliabile o richiede stimoli tattili vigorosi o ripetitivi, o crisi convulsive prolungate potenzialmente letali (> 5 minuti) o crisi convulsive ripetitive senza ritorno ai valori basali o debolezza motoria focale profonda o edema cerebrale diffuso all' <i>imaging</i> cerebrale	Interrompere definitivamente il trattamento con Lunsumio. Somministrare una terapia di supporto, che può includere la terapia intensiva, e prendere in considerazione un consulto e una valutazione neurologici. Trattare con 10 mg di desametasone per via endovenosa ogni 6 ore, se non è in corso il trattamento con altri corticosteroidi, fino al miglioramento al grado 1, quindi ridurre gradualmente la dose. In alternativa, prendere in considerazione la somministrazione di 1 000 mg di metilprednisolone al giorno per via endovenosa per 3 giorni, fino al miglioramento dei sintomi, poi gestire come sopra. Prendere in considerazione un farmaco anticonvulsivante non sedativo per la profilassi delle crisi convulsive fino alla risoluzione dell'ICANS. Usare il farmaco anticonvulsivante per la gestione delle crisi convulsive secondo necessità.

^a Criteri di classificazione dell'*American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT).

^b Se il paziente è risvegliabile e in grado di eseguire la valutazione dell'encefalopatia associata a cellule effettrici immunitarie (ICE), valutare: Orientamento (orientato relativamente ad anno, mese, città, ospedale = 4 punti); Nome (nominare 3 oggetti, es., indicare l'orologio, la penna, il bottone = 3 punti); Seguire i comandi (es., "mostrami due dita" o "chiudi gli occhi e tira fuori la lingua" = 1 punto); Scrittura (capacità di scrivere una frase standard = 1 punto); e Attenzione (contare al contrario da 100 a 10 = 1 punto). Se il paziente non è risvegliabile e non è in grado di eseguire la valutazione ICE (ICANS di Grado 4) = 0 punti.

^c Prendere in considerazione la tipologia di tossicità neurologica prima di decidere di sospendere Lunsumio.

^d Vedere *Dose ritardata o non somministrata* per le indicazioni su come riprendere il trattamento con Lunsumio dopo un ritardo della dose.

^e Valutare il rapporto beneficio/rischio prima di riprendere il trattamento con Lunsumio.

Popolazioni particolari

Pazienti anziani

Nei pazienti di età ≥ 65 anni non sono necessari aggiustamenti della dose di Lunsumio (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

L'uso di Lunsumio non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa. In base alla farmacocinetica, nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non sono ritenuti necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

L'uso di Lunsumio non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. In base alla farmacocinetica, non sono ritenuti necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Lunsumio nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite.

Modo di somministrazione

Lunsumio è soltanto per uso endovenoso.

Lunsumio deve essere diluito con tecnica asettica sotto la supervisione di un operatore sanitario. Deve essere somministrato mediante infusione endovenosa attraverso una linea di infusione dedicata. Per la somministrazione di Lunsumio non devono essere usati filtri in linea. Per la somministrazione di Lunsumio possono essere utilizzati filtri per camere di gocciolamento.

Il primo ciclo di Lunsumio deve essere somministrato mediante infusione endovenosa della durata minima di 4 ore. Se nel Ciclo 1 le infusioni risultano ben tollerate, i cicli successivi possono essere somministrati mediante infusione della durata di 2 ore.

Lunsumio non deve essere somministrato come *push* o bolo endovenoso.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

In pazienti trattati con Lunsumio si è manifestata sindrome da rilascio di citochine (*Cytokine Release Syndrome*, CRS), ivi comprese reazioni potenzialmente letali (vedere paragrafo 4.8). I segni e sintomi hanno compreso piressia, brividi, ipotensione, tachicardia, ipossia e cefalea. Le reazioni correlate all'infusione possono risultare clinicamente indistinguibili dalle manifestazioni della CRS. Gli eventi di CRS si sono verificati prevalentemente nel Ciclo 1 e si sono principalmente associati alle somministrazioni della dose del Giorno 1 e del Giorno 15.

Ai pazienti deve essere somministrata la premedicazione con corticosteroidi, antipiretici e antistaminici almeno fino al Ciclo 2. I pazienti devono ricevere un'adeguata idratazione prima della somministrazione di Lunsumio. I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'eventuale insorgenza di segni e sintomi di CRS. Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi immediatamente al medico in caso di comparsa, in qualsiasi momento, di segni e sintomi di CRS. I medici devono istituire un trattamento con terapia di supporto, tocilizumab e/o corticosteroidi secondo quanto indicato (vedere paragrafo 4.2).

Infezioni gravi

In pazienti trattati con Lunsumio si sono manifestate infezioni gravi, quali infezione polmonare, batteriemia e sepsi o shock settico, alcune delle quali si sono rivelate potenzialmente letali o si sono concluse con un esito fatale (vedere paragrafo 4.8). Dopo la somministrazione dell'infusione di Lunsumio sono stati osservati nei pazienti casi di neutropenia febbrile.

Lunsumio non deve essere somministrato in presenza di infezioni attive. L'uso di Lunsumio deve essere valutato con cautela nei pazienti con anamnesi di infezioni ricorrenti o croniche (ad es. virus di Epstein-Barr cronico attivo) che presentano condizioni sottostanti note per predisporre a infezioni o che sono stati sottoposti in precedenza a un trattamento immunosoppressivo significativo. A seconda del caso, devono essere somministrati ai pazienti, a scopo profilattico, farmaci antibatterici, antivirali e/o antimicotici. I pazienti devono essere monitorati, prima e dopo la somministrazione di Lunsumio, per rilevare l'eventuale insorgenza di segni e sintomi di infezione, e devono essere trattati in maniera adeguata. In caso di neutropenia febbrile, i pazienti devono essere valutati per l'infezione e devono essere trattati con antibiotici, liquidi e altre terapie di supporto, secondo quanto previsto dalle linee guida locali.

Sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS)

In pazienti trattati con Lunsumio si è manifestata ICANS, comprese reazioni gravi e potenzialmente letali. L'insorgenza dell'ICANS può avvenire in modo concomitante alla CRS, in seguito alla risoluzione della CRS, o in assenza della CRS. Le manifestazioni dell'ICANS riportate negli studi clinici includevano stato confusionale, letargia, encefalopatia, riduzione del livello di coscienza, e compromissione della memoria. La maggior parte dei casi si è verificata durante il Ciclo 1.

I pazienti devono essere sottoposti al monitoraggio di segni e sintomi dell'ICANS dopo la somministrazione di Lunsumio. Ai pazienti deve essere consigliato di richiedere immediatamente l'assistenza medica qualora dovessero manifestarsi segni o sintomi in qualsiasi momento (vedere Scheda per il paziente in basso).

I pazienti devono essere avvisati di essere cauti mentre guidano, vanno in bicicletta o usano macchinari pesanti o potenzialmente pericolosi (o di evitare se sintomatici) (vedere paragrafo 4.7).

Ai primi segni o sintomi dell'ICANS, gestire in accordo alle linee guida sull'ICANS fornite nella Tabella 5. Il trattamento con Lunsumio deve essere sospeso o interrotto definitivamente come raccomandato.

Linfoistiocitosi emofagocitica

In pazienti trattati con Lunsumio sono stati riportati casi di linfoistiocitosi emofagocitica (HLH), inclusi casi fatali. La HLH è una sindrome potenzialmente fatale caratterizzata da febbre, epatomegalia e citopenia. La HLH deve essere considerata quando la manifestazione della CRS è atipica o prolungata. I pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi clinici della HLH (vedere paragrafo 4.2). In caso di sospetta HLH, Lunsumio deve essere interrotto e deve essere iniziato il trattamento per la HLH.

Tumour flare

In pazienti trattati con Lunsumio è stato segnalato *tumour flare* (vedere paragrafo 4.8). Le manifestazioni includevano versamento della pleura di nuova insorgenza o in peggioramento, dolore e gonfiore localizzati nelle sedi delle lesioni del linfoma e infiammazione tumorale. In linea con il meccanismo d'azione di Lunsumio, il *tumour flare* è probabilmente dovuto all'afflusso di cellule T nelle sedi tumorali a seguito della somministrazione del medicinale.

Sebbene non siano stati individuati specifici fattori di rischio per il fenomeno di *tumour flare*, l'effetto massa secondario a quest'ultimo determina la sussistenza di un rischio aumentato di compromissione e morbidità in pazienti con tumori voluminosi localizzati in prossimità delle vie aeree e/o di un organo vitale. I pazienti trattati con Lunsumio devono essere monitorati e valutati per il *tumour flare* in siti anatomici critici.

Sindrome da lisi tumorale (TLS)

In pazienti trattati con Lunsumio è stata segnalata sindrome da lisi tumorale (*Tumour Lysis Syndrome*, TLS) (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono ricevere un'adeguata idratazione prima della somministrazione di Lunsumio. A seconda del caso, ai pazienti deve essere somministrata terapia profilattica anti-iperuricemica (ad es. allopurinolo, rasburicase). I pazienti, in particolare quelli con elevata carica tumorale o neoplasie a rapida proliferazione e con funzionalità renale ridotta, devono essere monitorati per rilevare l'eventuale insorgenza di segni e sintomi di TLS. I pazienti devono essere monitorati per i parametri ematochimici e le eventuali anomalie devono essere trattate tempestivamente.

Immunizzazione

La somministrazione di vaccini vivi e/o vivi attenuati non deve avvenire in concomitanza con Lunsumio. Non sono stati condotti studi in pazienti sottoposti a recenti vaccinazioni con vaccini vivi.

Scheda per il paziente

Il medico prescrittore deve illustrare al paziente i rischi associati alla terapia con Lunsumio. Il paziente deve ricevere la scheda per il paziente e istruzioni sulla necessità di portarla sempre con sé. La scheda per il paziente descrive i segni e sintomi comuni della CRS e dell'ICANS, e include le indicazioni su quando il paziente deve richiedere immediatamente assistenza medica.

Eccipiente con effetti noti

Questo medicinale contiene polisorbato 20. Ogni flaconcino di Lunsumio 1 mg concentrato per soluzione per infusione contiene 0,6 mg di polisorbato 20 e ogni flaconcino di Lunsumio 30 mg concentrato per soluzione per infusione contiene 18 mg di polisorbato 20, equivalenti a 0,6 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Non è possibile escludere un effetto transitorio clinicamente rilevante sui substrati di CYP450 con indice terapeutico ristretto (ad es. warfarin, voriconazolo, ciclosporina, ecc.), poiché l'avvio del trattamento con Lunsumio determina un aumento transitorio dei livelli di citochine che potrebbe causare l'inibizione degli enzimi del CYP450. All'avvio della terapia con Lunsumio in pazienti che assumono substrati di CYP450 con indice terapeutico ristretto, deve essere valutata la necessità del monitoraggio terapeutico. La dose del medicinale concomitante deve essere aggiustata secondo necessità.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione

Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con Lunsumio e per almeno 3 mesi dopo la somministrazione dell'ultima infusione di Lunsumio.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Lunsumio in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Lunsumio non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano metodi contraccettivi.

Allattamento

Non è noto se mosunetuzumab/i metaboliti siano escreti nel latte materno umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con Lunsumio.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità negli esseri umani. In studi di tossicità della durata di 26 settimane condotti su scimmie *cynomolgus* a esposizioni (AUC) simili a quelle di pazienti trattati con la dose raccomandata non è stata osservata alcuna compromissione degli organi riproduttivi maschili o femminili.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Lunsumio compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. A causa del potenziale sviluppo dell'ICANS, i pazienti trattati con Lunsumio sono a rischio di riduzione del livello di coscienza (vedere paragrafo 4.4). A causa del potenziale sviluppo dell'ICANS, i pazienti devono essere avvisati di essere cauti mentre guidano, vanno in bicicletta o usano macchinari pesanti o potenzialmente pericolosi (o di evitare se sintomatici).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse descritte nel presente paragrafo sono state individuate nell'ambito dello studio clinico registrativo GO29781 in pazienti trattati alla dose endovenosa raccomandata (n=218) e alla dose sottocutanea raccomandata (n=139). I pazienti presentavano linfoma follicolare (51,8%), linfoma diffuso a grandi cellule B (26,9%), linfoma follicolare trasformato (9,8%), linfoma a cellule mantellari (7,3%), trasformazione di Richter (3,9%) e altre istologie (0,3%). Il numero mediano di cicli ricevuti di Lunsumio per via endovenosa è stato pari a 8 (*range* 1-17), il 37% dei pazienti ha ricevuto 8 cicli e il 15% più di 8 cicli, fino a un massimo di 17 cicli.

La popolazione di sicurezza (n=357) era formata dai pazienti che hanno ricevuto la dose endovenosa (n=218) e la dose sottocutanea (n=139) raccomandata. In questa popolazione di sicurezza aggregata, le reazioni avverse osservate con maggiore frequenza ($\geq 20\%$) sono state sindrome da rilascio di citochine, neutropenia, eruzione cutanea e infezione delle vie respiratorie superiori. Le reazioni avverse gravi osservate con maggiore frequenza ($\geq 2\%$) hanno compreso sindrome da rilascio di citochine (17% in base al sistema di classificazione ASTCT), piressia (3%), sepsi (3%), infezione delle vie respiratorie superiori (3%) e infezione polmonare (5%). Il 5,8% (21/357) dei pazienti ha interrotto definitivamente l'assunzione di Lunsumio a causa di una reazione avversa. Nei pazienti che hanno ricevuto la dose endovenosa raccomandata (n=218), la CRS è stata l'unica reazione avversa a comportare l'interruzione del trattamento in più di un paziente (2 pazienti [0,9%]).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse di seguito elencate sono presentate in base alla classificazione per sistemi ed organi (SOC) e alle categorie di frequenza secondo MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite in funzione della seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 6 Reazioni avverse verificatesi in pazienti trattati con Lunsumio

Classificazione per sistemi e organi / termine preferito o reazione avversa	Tutti i gradi¹⁹	Grado 3-4
Infezioni ed infestazioni		
Infezione delle vie respiratorie superiori ¹	Molto comune	Comune
Infezione delle vie urinarie ²	Comune	Comune
Infezione polmonare ³	Comune	Comune
Infezione delle vie respiratorie inferiori ⁴	Comune	Non comune
Sepsi ⁵	Comune	Comune
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi)		
Tumour flare ⁶	Comune	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Neutropenia ⁷	Molto comune	Molto comune
Anemia	Molto comune	Comune
Trombocitopenia ⁸	Molto comune	Comune
Neutropenia febbrile	Comune	Comune
Disturbi del sistema immunitario		
Sindrome da rilascio di citochine ¹⁰	Molto comune	Comune
Linfoistocitosi emofagocitica ^{9,17}	Non comune	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Ipofosfatemia ¹¹	Molto comune	Molto comune
Ipokaliemia ¹²	Molto comune	Comune
Ipomagnesiemia ¹³	Comune	Molto raro
Sindrome da lisi tumorale	Non comune	Non comune
Patologie del sistema nervoso		
Cefalea ¹⁴	Molto comune	Non comune
Capogiro ¹⁵	Comune	Non comune
Sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie ^{16,17}	Comune	Molto raro
Patologie gastrointestinali		
Diarrea	Molto comune	Non comune
Nausea	Molto comune	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Eruzione cutanea ¹⁸	Molto comune	Comune
Prurito	Molto comune	Molto raro
Cute secca	Molto comune	Molto raro
Esfoliazione cutanea	Comune	Molto raro
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Piressia	Molto comune	Comune
Brividi	Molto comune	Non comune
Esami diagnostici		
Alanina aminotransferasi aumentata	Comune	Comune
Aspartato aminotransferasi aumentata	Comune	Comune

¹ Il termine “infezione delle vie respiratorie superiori” comprende infezione delle vie respiratorie superiori, infezione virale delle vie respiratorie superiori, nasofaringite, sinusite, infezione da Rinovirus, sinusite batterica, sinusite virale, infezione delle vie respiratorie, COVID-19 e infezione virale delle vie respiratorie.

² Il termine “infezione delle vie urinarie” (IVU) comprende infezione delle vie urinarie, infezione delle vie urinarie da Escherichia, pielonefrite acuta.

³ Il termine “infezione polmonare” comprende infezione polmonare e polmonite da COVID-19.

⁴ Il termine “infezione delle vie respiratorie inferiori” comprende infezione delle vie respiratorie inferiori e bronchite.

⁵ Il termine “sepsi” comprende sepsi, shock settico, batteriemia, sepsi da Candida.

⁶ Il termine “tumour flare” comprende tumour flare, versamento della pleura, infiammazione tumorale e dolore al fianco.

⁷ Il termine “neutropenia” comprende neutropenia e conta dei neutrofili diminuita.

⁸ Il termine “trombocitopenia” comprende trombocitopenia e conta delle piastrine diminuita.

⁹ Il termine “linfocitopenia emofagocitica” (HLH) comprende la HLH.

¹⁰ Secondo la classificazione dell’*American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT).

¹¹ Il termine “ipofosfatemia” comprende ipofosfatemia e fosforo ematico diminuito.

¹² Il termine “ipokaliemia” comprende ipokaliemia e potassio ematico diminuito.

¹³ Il termine “ipomagnesiemia” comprende ipomagnesiemia e magnesio ematico diminuito.

¹⁴ Il termine “cefalea” comprende cefalea, emicrania e fastidio al capo.

¹⁵ Il termine “capogiro” comprende capogiro e vertigine.

¹⁶ Coerente con il concetto clinico di ICANS in accordo all’*American Society for Transplantation and Cellular Therapy* e include stato confusionale, ICANS, letargia, encefalopatia, riduzione del livello di coscienza, compromissione della memoria.

¹⁷ Il calcolo della frequenza è basato su studi clinici addizionali.

¹⁸ Il termine “eruzione cutanea” comprende eruzione cutanea, esantema eritematoso, eruzione esfoliativa, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea pruriginosa, esantema pustoloso, eritema, eritema palmare, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite da contatto, eritrodisestesia palmo-plantare ed eruzione cutanea morbiliforme.

¹⁹ EA di grado 5 si sono verificati solo per i termini di ADR HLH, infezione polmonare, sepsi e IVRS (ossia COVID-19) con l’iniezione sottocutanea di mosunetuzumab (1 ciascuno) e per i termini di ADR infezione polmonare e sepsi con l’infusione endovenosa di mosunetuzumab (1 ciascuno).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

Il 39% (86/218) dei pazienti trattati con Lunsumio, somministrato mediante infusione endovenosa, ha manifestato sindrome da rilascio di citochine (*Cytokine release syndrome*, CRS; sistema di classificazione ASTCT) di qualsiasi grado, il 14% CRS di grado 2, il 2,3% CRS di grado 3 e lo 0,5% CRS di grado 4. L’unico paziente che ha presentato l’evento di grado 4 era affetto da LF in fase leucemica che ha manifestato anche TLS concomitante.

La CRS di qualsiasi grado ha riguardato il 15% dei pazienti dopo la somministrazione della dose del Giorno 1 del Ciclo 1, il 5% dopo la somministrazione della dose del Giorno 8 del Ciclo 1, il 33% dopo la somministrazione della dose del Giorno 15 del Ciclo 1, il 5% dopo la somministrazione del Ciclo 2 e l’1% nei Cicli 3 e successivi. Il tempo mediano all’insorgenza della CRS dall’inizio della somministrazione è risultato pari a 5 ore (*range*: 1-73 ore) il Giorno 1 del Ciclo 1, pari a 28 ore (*range*: 5-81 ore) il Giorno 8 del Ciclo 1, pari a 25 ore (*range*: 0,1-391 ore) il Giorno 15 del Ciclo 1 e pari a 46 ore (*range*: 12-82 ore) il Giorno 1 del Ciclo 2. La CRS si è risolta in tutti i pazienti e la durata mediana dei relativi eventi si è attestata a 3 giorni (*range*: 1-29 giorni).

Tra gli 86 pazienti che hanno sviluppato CRS, i segni e sintomi più frequentemente manifestati hanno compreso piressia (98%), brividi (36%), ipotensione (35%), tachicardia (24%), ipossia (22%) e cefalea (16%).

Tocilizumab e/o corticosteroidi sono stati utilizzati per trattare un evento di CRS nel 16% dei pazienti: il 6% ha ricevuto tocilizumab in monoterapia, il 6% monoterapia corticosteroidica e il 4% entrambi i farmaci (tocilizumab più corticosteroidi). Del 10% dei pazienti trattati con tocilizumab (con o senza un corticosteroidi), l’86% ha ricevuto una sola dose di tocilizumab, con non più di due dosi di tocilizumab somministrate per un singolo evento di CRS. Il 48% dei pazienti che hanno manifestato CRS di grado 2 ha ricevuto un trattamento sintomatico senza corticosteroidi né tocilizumab, il 18% tocilizumab in monoterapia, il 21% monoterapia corticosteroidica e il 12% tocilizumab in associazione al corticosteroidi. Ai pazienti con CRS di grado 3 o 4 sono stati somministrati tocilizumab, corticosteroidi, vasopressori e/o ossigenoterapia. Dopo la somministrazione di Lunsumio il 3% dei

pazienti ha manifestato ipotensione e/o ipossia senza febbre; il 2% dei pazienti ha ricevuto tocilizumab e/o un corticosteroide in assenza di febbre.

La CRS ha comportato ricoveri ospedalieri per il 21% dei pazienti, con una durata mediana della degenza pari a 5 giorni (*range*: 0-30 giorni).

Neutropenia

Nei pazienti trattati con Lunsumio somministrato mediante infusione endovenosa o iniezione sottocutanea, la neutropenia di qualsiasi grado ha riguardato il 26,1% (93/357) dei pazienti, di cui il 22,7% con eventi di grado 3-4. Il tempo mediano all'insorgenza della prima neutropenia/diminuzione della conta dei neutrofili è risultato pari a 50 giorni (*range*: 1-280 giorni), con una durata mediana di 8 giorni (*range*: 1-487 giorni). Il 68% (63/93) dei 93 pazienti che hanno manifestato eventi di neutropenia/conta dei neutrofili diminuita è stato sottoposto a terapia con G-CSF per il trattamento degli eventi.

Infezioni gravi

Nei pazienti trattati con Lunsumio somministrato mediante infusione endovenosa o iniezione sottocutanea, lo sviluppo di infezioni gravi di qualsiasi grado ha riguardato il 17% (60/357) dei pazienti. Cinque (1,4%) pazienti hanno manifestato infezioni gravi in concomitanza con neutropenia di grado 3-4. Il tempo mediano all'insorgenza della prima infezione grave è risultato pari a 92 giorni (*range*: 1-408 giorni), con una durata mediana di 15,5 giorni (*range*: 2-174 giorni). Nel 2,5% (9/357) dei pazienti si sono verificati eventi di grado 5, che hanno compreso polmonite da COVID-19, COVID-19, infezione polmonare, shock settico e sepsi.

Sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie

Su una popolazione di sperimentazione clinica più ampia, la sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS) si è verificata nel 2,1% dei pazienti (20/949), 19 pazienti hanno avuto eventi di Grado 1-2 e 1 paziente ha avuto un evento di Grado 3. La maggior parte degli eventi si è verificata durante il primo ciclo di trattamento. La maggioranza dei casi si è risolta. Il tempo mediano all'insorgenza dalla dose iniziale è stata di 17 giorni (*range*: da 1 a 48 giorni). La durata mediana è stata di 3 giorni (*range*: 1-20 giorni). Il punteggio dell'encefalopatia associata alle cellule effettrici immunitarie (ICE) non è stato eseguito sistematicamente nella popolazione dello studio di riferimento.

Tumour flare

Nei pazienti trattati con Lunsumio somministrato mediante infusione endovenosa o iniezione sottocutanea, il *tumour flare* (versamento della pleura e infiammazione tumorale compresi) ha riguardato il 3,1% (11/357) dei pazienti, di cui l'1,4% con eventi di grado 2 e l'1,4% con eventi di grado 3. Il tempo mediano all'insorgenza è risultato pari a 13 giorni (*range*: 2-84 giorni), mentre la durata mediana si è attestata a 36 giorni (*range*: 15-105 giorni).

Sindrome da lisi tumorale (TLS)

Nei pazienti trattati con Lunsumio somministrato mediante infusione endovenosa o iniezione sottocutanea, la sindrome da lisi tumorale (*Tumour Lysis Syndrome*, TLS) ha riguardato lo 0,6% (2/357) dei pazienti, verificandosi in concomitanza con CRS. Un paziente che ha manifestato TLS di grado 4 era affetto da linfoma follicolare in fase leucemica. L'insorgenza della TLS è stata riscontrata nei giorni 2 e 24, con conseguente risoluzione entro rispettivamente 3 e 6 giorni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere sottoposti a un attento monitoraggio per rilevare l'eventuale comparsa di segni e sintomi di reazioni avverse, e deve essere istituito il trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici; Altri anticorpi monoclonali e coniugati anticorpo-farmaco, codice ATC: L01FX25

Meccanismo d'azione

Mosunetuzumab è un anticorpo bispecifico che recluta le cellule T ed è diretto contro il CD20 ed il CD3, avendo come obiettivo le cellule B che esprimono CD20. Ha un'attività di agonista condizionato; la distruzione delle cellule B bersaglio viene osservata soltanto in presenza del legame simultaneo ai recettori CD20 e CD3 posti rispettivamente sulla superficie delle cellule B e T. Il coinvolgimento di entrambe le regioni di mosunetuzumab determina la formazione di una sinapsi immunologica tra una cellula B bersaglio e una cellula T citotossica, con conseguente attivazione della cellula T. Il successivo rilascio diretto di perforina e granzimi da parte della cellula T attivata attraverso la sinapsi immunologica induce la lisi, e conseguente morte, della cellula B.

Lunsumio ha causato deplezione delle cellule B (definita come conta delle cellule B CD19 < 5 cellule/uL) dopo il ciclo iniziale di somministrazione (entro il Giorno 1 del Ciclo 2) sia per via endovenosa che sottocutanea nella maggior parte dei pazienti (rispettivamente 95,2% e 94,1%) e la deplezione è stata mantenuta per l'intera durata del trattamento.

Efficacia e sicurezza clinica

Linfoma non-Hodgkin a cellule B recidivante o refrattario

È stato condotto uno studio multi-coorte, multicentrico, in aperto, (GO29781) per valutare Lunsumio in pazienti affetti da linfoma non Hodgkin (LNH) a cellule B recidivante o refrattario per i quali non esisteva una terapia disponibile che potesse migliorare la sopravvivenza. Nella coorte con linfoma follicolare (LF; n=90) i pazienti con LF recidivante o refrattario (grado 1-3A) dovevano essere stati sottoposti ad almeno due precedenti terapie sistemiche, tra cui un anticorpo monoclonale anti-CD20 e un agente alchilante. I pazienti che all'ingresso dello studio presentavano LF di grado 3b e LF trasformato non sono stati ritenuti eleggibili, mentre i pazienti con positività anamnesticca per LF trasformato ma che all'ingresso nello studio presentavano LF di grado 1-3A sono stati inclusi nella coorte con LF.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con *performance status* secondo l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ≥ 2 , malattia cardiovascolare significativa (quale malattia cardiaca di classe III o IV secondo la classificazione della *New York Heart Association*, infarto miocardico negli ultimi 6 mesi, aritmia instabile o angina instabile), malattia polmonare attiva significativa, compromissione della funzionalità renale (*clearance* della creatinina [CrCl] < 60 mL/min con elevati livelli di creatinina sierica), malattia autoimmune attiva necessitante terapia immunosoppressiva,

infezioni attive (ossia EBV attivo cronico, nonché epatite C, epatite B o HIV acute o croniche), leucoencefalopatia multifocale progressiva, linfoma o malattia a carico del SNC in corso o di cui si ha positività anamnesticca, positività anamnesticca per sindrome di attivazione macrofagica / linfocitocitosi emofagocitica, precedente trapianto allogenico di cellule staminali o precedente trapianto d'organo.

I pazienti hanno ricevuto Lunsumio per via endovenosa in cicli di 21 giorni, come segue:

- Giorno 1 del Ciclo 1: 1 mg
- Giorno 8 del Ciclo 1: 2 mg
- Giorno 15 del Ciclo 1: 60 mg
- Giorno 1 del Ciclo 2: 60 mg
- Giorno 1 dei Cicli 3 e successivi: 30 mg.

Il numero mediano di cicli è risultato pari a 8: il 59% dei pazienti ha ricevuto 8 cicli e il 18% più di 8 cicli, fino a un massimo di 17.

L'età mediana era di 60 anni (*range*: 29-90 anni), con il 31% dei pazienti di età > 65 anni, e il 7,8% dei pazienti di età ≥ 75 anni. Il 61% dei pazienti era di sesso maschile. L'82% era caucasico, il 9% era asiatico e il 4% era nero. Il 100% dei pazienti presentava un *performance status* secondo ECOG pari a 0 o 1 e il 34% presentava malattia *bulky* (almeno una lesione > 6 cm). Il numero mediano di terapie precedenti era 3 (*range*: 2-10), con il 38% dei pazienti sottoposto a 2 terapie precedenti, il 31% a 3 terapie precedenti e il 31% a più di 3 terapie precedenti.

Tutti i pazienti erano stati sottoposti a precedenti terapie con anticorpo anti-CD20 e agente alchilante. Il 21% dei pazienti aveva ricevuto un trapianto autologo di cellule staminali, il 19% inibitori di PI3K, il 9% una terapia precedente con rituximab più lenalidomide e il 3% terapie CAR-T. Il 79% dei pazienti era refrattario alla precedente terapia con anticorpo monoclonale anti-CD20, mentre il 53% era refrattario alla terapia con anticorpo monoclonale anti-CD20 e agente alchilante. Il 69% dei pazienti era refrattario all'ultima terapia precedente e il 52% mostrava progressione della malattia nei 24 mesi successivi alla prima terapia sistemica.

L'endpoint primario di efficacia era la risposta completa (*Complete Response*, CR) valutata da un revisore indipendente (*Independent Review Facility*, IRF) in base ai criteri standard per il LNH (Cheson 2007). I risultati relativi all'efficacia sono sintetizzati nella Tabella 7.

Tabella 7 Riassunto dei risultati di efficacia nei pazienti con LF recidivante/refrattario

Parametro di efficacia	Lunsumio N=90
Tempo mediano di osservazione: 18,3 mesi (<i>range</i> 2 – 27 mesi)	
Risposta completa (CR), n (%) (IC al 95%)	54 (60,0) (49,1; 70,2)
Tasso di risposta obiettiva (ORR), n (%) (IC al 95%)	72 (80,0) (70,3; 87,7)
Risposta parziale (PR), n (%) (IC al 95%)	18 (20,0) (12,3; 29,8)
Durata della risposta (DOR)¹	
Pazienti con evento, n (%)	29 (40,3)
Mediana, mesi (IC al 95%)	22,8 (9,7, NR)
Proporzione libera da eventi da stima di K-M	
12 mesi (IC al 95%)	61,8 (50,0; 73,7)
18 mesi (IC al 95%)	56,9 (44,1; 69,6)
Durata della risposta completa (DOCR)²	
Pazienti con evento, n (%)	16 (29,6)
Mediana, mesi (IC al 95%)	NR (14,6; NR)
Proporzione libera da eventi da stima di K-M	
12 mesi (IC al 95%)	71,4 (57,9; 84,9)
18 mesi (IC al 95%)	63,7 (48,0; 79,4)

IC = intervallo di confidenza; K-M = Kaplan-Meier; NR = non raggiunto.

Cut-off dei dati clinici: 27 agosto 2021.

La verifica delle ipotesi è stata condotta sull'*endpoint* primario, ossia il tasso di CR valutata dall'IRF.

¹ DOR intesa come il tempo intercorso tra l'occorrenza iniziale di una PR o CR documentata fino alla manifestazione di un evento da parte del paziente (progressione della malattia documentata o decesso per qualsiasi causa, a seconda della circostanza che si verifica per prima).

² DOCR intesa come il tempo intercorso tra l'occorrenza iniziale di una CR documentata fino alla manifestazione di un evento da parte del paziente (progressione della malattia documentata o decesso per qualsiasi causa, a seconda della circostanza che si verifica per prima).

Il *follow-up* mediano per la DOR è stato di 14,9 mesi. Ulteriori risultati esplorativi di efficacia includevano il tempo mediano alla prima risposta (1,4 mesi, *range*: 1,1-8,9) e il tempo mediano alla prima risposta completa (3,0 mesi, *range*: 1,1-18,9).

Immunogenicità

L'immunogenicità di mosunetuzumab è stata valutata utilizzando un saggio immuno-assorbente legato a un enzima (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA). Dei 418 pazienti valutabili per ADA trattati con Lunsumio in monoterapia endovenosa nell'ambito dello studio GO27981, nessuno è risultato positivo agli anticorpi anti-mosunetuzumab. Non è stato possibile valutare la rilevanza clinica degli anticorpi diretti contro mosunetuzumab sulla base dei dati disponibili.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Lunsumio in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento delle neoplasie a cellule B mature (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Approvazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'esposizione farmacocinetica (PK) di mosunetuzumab è aumentata in maniera pressoché proporzionale alla dose nell'intervallo posologico studiato, da 0,05 a 60 mg. La farmacocinetica di popolazione dopo somministrazioni endovenose di Lunsumio è stata descritta utilizzando un modello farmacocinetico a due compartimenti con *clearance* dipendente dal tempo, parametrizzata come discendente a un plateau allo stato stazionario (CL_{ss}) rispetto a un valore basale ($CL_{baseline}$) all'inizio del trattamento in base all'emivita di transizione di 16,3 giorni. Per mosunetuzumab si è osservata una variabilità farmacocinetica da moderata a elevata, che è stata caratterizzata da una variabilità interindividuale (*Inter-Individual Variability*, IIV) espressa come coefficiente di variazione (CV) compreso tra il 18% e l'86%, per i parametri farmacocinetici di mosunetuzumab: la IIV è stata stimata per la $CL_{baseline}$ (CV del 63%), il volume centrale di distribuzione (CV del 31%), il volume periferico di distribuzione (CV del 25%), la CL_{ss} (CV del 18%) e l'emivita di transizione (CV dell'86%).

Dopo i primi due cicli (ossia 42 giorni) di trattamento con Lunsumio, la concentrazione sierica raggiunge il valore di picco (C_{max}) al termine dell'infusione della dose endovenosa di Lunsumio del Giorno 1 del Ciclo 2, con una concentrazione massima media di 17,9 µg/mL e un CV percentuale del 49,6%. L'esposizione (AUC) totale media a due cicli (42 giorni) di mosunetuzumab si è attestata a 126 giorni mg/mL con un CV percentuale del 44,4%.

Assorbimento

Lunsumio è somministrato per via endovenosa.

Distribuzione

La stima di popolazione relativa al volume centrale di distribuzione per mosunetuzumab in forma di infusione endovenosa di Lunsumio si è attestata a 5,49 L. Poiché mosunetuzumab è un anticorpo non sono stati condotti studi sul legame proteico.

Biotrasformazione

Il metabolismo di mosunetuzumab non è stato studiato direttamente. Come le proteine terapeutiche, mosunetuzumab dovrebbe essere degradato in piccoli peptidi e aminoacidi attraverso le vie cataboliche.

Eliminazione

In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione, la CL_{ss} media e la *clearance* basale ($CL_{baseline}$) sono state rispettivamente stimate in 1,08 L/die e 0,584 L/die. L'emivita di eliminazione terminale è stata stimata in 16,1 giorni allo stato stazionario usando modelli farmacocinetici di popolazione. I risultati emersi dallo studio GO29781 indicano che la concentrazione sierica di mosunetuzumab raggiunge la C_{max} al termine dell'infusione endovenosa e si riduce in maniera bi-esponenziale.

Popolazioni particolari

Pazienti anziani

L'analisi farmacocinetica su una popolazione di pazienti di età compresa tra 19 e 96 anni (n=439) ha mostrato che l'età non influisce sulla farmacocinetica di mosunetuzumab. Non sono state osservate differenze clinicamente importanti nella farmacocinetica di mosunetuzumab nei pazienti di questa fascia d'età.

Peso corporeo

Come per altre proteine terapeutiche, il peso corporeo è risultato correlato positivamente alla *clearance* e al volume di distribuzione stimati di mosunetuzumab. Un'analisi del rapporto esposizione-risposta e i margini di esposizione clinica, considerando le esposizioni in pazienti di peso "basso" (<50 kg) o "alto" (≥ 112 kg), hanno tuttavia indicato che non sono necessari aggiustamenti della dose in base al peso corporeo del paziente.

Sesso

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha mostrato che la *clearance* di mosunetuzumab allo stato stazionario risulta marginalmente inferiore nelle donne (~13%) rispetto agli uomini. L'analisi del rapporto esposizione-risposta ha indicato che non sono necessari aggiustamenti della dose in base al sesso.

Etnia

L'etnia (asiatica *versus* non asiatica) non è stata identificata come una covariata che influisce sulla farmacocinetica di mosunetuzumab.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi dedicati per stabilire l'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di mosunetuzumab. Si prevede che l'eliminazione renale in forma intatta di mosunetuzumab, un anticorpo monoclonale IgG, sia bassa e di importanza trascurabile.

L'analisi farmacocinetica di popolazione di mosunetuzumab ha mostrato che la *clearance* della creatinina (CrCl) non influisce sulla farmacocinetica di mosunetuzumab. La farmacocinetica di mosunetuzumab osservata nei pazienti con compromissione renale lieve (CrCl 60-89 mL/min, n=178) o moderata (CrCl 30-59 mL/min, n=53) è risultata simile a quella riscontrata nei pazienti con funzionalità renale nella norma (CrCl ≥ 90 mL/min, n=200). I dati di farmacocinetica in pazienti con compromissione renale severa (CrCl 15-29 mL/min) sono limitati (n=1), pertanto non è possibile fornire raccomandazioni sulla dose. L'uso di Lunsumio non è stato studiato in pazienti con malattia renale in stadio terminale e/o sottoposti a dialisi.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi specifici per stabilire l'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di mosunetuzumab. L'eliminazione delle IgG avviene principalmente mediante catabolismo intracellulare e la compromissione epatica non dovrebbe influire sulla *clearance* di mosunetuzumab.

L'analisi farmacocinetica di popolazione di mosunetuzumab ha mostrato che la compromissione epatica non influisce sulla farmacocinetica di mosunetuzumab. La farmacocinetica di mosunetuzumab osservata nei pazienti con lieve compromissione epatica (valori di bilirubina totale da > ULN a 1,5 volte l'ULN o di AST > ULN, n=53) è risultata simile a quella riscontrata nei pazienti con funzionalità epatica nella norma (n=384). Il numero di pazienti con compromissione epatica moderata

è limitato (valori di bilirubina totale > 1,5-3 volte l'ULN, qualsiasi valore di AST, n=2) e non sono stati studiati pazienti con compromissione epatica severa.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi volti a valutare la farmacocinetica di mosunetuzumab nella popolazione pediatrica (età < 18 anni).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità sistemica

I principali risultati non clinici identificati con mosunetuzumab in studi di tossicità a dose singola o dosi ripetute, della durata massima di 26 settimane, hanno compreso CRS transitoria post-dose prevalentemente circoscritta alla prima infusione, infiltrati vascolari/perivascolari di cellule infiammatorie principalmente a livello del SNC e raramente nei tessuti di altri organi, che sono stati probabilmente secondari a CRS e attivazione delle cellule immunitarie, e un aumento della suscettibilità alle infezioni dopo somministrazione cronica a causa della deplezione prolungata delle cellule B.

Tutti i risultati sono stati considerati effetti farmacologicamente mediati e reversibili. Negli studi condotti è stata riscontrata una sola incidenza di convulsioni in un animale ad esposizioni di C_{max} e AUC (calcolate in media su 7 giorni) rispettivamente 3,3 e 1,8 volte superiori a quelle osservate nei pazienti trattati con Lunsumio alla dose e al regime raccomandati nello studio GO29781.

Compromissione della fertilità

Uno studio di tossicità cronica condotto per 26 settimane su scimmie *cynomolgus* sessualmente mature trattate mediante infusione endovenosa ha incluso una valutazione degli organi riproduttivi maschili e femminili. Mosunetuzumab non ha indotto alcun effetto sugli organi riproduttivi maschili o femminili ad esposizioni (AUC) simili a quelle dei pazienti trattati con la dose raccomandata.

Tossicità per la riproduzione

Non sono stati condotti studi di tossicità dello sviluppo sull'uso di mosunetuzumab negli animali. In base al basso trasferimento placentare degli anticorpi durante il primo trimestre, al meccanismo d'azione di mosunetuzumab e ai dati disponibili su questo medicinale, nonché ai dati riguardanti la classe di anticorpi anti-CD20, sussiste un basso rischio di teratogenicità. Gli studi condotti con mosunetuzumab su animali non gravidi hanno dimostrato che la deplezione prolungata delle cellule B può determinare un aumento del rischio di infezione opportunistica, possibile causa di perdita fetale. Anche la CRS transitoria correlata alla somministrazione di Lunsumio potrebbe comportare effetti dannosi per la gravidanza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
L-metionina
Acido acetico (per l'aggiustamento del pH)
Saccarosio
Polisorbato 20 (E 432)
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

- Lunsumio non deve essere miscelato con altri medicinali né somministrato attraverso la stessa linea di infusione utilizzata per altri medicinali.
- Per la diluizione di Lunsumio non devono essere utilizzati solventi diversi da cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile o cloruro di sodio 4,5 mg/mL (0,45%) soluzione iniettabile, poiché il loro uso non è stato testato.
- Non sono state osservate incompatibilità tra Lunsumio e sacche per infusione endovenosa realizzate con materiali a contatto con il prodotto a base di polivinilcloruro (PVC) o poliolefine (PO) come polietilene (PE) o polipropilene (PP). Non sono state inoltre osservate incompatibilità con i set o gli ausili per infusione realizzati con materiali a contatto con il prodotto a base di PVC, PE, poliuretano (PUR), polibutadiene (PBD), silicone, acrilonitrile-butadiene-stirene (ABS), policarbonato (PC), polietere-uretano (PEU), etilene propilene fluorurato (FEP) o politetrafluoroetilene (PTFE), né con membrane filtranti per camere di gocciolamento composte da poliammide (PA).
- Non devono essere utilizzati filtri in linea.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro

3 anni

Soluzione diluita

La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata per 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e per 24 ore a una temperatura compresa tra 9 °C e 30 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, il periodo e le condizioni di conservazione durante l'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e di norma non si dovrebbero superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la diluizione sia avvenuta in condizioni di asepsi controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nel confezionamento esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Lunsumio 1 mg concentrato per soluzione per infusione

Flaconcino in vetro di tipo I con tappo in gomma laminata con fluororesina e ghiera in alluminio con capsula a strappo in plastica di colore grigio scuro, contenente 1 mg di concentrato per soluzione per infusione.

Confezione da un flaconcino.

Lunsumio 30 mg concentrato per soluzione per infusione

Flaconcino in vetro di tipo I con tappo in gomma laminata con fluororesina e ghiera in alluminio con capsula a strappo in plastica di colore azzurro, contenente 30 mg di concentrato per soluzione per infusione.

Confezione da un flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni generali

Per prevenire errori terapeutici, controllare le etichette dei flaconcini per assicurarsi che il farmaco che si sta preparando e somministrando sia Lunsumio per infusione endovenosa e non Lunsumio per iniezione sottocutanea.

Lunsumio è privo di conservanti ed è esclusivamente monodose. Durante la manipolazione di questo medicinale devono essere osservate adeguate tecniche asettiche. Non agitare.

Istruzioni per la diluizione

Prima della somministrazione Lunsumio deve essere diluito da un operatore sanitario mediante tecnica asettica in una sacca infusionale, realizzata in polivinilcloruro (PVC) o poliolefine (PO) come polietilene (PE) o polipropilene (PP), contenente cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile o cloruro di sodio 4,5 mg/mL (0,45%) soluzione iniettabile.

Per la preparazione di Lunsumio utilizzare aghi e siringhe sterili. Eventuali residui presenti nel flaconcino devono essere eliminati.

Durante la somministrazione endovenosa deve essere utilizzata una linea di infusione dedicata.

Per la somministrazione di Lunsumio non devono essere utilizzati filtri in linea.

Per la somministrazione di Lunsumio possono essere utilizzati filtri per camere di gocciolamento.

Preparazione dell'infusione

1. In base alla Tabella 8 di seguito riportata, prelevare dalla sacca infusionale ed eliminare un volume di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile o cloruro di sodio 4,5 mg/mL (0,45%) soluzione iniettabile equivalente al volume di Lunsumio necessario per la dose del paziente.
2. Prelevare il volume necessario di Lunsumio dal flaconcino utilizzando una siringa sterile e diluirlo nella sacca infusionale. Eventuali residui presenti nel flaconcino devono essere eliminati.

Tabella 8 Diluizione di Lunsumio

Giorno del trattamento		Dose di Lunsumio	Volume di Lunsumio in cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o 4,5 mg/mL (0,45%) soluzione iniettabile	Dimensione della sacca infusionale
Ciclo 1	Giorno 1	1 mg	1 mL	50 mL o 100 mL
	Giorno 8	2 mg	2 mL	50 mL o 100 mL
	Giorno 15	60 mg	60 mL	100 mL o 250 mL
Ciclo 2	Giorno 1	60 mg	60 mL	100 mL o 250 mL
Cicli 3 e successivi	Giorno 1	30 mg	30 mL	100 mL o 250 mL

3. Miscelare con delicatezza il contenuto della sacca infusionale capovolgendola lentamente. Non agitare.
4. Ispezionare la sacca infusionale per escludere la presenza di particelle. In caso di particelle visibili, eliminare la sacca.
5. Applicare sulla sacca infusionale l'etichetta adesiva rimovibile contenuta nel foglio illustrativo.

Per le condizioni di conservazione delle sacche infusionali vedere paragrafo 6.3.

Smaltimento

Il rilascio di medicinali nell'ambiente deve essere minimizzato. I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici.

Le indicazioni che seguono devono essere rigorosamente osservate per l'utilizzo e lo smaltimento di siringhe e altri oggetti affilati:

- aghi e siringhe non devono mai essere riutilizzati
- riporre tutti gli aghi e le siringhe utilizzati in un contenitore per oggetti affilati (contenitore di smaltimento a prova di puntura).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 3 giugno 2022
Data del rinnovo più recente: 14 aprile 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lunsumio 5 mg soluzione iniettabile
Lunsumio 45 mg soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lunsumio 5 mg soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 5 mg di mosunetuzumab in 0,5 mL a una concentrazione di 10 mg/mL.

Lunsumio 45 mg soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 45 mg di mosunetuzumab in 1 mL a una concentrazione di 45 mg/mL.

Mosunetuzumab è un anticorpo umanizzato, a catena completa, della sottoclasse IgG1 diretto contro CD20/CD3, prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino da 5 mg contiene 0,3 mg di polisorbato 20.
Ogni flaconcino da 45 mg contiene 0,6 mg di polisorbato 20.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Liquido limpido, da incolore a leggermente giallo-brunastro, privo di conservanti e con pH 5,8.
L'osmolalità di mosunetuzumab 5 mg è di 260-360 mOsm/kg mentre l'osmolalità di mosunetuzumab 45 mg è di 275-375 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lunsumio in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma follicolare (LF) recidivante o refrattario che sono stati sottoposti ad almeno due terapie sistemiche precedenti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Lunsumio deve essere somministrato soltanto sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso di terapie oncologiche e in un ambiente con adeguata disponibilità di apparecchiature mediche di supporto per la gestione delle reazioni severe, come la sindrome da rilascio di citochine (*Cytokine Release Syndrome*, CRS) e la sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (*Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*, ICANS) (vedere di seguito e paragrafo 4.4).

È importante controllare le etichette del medicinale per accertarsi di somministrare al paziente la formulazione corretta (endovenosa o sottocutanea a dose fissa), secondo quanto prescritto. Lunsumio formulazione sottocutanea non è destinato alla somministrazione endovenosa e deve essere somministrato unicamente mediante iniezione sottocutanea.

Posologia

Profilassi e premedicazione

L'iniezione sottocutanea di Lunsumio deve essere somministrata in pazienti ben idratati.

La premedicazione raccomandata per la CRS è illustrata in dettaglio nella Tabella 1.

Tabella 1 Premedicazione da somministrare ai pazienti prima dell'iniezione sottocutanea di Lunsumio

Pazienti che necessitano di premedicazione	Premedicazione
Ciclo 1: tutti i pazienti	Corticosteroidi endovenosi o orali: 20 mg di desametasone (preferibilmente) o 80 mg di metilprednisolone
Ciclo 2 e successivi: pazienti che hanno manifestato CRS di qualsiasi grado con la somministrazione precedente	Antistaminico ^a : 50-100 mg di difenidramina cloridrato o antistaminico equivalente orale o endovenoso
	Antipiretico ^a : 500-1 000 mg di paracetamolo

^a Gli antistaminici e gli antipiretici sono facoltativi nel Ciclo 1 e successivi.

La dose raccomandata dell'iniezione sottocutanea di Lunsumio per ogni ciclo di 21 giorni è illustrata in dettaglio nella Tabella 2.

Tabella 2 Dose dell'iniezione sottocutanea di Lunsumio per i pazienti affetti da linfoma follicolare recidivante o refrattario

Giorno di trattamento		Dose di Lunsumio
Ciclo 1	Giorno 1	5 mg
	Giorno 8	45 mg
	Giorno 15	45 mg
Ciclo 2 e successivi	Giorno 1	45 mg

Durata del trattamento

L'iniezione sottocutanea di Lunsumio deve essere somministrata per 8 cicli, salvo nel caso in cui il paziente manifesti tossicità inaccettabile o progressione della malattia.

I pazienti che ottengono una risposta completa dopo 8 cicli di terapia non necessitano di ulteriore trattamento. Ai pazienti che ottengono una risposta parziale o presentano malattia stabile in risposta al trattamento con Lunsumio somministrato tramite iniezione sottocutanea dopo 8 cicli devono essere somministrati ulteriori 9 cicli di trattamento (17 cicli in totale), salvo nel caso in cui il paziente manifesti tossicità inaccettabile o progressione della malattia.

Dose ritardata o non somministrata

Tabella 3 Raccomandazioni per la ripresa della terapia con l'iniezione sottocutanea di Lunsumio dopo il ritardo della dose

Ultima dose somministrata	Tempo trascorso dall'ultima dose somministrata	Azione per la dose o le dosi successive
5 mg Giorno 1 del Ciclo 1	1-2 settimane	Somministrare 45 mg (Giorno 8 del Ciclo 1)*, quindi riprendere il programma di trattamento pianificato
	> 2 settimane	Ripetere 5 mg (Giorno 1 del Ciclo 1)*, quindi somministrare 45 mg (Giorno 8 del Ciclo 1)* e riprendere il programma di trattamento pianificato
45 mg Giorno 8 del Ciclo 1	Da 1 settimana a meno di 6 settimane	Somministrare 45 mg (Giorno 15 del Ciclo 1)*, quindi riprendere il programma di trattamento pianificato
	≥ 6 settimane	Ripetere 5 mg*, quindi somministrare 45 mg (Giorno 15 del Ciclo 1)* 7 giorni dopo e riprendere il programma di trattamento pianificato
45 mg Giorno 15 del Ciclo 1	Da 1 settimana a meno di 6 settimane	Somministrare 45 mg (Giorno 1 del Ciclo 2), quindi riprendere il programma di trattamento pianificato
	≥ 6 settimane	Ripetere 5 mg (Giorno 1 del Ciclo 2)*, quindi somministrare 45 mg (Giorno 8 del Ciclo 2)* seguiti da 45 mg il Giorno 1 dei cicli successivi
45 mg Ciclo 2 e successivi	Da 3 settimane a meno di 6 settimane	Somministrare 45 mg, quindi riprendere il programma di trattamento pianificato
	≥ 6 settimane	Ripetere 5 mg* il Giorno 1 durante il ciclo successivo, quindi somministrare 45 mg* il Giorno 8, seguiti da 45 mg il Giorno 1 dei cicli successivi

*Somministrare la premedicazione come nel Ciclo 1.

Tutti i riferimenti al giorno e al ciclo sono specifici per il giorno e il ciclo indicati.

Modifiche della dose

Per i pazienti che manifestano reazioni di grado 3 o 4 (ad es. infezione grave, *tumour flare*, sindrome da lisi tumorale) il trattamento deve essere temporaneamente sospeso fino alla risoluzione dei sintomi (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome da rilascio di citochine

La CRS deve essere identificata in base alla manifestazione clinica (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere valutati e trattati per altre cause di febbre, ipossia e ipotensione, quali infezioni/sepsi. In caso di sospetta CRS, la gestione del paziente deve avvenire secondo le raccomandazioni riportate nella Tabella 4.

Tabella 4 Classificazione per grado¹ e gestione della CRS

Grado della CRS	Gestione della CRS²	Iniezione successiva programmata di Lunsumio
Grado 1 Febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	I sintomi devono essere trattati. Se la durata della CRS è > 48 ore dopo il trattamento sintomatico: • deve essere valutata la somministrazione di desametasone³ e/o tocilizumab^{4,5}.	I sintomi devono essersi risolti per almeno 72 ore prima della somministrazione successiva. Valutare l'opportunità di somministrare la premedicazione con antistaminici, farmaci antipiretici e monitorare attentamente per rilevare l'insorgenza di CRS.
Grado 2 Febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ e/o ipotensione che non richiedono terapia con vasopressori e/o ipossia che richiede ossigenoterapia a bassi flussi ⁶ mediante cannula nasale o somministrazione a flusso libero (<i>blow-by</i>)	I sintomi devono essere trattati. In assenza di miglioramento dopo trattamento sintomatico: • deve essere valutata la somministrazione di desametasone³ e/o tocilizumab^{4,5}.	I sintomi devono essersi risolti per almeno 72 ore prima dell'iniezione successiva. La premedicazione deve essere ottimizzata a seconda del caso ⁷ e i pazienti devono essere monitorati più frequentemente.
Grado 3 Febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ e/o ipotensione che richiedono terapia con vasopressori (con o senza vasopressina) e/o ipossia che richiede ossigenoterapia ad alti flussi ⁸ mediante cannula nasale, maschera facciale semplice, maschera facciale con reservoir o maschera di Venturi.	I sintomi devono essere trattati. Devono essere somministrati desametasone ³ e tocilizumab ^{4,5} . Se la CRS è refrattaria a desametasone e tocilizumab: • devono essere somministrati immunosoppressori alternativi⁹ e metilprednisolone per via endovenosa alla dose di 1 000 mg/die fino al miglioramento clinico.	I sintomi devono essersi risolti per almeno 72 ore prima dell'iniezione successiva. I pazienti devono essere ricoverati in ospedale per la somministrazione successiva. La premedicazione deve essere ottimizzata a seconda del caso ⁷ . Se la CRS si è verificata dopo 5 mg o 45 mg, la dose successiva deve essere di 5 mg. Il programma di trattamento deve essere ripreso dopo il recupero. Se si manifesta CRS di grado 3 con le dosi successive, interrompere definitivamente il trattamento.

Grado della CRS	Gestione della CRS ²	Iniezione successiva programmata di Lunsumio
Grado 4 Febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ e/o ipotensione che richiedono vasopressori multipli (ad esclusione della vasopressina) e/o ipossia che richiede ossigenoterapia mediante pressione positiva (ad es. CPAP, BiPAP, intubazione e ventilazione meccanica)	- Il trattamento con Lunsumio somministrato tramite iniezione sottocutanea deve essere interrotto definitivamente. - I sintomi devono essere trattati. - Devono essere somministrati desametasone³ e tocilizumab^{4,5}. Se la CRS è refrattaria a desametasone e tocilizumab: - devono essere somministrati immunosoppressori alternativi⁹ e metilprednisolone per via endovenosa alla dose di 1 000 mg/die fino a miglioramento clinico.	

¹ ASTCT = *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*. La premedicazione può mascherare la febbre, pertanto, se la manifestazione clinica è coerente con la CRS, si invita a seguire le suddette linee guida per la relativa gestione

² Se la CRS è refrattaria alla gestione medica, valutare altre cause, tra cui linfocitopenia emofagocitica

³ Desametasone deve essere somministrato alla dose di 10 mg per via orale ogni 6 ore (o equivalente) fino a miglioramento clinico

⁴ Nello studio GO29781, tocilizumab è stato somministrato per via endovenosa alla dose di 8 mg/kg (non superare 800 mg per infusione), come necessario per la gestione della CRS

⁵ In assenza di miglioramento clinico dei segni e sintomi della CRS dopo la prima dose, è possibile somministrare una seconda dose pari a 8 mg/kg di tocilizumab per via endovenosa ad almeno 8 ore di distanza (massimo 2 dosi per evento di CRS). Nell'ambito di ogni periodo di 6 settimane di trattamento con Lunsumio somministrato tramite iniezione sottocutanea, la quantità totale delle dosi di tocilizumab non deve essere superiore a 3 dosi

⁶ Per ossigenoterapia a bassi flussi si intende una somministrazione dell'ossigeno < 6 L/minuto.

⁷ Per maggiori informazioni fare riferimento alla Tabella 1

⁸ Per ossigenoterapia ad alti flussi si intende una somministrazione dell'ossigeno ≥ 6 L/minuto.

⁹ Riegler L. *et al.* (2019)

Classificazione per grado e gestione della sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS)

L'ICANS deve essere identificata in base alla manifestazione clinica (vedere paragrafo 4.4). Escludere altre cause di sintomi neurologici. In caso di sospetta ICANS, la gestione del paziente deve avvenire secondo le raccomandazioni riportate nella Tabella 5.

Tabella 5 Sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS)

Grado ^a	Azioni
Grado 1 ICE ^b 7-9 o riduzione del livello di coscienza ma si risveglia spontaneamente	Sospendere l'iniezione sottocutanea di Lunsumio e monitorare i sintomi di tossicità neurologica fino alla risoluzione dell'ICANS ^{c,d} . Somministrare una terapia di supporto e prendere in considerazione un consulto e una valutazione neurologici. Prendere in considerazione una singola dose di desametasone da 10 mg, se non è in corso il trattamento con altri corticosteroidi. Prendere in considerazione medicinali anticonvulsivanti non sedativi (es. levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive.
Grado 2 ICE ^b 3-6 o riduzione del livello di coscienza ma si risveglia chiamandolo a voce	Sospendere l'iniezione sottocutanea di Lunsumio e monitorare i sintomi di tossicità neurologica fino alla risoluzione dell'ICANS ^{c,d} . Somministrare una terapia di supporto e prendere in considerazione un consulto e una valutazione neurologici.

Grado ^a	Azioni
	Trattare con 10 mg di desametasone per via endovenosa ogni 6 ore, se non è in corso il trattamento con altri corticosteroidi, fino al miglioramento al Grado 1, quindi ridurre gradualmente la dose. Prendere in considerazione medicinali anticonvulsivanti non sedativi (es. levetiracetam) per la profilassi delle crisi convulsive.
Grado 3 ICE^b 0-2 o riduzione del livello di coscienza ma si risveglia allo stimolo tattile o qualsiasi crisi convulsiva clinica che si risolve rapidamente o edema focale/locale all'<i>imaging</i> cerebrale	Sospendere l'iniezione sottocutanea di Lunsumio e monitorare i sintomi di tossicità neurologica fino alla risoluzione dell'ICANS^{d,e}. Somministrare una terapia di supporto, che può includere la terapia intensiva, e prendere in considerazione un consulto e una valutazione neurologici. Trattare con 10 mg di desametasone per via endovenosa ogni 6 ore, se non è in corso il trattamento con altri corticosteroidi, fino al miglioramento al Grado 1, quindi ridurre gradualmente la dose. Prendere in considerazione un farmaco anticonvulsivante non sedativo per la profilassi delle crisi convulsive fino alla risoluzione dell'ICANS. Usare il farmaco anticonvulsivante per la gestione delle crisi convulsive secondo necessità. In caso di ICANS ricorrente di Grado 3, prendere in considerazione l'interruzione definitiva dell'iniezione sottocutanea di Lunsumio
Grado 4 ICE^b è 0 o il paziente non è risvegliabile o richiede stimoli tattili vigorosi o ripetitivi, o crisi convulsive prolungate potenzialmente letali (> 5 minuti) o crisi convulsive ripetitive senza ritorno ai valori basali o debolezza motoria focale profonda o edema cerebrale diffuso all'<i>imaging</i> cerebrale	Interrompere definitivamente l'iniezione sottocutanea di Lunsumio. Somministrare una terapia di supporto, che può includere la terapia intensiva, e prendere in considerazione un consulto e una valutazione neurologici. Trattare con 10 mg di desametasone per via endovenosa ogni 6 ore, se non è in corso il trattamento con altri corticosteroidi, fino al miglioramento al Grado 1, quindi ridurre gradualmente la dose. In alternativa, prendere in considerazione la somministrazione di 1 000 mg di metilprednisolone al giorno per via endovenosa per 3 giorni, fino al miglioramento dei sintomi, poi gestire come sopra. Prendere in considerazione un farmaco anticonvulsivante non sedativo per la profilassi delle crisi convulsive fino alla risoluzione dell'ICANS. Usare il farmaco anticonvulsivante per la gestione delle crisi convulsive secondo necessità.

^a Criteri di classificazione dell'*American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT).

^b Se il paziente è risvegliabile e in grado di eseguire la valutazione dell'encefalopatia associata a cellule effettrici immunitarie (ICE), valutare: Orientamento (orientato relativamente ad anno, mese, città, ospedale = 4 punti); Nome (nominare 3 oggetti, es., indicare l'orologio, la penna, il bottone = 3 punti); Seguire i comandi (es., "mostrami due dita" o "chiudi gli occhi e tira fuori la lingua" = 1 punto); Scrittura (capacità di scrivere una frase standard = 1 punto); e Attenzione (contare al contrario da 100 a 10 = 1 punto). Se il paziente non è risvegliabile e non è in grado di eseguire la valutazione ICE (ICANS di Grado 4) = 0 punti.

^c Prendere in considerazione la tipologia di tossicità neurologica prima di decidere di sospendere l'iniezione sottocutanea di Lunsumio.

^d Vedere *Dose ritardata o non somministrata* per le indicazioni su come riprendere l'iniezione sottocutanea di Lunsumio dopo un ritardo della dose.

^e Valutare il rapporto beneficio/rischio prima di riprendere l'iniezione sottocutanea di Lunsumio.

Popolazioni particolari

Pazienti anziani

Nei pazienti di età ≥ 65 anni non sono necessari aggiustamenti dell'iniezione sottocutanea di Lunsumio (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

L'iniezione sottocutanea di Lunsumio non è stata studiata in pazienti con compromissione renale severa. In base alla farmacocinetica, nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non sono ritenuti necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

L'iniezione sottocutanea di Lunsumio non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica. In base alla farmacocinetica, non sono ritenuti necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia dell'iniezione sottocutanea di Lunsumio nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite.

Modo di somministrazione

Le dosi da 5 mg e 45 mg devono essere somministrate esclusivamente mediante iniezione sottocutanea. L'iniezione deve essere somministrata per via sottocutanea nel tessuto dell'addome o della coscia, cambiando il sito di iniezione a ogni dose e mai in aree in cui la pelle presenta tatuaggi, nei o cicatrici o aree in cui la pelle è arrossata, livida, sensibile, indurita o non intatta.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

In pazienti trattati con l'iniezione sottocutanea di Lunsumio si è manifestata sindrome da rilascio di citochine (*Cytokine Release Syndrome*, CRS), ivi comprese reazioni potenzialmente letali (vedere paragrafo 4.8). I segni e sintomi hanno compreso ipertensione, ipotensione e ipossia. Gli eventi di CRS si sono verificati prevalentemente nel Ciclo 1 e si sono principalmente associati alle somministrazioni della dose del Giorno 1 e del Giorno 8. I segni e sintomi di CRS segnalati più frequentemente in $\geq 10\%$ dei pazienti trattati con l'iniezione sottocutanea di Lunsumio che hanno manifestato eventi di CRS di qualsiasi grado entro ASTCT 2019 (36 pazienti) sono stati ipertensione, ipotensione, ipossia, brividi, tachicardia e cefalea.

Ai pazienti deve essere somministrata la premedicazione con corticosteroidi, antipiretici e antistaminici almeno fino al Ciclo 1. I pazienti devono ricevere un'adeguata idratazione prima della somministrazione dell'iniezione sottocutanea di Lunsumio. I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'eventuale insorgenza di segni e sintomi di CRS. Ai pazienti deve essere raccomandato di

rivolgersi immediatamente al medico in caso di comparsa, in qualsiasi momento, di segni e sintomi di CRS. I medici devono istituire un trattamento con terapia di supporto, tocilizumab e/o corticosteroidi secondo quanto indicato (vedere paragrafo 4.2).

Infezioni gravi

In pazienti che hanno ricevuto l'iniezione sottocutanea di Lunsumio si sono manifestate infezioni gravi, quali infezione polmonare, COVID-19 e sepsi, alcune delle quali si sono rivelate potenzialmente letali o si sono concluse con un esito fatale (vedere paragrafo 4.8). Dopo la somministrazione dell'iniezione sottocutanea di Lunsumio sono stati osservati nei pazienti casi di neutropenia febbrile.

L'iniezione sottocutanea di Lunsumio non deve essere somministrata in presenza di infezioni attive. La somministrazione dell'iniezione sottocutanea di Lunsumio deve essere valutata con cautela nei pazienti con anamnesi di infezioni ricorrenti o croniche (ad es. virus di Epstein-Barr cronico attivo) che presentano condizioni sottostanti note per predisporre a infezioni o che sono stati sottoposti in precedenza a un trattamento immunosoppressivo significativo. A seconda del caso, devono essere somministrati ai pazienti, a scopo profilattico, farmaci antibatterici, antivirali e/o antimicotici. I pazienti devono essere monitorati, prima e dopo la somministrazione dell'iniezione sottocutanea di Lunsumio, per rilevare l'eventuale insorgenza di segni e sintomi di infezione, e devono essere trattati in maniera adeguata. In caso di neutropenia febbrile, i pazienti devono essere valutati per l'infezione e devono essere trattati con antibiotici, liquidi e altre terapie di supporto, secondo quanto previsto dalle linee guida locali.

Sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS)

In pazienti che hanno ricevuto l'iniezione sottocutanea di Lunsumio si è manifestata ICANS, comprese reazioni gravi e potenzialmente letali. L'insorgenza dell'ICANS può avvenire in modo concomitante alla CRS, in seguito alla risoluzione della CRS, o in assenza della CRS. Le manifestazioni dell'ICANS riportate negli studi clinici includevano stato confusionale, letargia, encefalopatia, riduzione del livello di coscienza, e compromissione della memoria. La maggior parte dei casi si è verificata durante il Ciclo 1.

I pazienti devono essere sottoposti al monitoraggio di segni e sintomi dell'ICANS dopo l'iniezione sottocutanea di Lunsumio. Ai pazienti deve essere consigliato di richiedere immediatamente l'assistenza medica qualora dovessero manifestarsi segni o sintomi in qualsiasi momento (vedere Scheda per il paziente in basso).

I pazienti devono essere avvisati di essere cauti mentre guidano, vanno in bicicletta o usano macchinari pesanti o potenzialmente pericolosi (o di evitare se sintomatici) (vedere paragrafo 4.7).

Ai primi segni o sintomi dell'ICANS, gestire in accordo alle linee guida sull'ICANS fornite nella Tabella 5. Il trattamento con l'iniezione sottocutanea di Lunsumio deve essere sospeso o interrotto definitivamente come raccomandato.

Linfoistocitosi emofagocitica

In pazienti trattati con Lunsumio sono stati riportati casi di linfoistocitosi emofagocitica (HLH), inclusi casi fatali. La HLH è una sindrome potenzialmente fatale caratterizzata da febbre, epatomegalia e citopenia. La HLH deve essere considerata quando la manifestazione della CRS è atipica o prolungata. I pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi clinici della HLH (vedere paragrafo 4.2). In caso di sospetta HLH, Lunsumio deve essere interrotto e deve essere iniziato il trattamento per la HLH.

Tumour flare

In pazienti che hanno ricevuto l'iniezione sottocutanea di Lunsumio è stato segnalato *tumour flare* (vedere paragrafo 4.8). Le manifestazioni includevano versamento della pleura di nuova insorgenza o

in peggioramento, dolore e gonfiore localizzati nelle sedi delle lesioni del linfoma e infiammazione tumorale. In linea con il meccanismo d'azione dell'iniezione sottocutanea di Lunsumio, il *tumour flare* è probabilmente dovuto all'afflusso di cellule T nelle sedi tumorali a seguito della somministrazione dell'iniezione sottocutanea di Lunsumio.

Sebbene non siano stati individuati specifici fattori di rischio per il fenomeno di *tumour flare*, l'effetto massa secondario a quest'ultimo determina la sussistenza di un rischio aumentato di compromissione e morbidità in pazienti con tumori voluminosi localizzati in prossimità delle vie respiratorie e/o di un organo vitale. I pazienti trattati con l'iniezione sottocutanea di Lunsumio devono essere monitorati e valutati per il *tumour flare* nei siti anatomici critici.

Sindrome da lisi tumorale (TLS)

In pazienti che hanno ricevuto l'iniezione sottocutanea di Lunsumio è stata segnalata sindrome da lisi tumorale (*Tumour Lysis Syndrome*, TLS) (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono ricevere un'adeguata idratazione prima della somministrazione dell'iniezione sottocutanea di Lunsumio. A seconda del caso, ai pazienti deve essere somministrata terapia profilattica anti-iperuricemica (ad es. allopurinolo, rasburicase). I pazienti, in particolare quelli con elevata carica tumorale o neoplasie a rapida proliferazione e con funzionalità renale ridotta, devono essere monitorati per rilevare l'eventuale insorgenza di segni e sintomi di TLS. I pazienti devono essere monitorati per i parametri ematochimici e le eventuali anomalie devono essere trattate tempestivamente.

Immunizzazione

La somministrazione di vaccini vivi e/o vivi attenuati non deve avvenire in concomitanza con l'iniezione sottocutanea di Lunsumio. Non sono stati condotti studi in pazienti sottoposti a recenti vaccinazioni con vaccini vivi.

Scheda per il paziente

Il medico prescrittore deve illustrare al paziente i rischi associati alla terapia con Lunsumio. Il paziente deve ricevere la scheda per il paziente e istruzioni sulla necessità di portarla sempre con sé. La scheda per il paziente descrive i segni e sintomi comuni della CRS e dell'ICANS, e include le indicazioni su quando il paziente deve richiedere immediatamente assistenza medica.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene polisorbato 20. Ogni flaconcino di Lunsumio 5 mg soluzione iniettabile contiene 0,3 mg di polisorbato 20 e ogni flaconcino di Lunsumio 45 mg soluzione iniettabile contiene 0,6 mg di polisorbato 20, equivalenti a 0,6 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Non è possibile escludere un effetto transitorio clinicamente rilevante sui substrati di CYP450 con indice terapeutico ristretto (ad es. warfarin, voriconazolo, ciclosporina, ecc.), poiché l'avvio del trattamento con l'iniezione sottocutanea di Lunsumio determina un aumento transitorio dei livelli di citochine che potrebbe causare l'inibizione degli enzimi del CYP450. All'avvio della terapia con l'iniezione sottocutanea di Lunsumio in pazienti che assumono substrati di CYP450 con indice terapeutico ristretto, deve essere valutata la necessità del monitoraggio terapeutico. La dose del medicinale concomitante deve essere aggiustata secondo necessità.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione

Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con l'iniezione sottocutanea di Lunsumio e per almeno 3 mesi dopo la somministrazione dell'ultima iniezione sottocutanea di Lunsumio.

Gravidanza

I dati relativi all'uso dell'iniezione sottocutanea di Lunsumio in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). L'iniezione sottocutanea di Lunsumio non è raccomandata durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano metodi contraccettivi.

Allattamento

Non è noto se mosunetuzumab/i metaboliti siano escreti nel latte materno umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con l'iniezione sottocutanea di Lunsumio.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità negli esseri umani. In studi di tossicità della durata di 26 settimane condotti su scimmie *cynomolgus* a esposizioni (AUC) simili a quelle di pazienti trattati con la dose raccomandata non è stata osservata alcuna compromissione degli organi riproduttivi maschili o femminili.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'iniezione sottocutanea di Lunsumio compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. A causa del potenziale sviluppo dell'ICANS, i pazienti che ricevono l'iniezione sottocutanea di Lunsumio sono a rischio di riduzione del livello di coscienza (vedere paragrafo 4.4). A causa del potenziale sviluppo dell'ICANS, i pazienti devono essere avvisati di essere cauti mentre guidano, vanno in bicicletta o usano macchinari pesanti o potenzialmente pericolosi (o di evitare se sintomatici).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse descritte nel presente paragrafo sono state individuate nell'ambito dello studio clinico registrativo GO29781 in pazienti trattati alla dose endovenosa raccomandata (n=218) e alla dose sottocutanea raccomandata (n=139). I pazienti presentavano linfoma follicolare (51,8%), linfoma diffuso a grandi cellule B (26,9%), linfoma follicolare trasformato (9,8%), linfoma a cellule mantellari (7,3%), trasformazione di Richter (3,9%) e altre istologie (0,3%). Il numero mediano di cicli ricevuti di Lunsumio per via sottocutanea è stato pari a 8 (*range* 1-17), il 47,5% dei pazienti ha ricevuto 8 cicli e il 16,6% più di 8 cicli, fino a un massimo di 17 cicli.

La popolazione di sicurezza (n=357) era formata dai pazienti che hanno ricevuto la dose endovenosa (n=218) e la dose sottocutanea (n=139) raccomandate. In questa popolazione di sicurezza aggregata, le reazioni avverse osservate con maggiore frequenza ($\geq 20\%$) nei pazienti trattati con mosunetuzumab sottocutaneo sono state sindrome da rilascio di citochine, neutropenia, eruzione cutanea, infezione delle vie respiratorie superiori e reazioni nel sito di iniezione. Le reazioni avverse gravi osservate con maggiore frequenza ($\geq 2\%$) hanno compreso sindrome da rilascio di citochine (CRS) (17% in base al sistema di classificazione ASTCT), piressia (3%), sepsi (3%), infezione delle vie respiratorie superiori (3%) e infezione polmonare (5%). Il 5,8% (21/357) dei pazienti ha interrotto definitivamente

l'assunzione di Lunsumio a causa di una reazione avversa. Nei pazienti che hanno ricevuto la dose sottocutanea raccomandata (n=139), le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione del trattamento in più di un paziente sono state COVID-19 1,4% (2/139) e polmonite da COVID-19 3,6% (5/139).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse di seguito elencate sono presentate in base alla classificazione per sistemi ed organi (SOC) e alle categorie di frequenza secondo MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite in funzione della seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 6 Reazioni avverse verificatesi in pazienti trattati con Lunsumio

Classificazione per sistemi e organi / termine preferito o reazione avversa	Tutti i gradi¹⁹	Grado 3-4
Infezioni ed infestazioni		
Infezione delle vie respiratorie superiori ¹	Molto comune	Comune
Infezione delle vie urinarie ²	Comune	Comune
Infezione polmonare ³	Comune	Comune
Infezione delle vie respiratorie inferiori ⁴	Comune	Non comune
Sepsi ⁵	Comune	Comune
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi)		
Tumour flare ⁶	Comune	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Neutropenia ⁷	Molto comune	Molto comune
Anemia	Molto comune	Comune
Trombocitopenia ⁸	Molto comune	Comune
Neutropenia febbrile	Comune	Comune
Disturbi del sistema immunitario		
Sindrome da rilascio di citochine ⁹	Molto comune	Comune
Linfoistocitosi emofagocitica ^{10,17}	Non comune	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Ipofosfatemia ¹¹	Molto comune	Molto comune
Ipokaliemia ¹²	Molto comune	Comune
Ipomagnesiemia ¹³	Comune	Molto raro
Sindrome da lisi tumorale	Non comune	Non comune
Patologie del sistema nervoso		
Cefalea ¹⁴	Molto comune	Non comune
Capogiro ¹⁵	Comune	Molto raro
Sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie ^{16,17}	Comune	Molto raro
Patologie gastrointestinali		
Diarrea	Molto comune	Non comune
Nausea	Molto comune	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Eruzione cutanea ¹⁸	Molto comune	Comune
Prurito	Molto comune	Molto raro
Cute secca	Molto comune	Molto raro
Esfoliazione cutanea	Comune	Molto raro
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Piressia	Molto comune	Comune
Brividi	Molto comune	Non comune
Reazioni nel sito di iniezione	Molto comune	Molto raro

Classificazione per sistemi e organi / termine preferito o reazione avversa	Tutti i gradi ¹⁹	Grado 3-4
Esami diagnostici		
Alanina aminotransferasi aumentata	Comune	Comune
Aspartato aminotransferasi aumentata	Comune	Comune

¹ Il termine “infezione delle vie respiratorie superiori” comprende infezione delle vie respiratorie superiori, infezione virale delle vie respiratorie superiori, nasofaringite, sinusite, infezione da Rinovirus, sinusite batterica, sinusite virale, infezione delle vie respiratorie, COVID-19 e infezione virale delle vie respiratorie.

² Il termine “infezione delle vie urinarie” (IVU) comprende infezione delle vie urinarie, infezione delle vie urinarie da Escherichia, pielonefrite acuta.

³ Il termine “infezione polmonare” comprende infezione polmonare e polmonite da COVID-19.

⁴ Il termine “infezione delle vie respiratorie inferiori” comprende infezione delle vie respiratorie inferiori e bronchite.

⁵ Il termine “sepsi” comprende sepsi, shock settico, batteriemia, sepsi da Candida.

⁶ Il termine “tumour flare” comprende tumour flare, versamento della pleura, infiammazione tumorale e dolore al fianco.

⁷ Il termine “neutropenia” comprende neutropenia e conta dei neutrofili diminuita.

⁸ Il termine “trombocitopenia” comprende trombocitopenia e conta delle piastrine diminuita.

⁹ Secondo la classificazione dell’*American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT).

¹⁰ Il termine “linfocitopenia emofagocitica” (HLH) comprende la HLH.

¹¹ Il termine “ipofosfatemia” comprende ipofosfatemia e fosforo ematico diminuito.

¹² Il termine “ipokaliemia” comprende ipokaliemia e potassio ematico diminuito.

¹³ Il termine “ipomagnesiemia” comprende ipomagnesiemia e magnesio ematico diminuito.

¹⁴ Il termine “cefalea” comprende cefalea, emicrania e fastidio al capo.

¹⁵ Il termine “capogiro” comprende capogiro e vertigine.

¹⁶ Coerente con il concetto clinico di ICANS in accordo all’*American Society for Transplantation and Cellular Therapy* e include stato confusionale, ICANS, letargia, encefalopatia, riduzione del livello di coscienza, e compromissione della memoria.

¹⁷ Il calcolo della frequenza è basato su studi clinici addizionali.

¹⁸ Il termine “eruzione cutanea” comprende eruzione cutanea, esantema eritematoso, eruzione esfoliativa, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea pruriginosa, esantema pustoloso, eritema, eritema palmare, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite da contatto, eritrodisestesia palmo-plantare ed eruzione cutanea morbiliforme.

¹⁹ EA di grado 5 si sono verificati solo per i termini di ADR HLH, infezione polmonare, sepsi e IVRS (ossia COVID-19) con l’iniezione sottocutanea di mosunetuzumab (1 ciascuno) e per i termini di ADR infezione polmonare e sepsi con l’infusione endovenosa di mosunetuzumab (1 ciascuno).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

Il 26% (36/139) dei pazienti che hanno ricevuto l’iniezione sottocutanea di Lunsumio ha manifestato sindrome da rilascio di citochine (*Cytokine release syndrome*, CRS; sistema di classificazione ASTCT) di qualsiasi grado, il 7,2% CRS di Grado 2 e, l’1,4% CRS di Grado 3.

La CRS di qualsiasi grado ha riguardato il 15,8% dei pazienti dopo la somministrazione della dose del Giorno 1 del Ciclo 1, l’11,7% dopo la somministrazione della dose del Giorno 8 del Ciclo 1, il 2,2% dopo la somministrazione della dose del Giorno 15 del Ciclo 1, lo 0,8% dopo la somministrazione del Ciclo 2 e lo 0% nei Cicli 3 e successivi. Il tempo mediano all’insorgenza della CRS dall’inizio della somministrazione è risultato pari a 17,62 ore (*range*: 7,2-33,4 ore) il Giorno 1 del Ciclo 1, pari a 51,5 ore (*range*: 30,3-112,5 ore) il Giorno 8 del Ciclo 1, pari a 46,7 ore (*range*: 23,2-61,5 ore) il Giorno 15 del Ciclo 1 e pari a 34,85 ore (*range*: 34,8-34,8 ore) il Giorno 1 del Ciclo 2. La CRS si è risolta in tutti i pazienti e la durata mediana dei relativi eventi si è attestata a 2 giorni (*range*: 1-15 giorni).

Tra i 36 pazienti che hanno sviluppato CRS, i segni e sintomi più frequentemente manifestati hanno compreso piressia (97,2%), ipotensione (22%), ipossia (19,4%), brividi (13,9%), cefalea (11,1%) e tachicardia (11,1%).

Tocilizumab e/o corticosteroidi sono stati utilizzati per trattare un evento di CRS nel 12% dei pazienti: il 5,7% ha ricevuto tocilizumab in monoterapia, il 4,3% monoterapia corticosteroidea e l'1,4% entrambi i farmaci (tocilizumab più corticosteroide). Ai pazienti con CRS di Grado 3 sono stati somministrati tocilizumab, corticosteroidi, vasopressori e/o somministrazione supplementare di ossigeno.

La CRS ha comportato ricoveri ospedalieri per l'11,5% dei pazienti, con una durata mediana della degenza per eventi gravi di CRS pari a 4,0 giorni (*range*: 1-34 giorni).

Neutropenia

Nei pazienti trattati con Lunsumio somministrato mediante infusione endovenosa o iniezione sottocutanea, la neutropenia di qualsiasi grado ha riguardato il 26,1% (93/357) dei pazienti, di cui il 22,7% con eventi di Grado 3-4. Il tempo mediano all'insorgenza della prima neutropenia/conta dei neutrofili diminuita è risultato pari a 50 giorni (*range*: 1-280 giorni), con una durata mediana di 8 giorni (*range*: 1-487 giorni). Il 68% (63/93) dei 93 pazienti che hanno manifestato eventi di neutropenia/conta dei neutrofili diminuita è stato sottoposto a terapia con G-CSF per il trattamento degli eventi.

Infezioni gravi

Nei pazienti trattati con Lunsumio somministrato mediante infusione endovenosa o iniezione sottocutanea, lo sviluppo di infezioni gravi di qualsiasi grado ha riguardato il 17% (60/357) dei pazienti. Cinque (1,4%) pazienti hanno manifestato infezioni gravi in concomitanza con neutropenia di Grado 3-4. Il tempo mediano all'insorgenza della prima infezione grave è stato pari a 92 giorni (*range*: 1-408 giorni), con una durata mediana di 15,5 giorni (*range*: 2-174 giorni). Nel 2,5% (9/357) dei pazienti si sono verificati eventi di Grado 5, che hanno compreso polmonite da COVID-19, COVID-19, infezione polmonare, shock settico e sepsi.

Sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie

Su una popolazione di sperimentazione clinica più ampia, la sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS) si è verificata nel 2,1% dei pazienti (20/949), 19 pazienti hanno avuto eventi di Grado 1-2 e 1 paziente ha avuto un evento di Grado 3. La maggior parte degli eventi si è verificata durante il primo ciclo di trattamento. La maggioranza dei casi si è risolta. Il tempo mediano all'insorgenza dalla dose iniziale è stata di 17 giorni (*range*: da 1 a 48 giorni). La durata mediana è stata di 3 giorni (*range*: 1-20 giorni). Il punteggio dell'encefalopatia associata alle cellule effettrici immunitarie (ICE) non è stato eseguito sistematicamente nella popolazione dello studio di riferimento.

Tumour flare

Nei pazienti trattati con Lunsumio somministrato mediante infusione endovenosa o iniezione sottocutanea, il *tumour flare* (versamento della pleura e infiammazione di tumore compresi) ha riguardato il 3,1% (11/357) dei pazienti, di cui l'1,4% con eventi di grado 2 e l'1,4% con eventi di grado 3. Il tempo mediano all'insorgenza è risultato pari a 13 giorni (*range*: 2-84 giorni), mentre la durata mediana si è attestata a 36 giorni (*range*: 15-105 giorni).

Sindrome da lisi tumorale (TLS)

Nei pazienti trattati con Lunsumio somministrato mediante infusione endovenosa o iniezione sottocutanea, la sindrome da lisi tumorale (*Tumour Lysis Syndrome*, TLS) ha riguardato lo 0,6% (2/357) dei pazienti, verificandosi in concomitanza con CRS. Un paziente che ha manifestato TLS di

Grado 4 era affetto da linfoma follicolare in fase leucemica. L'insorgenza della TLS è stata riscontrata nei giorni 2 e 24, con conseguente risoluzione entro rispettivamente 3 e 6 giorni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere sottoposti a un attento monitoraggio per rilevare l'eventuale comparsa di segni e sintomi di reazioni avverse, e deve essere istituito il trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici; Altri anticorpi monoclonali e coniugati anticorpo-farmaco, codice ATC: L01FX25

Meccanismo d'azione

Mosunetuzumab è un anticorpo bispecifico che recluta le cellule T ed è diretto contro il CD20 ed il CD3, avendo come obiettivo le cellule B che esprimono CD20. Ha un'attività di agonista condizionato; la distruzione delle cellule B bersaglio viene osservata soltanto in presenza del legame simultaneo ai recettori CD20 e CD3 posti rispettivamente sulla superficie delle cellule B e T. Il coinvolgimento di entrambe le regioni di mosunetuzumab determina la formazione di una sinapsi immunologica tra una cellula B bersaglio e una cellula T citotossica, con conseguente attivazione della cellula T. Il successivo rilascio diretto di perforina e granzimi da parte della cellula T attivata attraverso la sinapsi immunologica induce la lisi, e conseguente morte, della cellula B.

L'iniezione sottocutanea di Lunsumio ha causato deplezione delle cellule B (definita come conta delle cellule B $CD19 < 5$ cellule/uL) dopo il ciclo iniziale di somministrazione (entro il Giorno 1 del Ciclo 2), sia per via endovenosa che sottocutanea, nella maggior parte dei pazienti (rispettivamente nel 95,2% e nel 94,1%), e la deplezione è stata mantenuta per tutta la durata del trattamento.

Efficacia e sicurezza clinica

Linfoma non-Hodgkin a cellule B recidivante o refrattario

È stato condotto uno studio multi-coorte, multicentrico, in aperto, (GO29781) per valutare Lunsumio S.C. in pazienti affetti da linfoma non Hodgkin (LNH) a cellule B recidivante o refrattario. Nella coorte S.C. con linfoma follicolare (LF; n=94), i pazienti con LF recidivante o refrattario (Grado 1-3A) dovevano essere stati sottoposti ad almeno due precedenti terapie sistemiche, tra cui un anticorpo monoclonale anti-CD20 e un agente alchilante.

Lo studio ha escluso i pazienti con malattia autoimmune attiva, infezioni attive (cioè EBV attivo cronico, nonché epatite C, epatite B o HIV acute o croniche), leucoencefalopatia multifocale progressiva, linfoma a carico del SNC di cui si ha positività anamnesticca, positività anamnesticca per sindrome di attivazione macrofagica/linfocitocitosi emofagocitica, precedente trapianto allogenico di cellule staminali o precedente trapianto d'organo.

I pazienti hanno ricevuto Lunsumio per via sottocutanea in cicli di 21 giorni, come segue:

- Giorno 1 del Ciclo 1: 5 mg
- Giorno 8 del Ciclo 1: 45 mg
- Giorno 15 del Ciclo 1: 45 mg
- Giorno 1 del Ciclo 2 e successivi: 45 mg

Il numero mediano di cicli è risultato pari a 8: il 63% dei pazienti ha ricevuto 8 cicli e il 14,9% più di 8 cicli, fino a un massimo di 17 cicli.

L'età mediana era di 65 anni (*range* 35-84 anni), con il 50% dei pazienti di età > 65 anni e il 12,8% dei pazienti di età $\geq$ 75 anni. Il 56% dei pazienti era di sesso maschile, l'85% erano bianchi, l'11% asiatici e il 2% neri. Il 100% dei pazienti aveva un *performance status* secondo ECOG pari a 0 o 1 e il 25% presentava malattia *bulky* (almeno una lesione > 6 cm). Il numero mediano di terapie precedenti era 3 (*range*: 2-9), con il 47% dei pazienti sottoposti a 2 terapie precedenti, il 19% a 3 terapie precedenti e il 34% a più di 3 terapie precedenti.

Tutti i pazienti erano stati sottoposti a terapie precedenti con anticorpo anti-CD20 e agente alchilante. Il 20% dei pazienti aveva ricevuto trapianto autologo di cellule staminali, il 12% inibitori di PI3K, il 16% una terapia precedente con rituximab più lenalidomide e il 4% terapie CAR-T. Il 67% dei pazienti era refrattario alla precedente terapia con anticorpi monoclonali anti-CD20, mentre il 46% era refrattario alla terapia con anticorpi monoclonali anti-CD20 e agente alchilante. Il 63% dei pazienti era refrattario all'ultima terapia precedente e il 44% mostrava progressione della malattia nei 24 mesi successivi alla prima terapia sistemica.

L'obiettivo primario in questa coorte era dimostrare la non inferiorità farmacocinetica (PKNI) dell'iniezione sottocutanea di Lunsumio rispetto all'infusione endovenosa di Lunsumio sulla base degli endpoint di esposizione, ovvero $AUC_{0-84 \text{ giorni}}$ e $C_{\text{trough(Ciclo 3)}}$. I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 7.

Tabella 7 Riassunto dei risultati di efficacia nei pazienti con LF recidivante/refrattario

Parametro di efficacia	Iniezione sottocutanea di Lunsumio N=94
Tempo mediano di osservazione: 20,7 mesi (<i>range</i> 1-34 mesi)	
Risposta completa (CR), n (%) (IC al 95%)	55 (58,5) (47,9; 68,6)
Tasso di risposta obiettiva (ORR), n (%) (IC al 95%) Risposta parziale (PR), n (%) (IC al 95%)	70 (74,5) (64,4; 82,9) 15 (16,0) (9,2; 25,0)
Durata della risposta (DOR)¹ Pazienti con evento, n (%) Mediana, mesi (IC al 95%) Proporzione libera da eventi da stima di K-M 12 mesi (IC al 95%) 18 mesi (IC al 95%)	N=70 26 (37,1) 22,4 (16,8; 22,8) 69,9 (58,5; 81,4) 59,6 (45,8; 73,3)
Durata della risposta completa (DOCR)² Pazienti con evento, n (%) Mediana, mesi (IC al 95%) Proporzione libera da eventi da stima di K-M, 12 mesi (IC al 95%) 18 mesi (IC al 95%)	N=55 19 (34,5) 20,8 (18,8; NR) 72,4 (59,9; 84,8) 65,6 (51,0; 80,2)

IC = intervallo di confidenza; K-M = Kaplan-Meier; NR = non raggiunto.

Cut-off dei dati clinici: 1° febbraio 2024.

¹ DOR intesa come il tempo intercorso tra l'occorrenza iniziale di una PR o CR documentata fino alla manifestazione di un evento da parte del paziente (progressione della malattia documentata o decesso per qualsiasi causa, a seconda della circostanza che si verifica per prima).

² DOCR intesa come il tempo intercorso tra l'occorrenza iniziale di una CR documentata fino alla manifestazione di un evento da parte del paziente (progressione della malattia documentata o decesso per qualsiasi causa, a seconda della circostanza che si verifica per prima).

Il *follow-up* mediano per la DOR è stato di 16,0 mesi. Ulteriori risultati esplorativi di efficacia includevano il tempo mediano alla prima risposta (2,8 mesi, *range*: 1-16) e il tempo mediano alla prima risposta completa (2,9 mesi, *range*: 1-14).

Immunogenicità

L'immunogenicità di mosunetuzumab è stata valutata utilizzando un saggio immuno-assorbente legato a un enzima (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA). Dei 216 pazienti valutabili per ADA trattati con Lunsumio in monoterapia sottocutanea nei gruppi D e F nell'ambito dello studio GO27981, nessuno è risultato positivo agli anticorpi anti-mosunetuzumab. Non è stato possibile valutare la rilevanza clinica degli anticorpi diretti contro mosunetuzumab sulla base dei dati disponibili.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Lunsumio in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento delle neoplasie a cellule B mature (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Approvazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura “subordinata a condizioni”. Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L’Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il regime posologico della monoterapia di Lunsumio somministrata per via sottocutanea pari a 5/45/45 mg è risultato non inferiore dal punto di vista farmacocinetico rispetto al regime posologico della monoterapia di Lunsumio mediante infusione endovenosa pari a 1/2/60/30 mg nei pazienti con linfoma follicolare recidivante o refrattario sottoposti a ≥ 2 terapie precedenti. Il rapporto della media geometrica delle somministrazioni endovenosa e sottocutanea (IC al 90%) è risultato pari a 1,39 (1,20-1,61) per la $C_{\text{troughCYC3_OBS}}$ e pari a 1,06 (0,92-1,21) per l’ AUC_{0-84} .

Analogamente all’infusione endovenosa di Lunsumio, l’esposizione farmacocinetica dell’iniezione sottocutanea di Lunsumio è aumentata in maniera pressoché proporzionale alla dose negli intervalli posologici studiati. Rispetto alla via endovenosa, la via sottocutanea ha mantenuto un’elevata biodisponibilità relativa e ha avuto un assorbimento più lento che ha determinato una C_{max} inferiore e a un T_{max} ritardato.

Dopo il primo ciclo (ossia 21 giorni) di trattamento con mosunetuzumab, la concentrazione sierica raggiunge la C_{max} prima dell’inizio del Giorno 1 del Ciclo 2 del regime posologico sottocutaneo di mosunetuzumab, con una concentrazione massima media di 3,81 $\mu\text{g/mL}$ e un CV percentuale del 53,9%. Le esposizioni farmacocinetiche sono riassunte nella Tabella 8.

Tabella 8 Parametri di esposizione dell’iniezione sottocutanea di mosunetuzumab

	AUC prevista dal modello (giorno·$\mu\text{g/mL}$)¹	C_{max} prevista dal modello ($\mu\text{g/mL}$)¹	C_{trough} prevista dal modello ($\mu\text{g/mL}$)¹
Ciclo 1 (0-21 giorni)	36,7 (57,0)	3,81 (53,9)	3,45 (54,1)
Ciclo 2 (21-42 giorni)	82,3 (50,9)	5,16 (50,3)	2,52 (55,7)
Stato stazionario ²	72,8 (34,5)	4,40 (36,7)	2,41 (34,2)

¹ I valori sono la media geometrica con un CV percentuale geometrico.

² I valori allo stato stazionario sono approssimativi al Ciclo 4 (63-84 giorni).

Assorbimento

Lunsumio è somministrato per via sottocutanea. Il T_{max} è stato raggiunto circa dopo 4-7 giorni. La biodisponibilità relativa (F) del regime mediante iniezione sottocutanea rispetto al regime mediante infusione endovenosa allo stato stazionario è stata di 0,898 (IC al 95%: 0,828-0,975).

Distribuzione

La stima di popolazione relativa al volume centrale di distribuzione per mosunetuzumab in forma di infusione endovenosa e iniezione sottocutanea di Lunsumio si è attestata a 5,49 L. Poiché mosunetuzumab è un anticorpo non sono stati condotti studi sul legame proteico.

Biotrasformazione

Il metabolismo di mosunetuzumab non è stato studiato direttamente. Come le proteine terapeutiche, mosunetuzumab dovrebbe essere degradato in piccoli peptidi e aminoacidi attraverso le vie cataboliche.

Eliminazione

In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione, quando mosunetuzumab è somministrato per via endovenosa la CL_{ss} media e la *clearance* basale ($CL_{baseline}$) sono state rispettivamente stimate in 1,08 L/die e 0,584 L/die. L'emivita di eliminazione terminale per la somministrazione sottocutanea è stata stimata in 16,8 giorni allo stato stazionario, usando un modello farmacocinetico di popolazione.

Pazienti anziani

L'analisi farmacocinetica su una popolazione di pazienti di età compresa tra 18 e 88 anni (n=228) ha mostrato che l'età non influisce sulla farmacocinetica di mosunetuzumab. Non è stato osservato alcun effetto correlato all'età sull'assorbimento sottocutaneo di mosunetuzumab nei pazienti di questa fascia d'età.

Peso corporeo

Come per altre proteine terapeutiche, il peso corporeo è risultato correlato positivamente alla *clearance* e al volume di distribuzione stimati di mosunetuzumab. Un'analisi del rapporto esposizione-risposta e i margini di esposizione clinica, considerando le esposizioni in pazienti di peso "basso" (<50 kg) o "alto" (≥ 112 kg), hanno tuttavia indicato che non sono necessari aggiustamenti della dose in base al peso corporeo del paziente.

Sesso

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha mostrato che la *clearance* di mosunetuzumab allo stato stazionario risulta marginalmente inferiore nelle donne (~13%) rispetto agli uomini. L'analisi del rapporto esposizione-risposta ha indicato che non sono necessari aggiustamenti della dose in base al sesso.

Etnia

L'etnia (asiatica *versus* non asiatica) non è stata identificata come una covariata che influisce sulla farmacocinetica di mosunetuzumab.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi dedicati per stabilire l'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di mosunetuzumab. Si prevede che l'eliminazione renale in forma intatta di mosunetuzumab, un anticorpo monoclonale IgG, sia bassa e di importanza trascurabile.

L'analisi farmacocinetica di popolazione della somministrazione sottocutanea di mosunetuzumab ha mostrato che la *clearance* della creatinina (CrCl) non influisce sulla farmacocinetica di mosunetuzumab. La farmacocinetica di mosunetuzumab osservata nei pazienti con compromissione renale lieve (CrCl 60-89 mL/min, n=92) o moderata (CrCl 30-59 mL/min, n=41) è risultata simile a quella riscontrata nei pazienti con funzionalità renale nella norma (CrCl ≥ 90 mL/min, n=88). I dati di farmacocinetica in pazienti con compromissione renale severa (CrCl 15-29 mL/min) sono limitati (n=1), pertanto non è possibile fornire raccomandazioni sulla dose. L'iniezione sottocutanea di Lunsumio non è stata studiata in pazienti con malattia renale in stadio terminale e/o sottoposti a dialisi.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi specifici per stabilire l'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di mosunetuzumab. L'eliminazione delle IgG avviene principalmente mediante catabolismo intracellulare e la compromissione epatica non dovrebbe influire sulla *clearance* di mosunetuzumab.

L'analisi farmacocinetica di popolazione di mosunetuzumab ha mostrato che la compromissione epatica non influisce sulla farmacocinetica di mosunetuzumab. La farmacocinetica di mosunetuzumab osservata nei pazienti con lieve compromissione epatica (valori di bilirubina totale da > ULN a 1 volta l'ULN o AST > ULN, n=35) è risultata simile a quella riscontrata nei pazienti con funzionalità epatica nella norma (n=191). Il numero di pazienti con compromissione epatica moderata (valori di bilirubina totale > 1,5-3 volte l'ULN, qualsiasi valore di AST, n=1) o severa (valori di bilirubina totale > 3-10 volte l'ULN, qualsiasi valore di AST, n=2) è limitato.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi volti a valutare la farmacocinetica di mosunetuzumab nella popolazione pediatrica (età < 18 anni).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità sistemica

I principali risultati non clinici identificati con mosunetuzumab in studi di tossicità a dose singola o dosi ripetute, della durata massima di 26 settimane, hanno compreso CRS transitoria post-dose prevalentemente circoscritta alla prima dose, infiltrati vascolari/perivascolari di cellule infiammatorie principalmente a livello del SNC e raramente nei tessuti di altri organi, che sono stati probabilmente secondari a CRS e attivazione delle cellule immunitarie, e un aumento della suscettibilità alle infezioni dopo somministrazione cronica a causa della deplezione prolungata delle cellule B.

Tutti i risultati sono stati considerati effetti farmacologicamente mediati e reversibili. Negli studi condotti è stata riscontrata una sola incidenza di convulsioni in un animale ad esposizioni di C_{max} e AUC (calcolate in media su 7 giorni) rispettivamente 3,3 e 1,8 volte superiori a quelle osservate nei pazienti trattati con Lunsumio alla dose e al regime raccomandati nello studio GO29781.

Compromissione della fertilità

Uno studio di tossicità cronica condotto per 26 settimane su scimmie *cynomolgus* sessualmente mature trattate mediante infusione endovenosa ha incluso una valutazione degli organi riproduttivi maschili e femminili. Mosunetuzumab non ha indotto alcun effetto sugli organi riproduttivi maschili o femminili ad esposizioni (AUC) simili a quelle dei pazienti trattati con la dose raccomandata.

Tossicità per la riproduzione

Non sono stati condotti studi di tossicità dello sviluppo sull'uso di mosunetuzumab negli animali. In base al basso trasferimento placentare degli anticorpi durante il primo trimestre, al meccanismo d'azione di mosunetuzumab e ai dati disponibili su questo medicinale, nonché ai dati riguardanti la classe di anticorpi anti-CD20, sussiste un basso rischio di teratogenicità. Gli studi condotti con mosunetuzumab su animali non gravidi hanno dimostrato che la deplezione prolungata delle cellule B può determinare un aumento del rischio di infezione opportunistica, possibile causa di perdita fetale. Anche la CRS transitoria correlata alla somministrazione di Lunsumio potrebbe comportare effetti dannosi per la gravidanza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
L-metionina
Acido acetico (per l'aggiustamento del pH)
Saccarosio
Polisorbato 20 (E 432)
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non sono state osservate incompatibilità tra la formulazione sottocutanea di Lunsumio e il materiale delle siringhe in polipropilene o policarbonato o tra gli aghi di trasferimento e per iniezione in acciaio inossidabile e i tappi con cono Luer in polietilene.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro

3 anni

Siringa preparata

Una volta trasferito dal flaconcino alla siringa, la soluzione iniettabile di Lunsumio deve essere iniettata immediatamente perché il medicinale non contiene conservanti antimicrobici. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la preparazione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Se la soluzione iniettabile di Lunsumio viene trasferita dal flaconcino alla siringa in condizioni asettiche controllate e convalidate, il medicinale nella siringa con cappuccio può essere conservato per un massimo di 28 giorni in frigorifero a una temperatura di 2 °C - 8 °C protetto dalla luce e/o di 24 ore a una temperatura di 9 °C - 30 °C alla luce ambientale.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nel confezionamento esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

5 mg soluzione iniettabile

Flaconcino in vetro di tipo I con tappo in gomma laminato con fluororesina e ghiera in alluminio con capsula a strappo in plastica di colore marrone, contenente 5 mg di soluzione iniettabile.

Confezione da un flaconcino.

45 mg soluzione iniettabile

Flaconcino in vetro di tipo I con tappo in gomma laminato con fluororesina e ghiera in alluminio con capsula a strappo in plastica di colore lavanda, contenente 45 mg di soluzione iniettabile.

Confezione da un flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni generali

Per prevenire errori terapeutici, controllare le etichette dei flaconcini per assicurarsi che il farmaco che si sta preparando e somministrando sia Lunsumio per iniezione sottocutanea e non Lunsumio per infusione endovenosa.

Lunsumio è privo di conservanti ed è esclusivamente monodose. Durante la manipolazione di questo medicinale devono essere osservate adeguate tecniche asettiche. Non agitare.

L'iniezione sottocutanea di Lunsumio deve essere ispezionata visivamente prima della somministrazione per escludere la presenza di particelle o alterazione del colore. In caso di particelle visibili, il flaconcino deve essere eliminato.

Ogni flaconcino di Lunsumio è pronto all'uso per una iniezione sottocutanea e non deve essere diluito. La soluzione per iniezione sottocutanea di Lunsumio deve essere prelevata con un ago di trasferimento adeguato (si raccomanda un ago da 18G-21G). L'ago di trasferimento deve essere rimosso e deve essere inserito un ago per iniezione adeguato (si raccomanda un ago da 25G-30G). Deve essere utilizzata la siringa più piccola in grado di erogare con precisione il volume di iniezione.

Applicare sulla siringa l'etichetta adesiva rimovibile contenuta nel foglio illustrativo.

Smaltimento

Il rilascio di medicinali nell'ambiente deve essere minimizzato. I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici.

Le indicazioni che seguono devono essere rigorosamente osservate per l'utilizzo e lo smaltimento di siringhe e altri oggetti affilati:

- aghi e siringhe non devono mai essere riutilizzati
- riporre tutti gli aghi e le siringhe utilizzati in un contenitore per oggetti affilati (contenitore di smaltimento a prova di puntura).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1649/003
EU/1/22/1649/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 3 giugno 2022

Data del rinnovo più recente: 14 aprile 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Genentech, Inc.
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080
Stati Uniti d'America

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato membro in cui è commercializzato Lunsumio, tutti i pazienti/*caregiver* che si prevede utilizzino Lunsumio abbiano accesso/ricevano la scheda per il paziente che riporterà informazioni e spiegazioni sui rischi della sindrome da rilascio di citochine (CRS) e della sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS). La scheda per il paziente include anche un messaggio di avvertimento per gli operatori sanitari che hanno in cura il paziente circa il fatto che il paziente è in trattamento con Lunsumio.

La **scheda per il paziente** deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- una descrizione dei segni e sintomi chiave di CRS
- una descrizione dei segni e sintomi chiave di ICANS
- una descrizione di quando rivolgersi urgentemente all'operatore sanitario o cercare assistenza medica di emergenza, se si presentano segni e sintomi di CRS o ICANS
- i dati di contatto del medico prescrittore

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-bis(4) del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di fornire ulteriori evidenze dell'efficacia e della sicurezza di mosunetuzumab nel linfoma follicolare, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà i risultati dello studio GO42909, uno studio multicentrico randomizzato, in aperto, che confronta mosunetuzumab in associazione a lenalidomide rispetto a rituximab in associazione a lenalidomide in pazienti con linfoma follicolare dopo almeno una linea di terapia sistemica.	1° trimestre 2028

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lunsumio 1 mg concentrato per soluzione per infusione
mosunetuzumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaconcino contiene 1 mg di mosunetuzumab a una concentrazione di 1 mg/mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, L-metionina, acido acetico, saccarosio, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

1 mg/1 mL

1 flaconcino

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Prodotto monouso

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Per uso endovenoso dopo diluizione

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

Non agitare il flaconcino

Non utilizzare filtri in linea

Sul lembo interno della confezione esterna



Non utilizzare filtri in linea

Applicare sulla sacca infusoria l'etichetta adesiva rimovibile contenuta nel foglio illustrativo accluso

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Tenere il flaconcino nel confezionamento esterno per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1649/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO DA 2 mL

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Lunsumio 1 mg concentrato sterile
mosunetuzumab

Uso E.V. dopo diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mg/1 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lunsumio 30 mg concentrato per soluzione per infusione
mosunetuzumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaconcino contiene 30 mg di mosunetuzumab a una concentrazione di 1 mg/mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, L-metionina, acido acetico, saccarosio, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
30 mg/30 mL
1 flaconcino

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Prodotto monouso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Per uso endovenoso dopo diluizione

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

Non agitare il flaconcino
Non utilizzare filtri in linea

Sul lembo interno della confezione esterna



Non utilizzare filtri in linea
Applicare sulla sacca infusoria l'etichetta adesiva rimovibile contenuta nel foglio illustrativo accluso

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Tenere il flaconcino nel confezionamento esterno per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1649/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO DA 50 mL

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Lunsumio 30 mg concentrato per soluzione per infusione
mosunetuzumab
Per uso endovenoso dopo diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

30 mg/30 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lunsumio 5 mg soluzione iniettabile
mosunetuzumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaconcino contiene 5 mg di mosunetuzumab a una concentrazione di 5 mg/0,5 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, L-metionina, acido acetico, saccarosio, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

5 mg/0,5 mL

1 flaconcino

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Prodotto monouso

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Per uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

Non agitare il flaconcino

Sul lembo interno della confezione esterna

5 mg

sottocutaneo

Applicare sulla siringa l'etichetta adesiva rimovibile contenuta nel foglio illustrativo accluso

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Tenere il flaconcino nel confezionamento esterno per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1649/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO DA 2 mL

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Lunsumio 5 mg soluzione iniettabile
mosunetuzumab
Per uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 mg/0,5 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lunsumio 45 mg soluzione iniettabile
mosunetuzumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaconcino contiene 45 mg di mosunetuzumab a una concentrazione di 45 mg/mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, L-metionina, acido acetico, saccarosio, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

45 mg/mL

1 flaconcino

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Prodotto monouso

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Per uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

Non agitare il flaconcino

Sul lembo interno della confezione esterna

45 mg

sottocutaneo

Applicare sulla siringa l'etichetta adesiva rimovibile contenuta nel foglio illustrativo accluso

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Tenere il flaconcino nel confezionamento esterno per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1649/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO DA 2 mL

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Lunsumio 45 mg soluzione iniettabile
mosunetuzumab
Per uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

45 mg/mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Lunsumio 1 mg concentrato per soluzione per infusione Lunsumio 30 mg concentrato per soluzione per infusione mosunetuzumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Lunsumio e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Lunsumio
3. Come viene somministrato Lunsumio
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Lunsumio
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Lunsumio e a cosa serve

Lunsumio contiene il principio attivo mosunetuzumab, che è un tipo di anticorpo. Lunsumio è un medicinale antitumorale usato per il trattamento di adulti affetti da un tumore del sangue chiamato linfoma follicolare (FL).

Nel FL, un tipo di globuli bianchi, chiamati "cellule B", diventa canceroso. Le cellule B anormali non funzionano correttamente e crescono troppo rapidamente, sostituendo le cellule B normali nel midollo osseo e nei linfonodi, che aiutano a proteggere l'organismo dalle infezioni.

Lunsumio viene somministrato a pazienti che hanno provato almeno due trattamenti precedenti per il FL, quando il cancro non ha risposto ai trattamenti o è tornato di nuovo.

Come funziona Lunsumio

Il principio attivo di Lunsumio, mosunetuzumab, è un anticorpo monoclonale, un tipo di proteina che si lega a bersagli specifici nell'organismo. In questo caso, mosunetuzumab si lega a una sostanza bersaglio che si trova sulle cellule B, comprese le cellule B cancerose, e ad un altro bersaglio presente sulle "cellule T", un altro tipo di globuli bianchi. Le cellule T sono un'altra componente delle difese dell'organismo che possono distruggere le cellule cancerose. Collegando le due cellule a formare una sorta di ponte, Lunsumio incoraggia le cellule T a distruggere le cellule B cancerose, contribuendo a controllare il FL e a prevenirne la diffusione.

2. Cosa deve sapere prima di usare Lunsumio

Non le deve essere somministrato Lunsumio

- se è allergico a mosunetuzumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se ha dubbi, parli con il medico o l'infermiere prima che le venga somministrato Lunsumio.

Avvertenze e precauzioni

Se uno qualsiasi dei casi descritti di seguito la riguarda (o se ha dei dubbi), si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato Lunsumio:

- se ha sofferto in passato di problemi al cuore, ai polmoni o ai reni;
- se ha un'infezione o ha avuto un'infezione in passato che si è protratta a lungo termine o che si è ripresentata più volte;
- se deve sottoporsi a una vaccinazione o sa che potrebbe avere bisogno di sottoporvisi a breve.

Se uno qualsiasi dei casi sopra descritti la riguarda (o se ha dei dubbi), si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere questo medicinale.

Informi immediatamente il medico se durante o dopo il trattamento con Lunsumio manifesta sintomi associati a uno qualsiasi degli effetti indesiderati di seguito elencati. Potrebbe essere necessario un trattamento medico aggiuntivo. I sintomi di ciascun effetto indesiderato sono elencati al paragrafo 4.

- **Sindrome da rilascio di citochine (CRS - Cytokine Release Syndrome)** – una condizione associata ai medicinali che stimolano le cellule T.
 - Prima di ogni infusione potrebbero esserle somministrati medicinali che aiutano a ridurre i possibili effetti indesiderati associati alla sindrome da rilascio di citochine.
- **Sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS - Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)** – una condizione associata ad effetti sul sistema nervoso. I sintomi includono sensazione di confusione, problemi di memoria, di linguaggio o di giudizio, disorientamento e confusione spesso accompagnata da allucinazione (vedere, udire o sentire cose che non esistono), e incapacità di concentrarsi.
- **Linfoistiocitosi emofagocitica** - una condizione in cui il sistema immunitario produce troppe cellule che combattono l'infezione chiamate istiociti e linfociti. I segni e i sintomi possono sovrapporsi alla CRS, il medico verificherà questa condizione se la CRS non risponde al trattamento o se dura più a lungo del previsto.
- **Sindrome da lisi tumorale** – alcune persone potrebbero presentare anomalie nei livelli di alcuni sali minerali nel sangue, causate dalla rapida distruzione delle cellule tumorali durante il trattamento.
 - Il medico o l'infermiere la sottoporranno a esami del sangue per escludere la presenza di questa condizione. Prima di ogni infusione deve essere ben idratato e potrebbero esserle somministrati medicinali che possono aiutare a ridurre i livelli elevati di acido urico. Questo può aiutare a ridurre i possibili effetti indesiderati associati alla sindrome da lisi tumorale.
- **Esacerbazione della sintomatologia tumorale** – quando viene distrutto, il tumore potrebbe reagire e mostrare un apparente peggioramento. Questa condizione prende il nome di “reazione di tumour flare”.
- **Infezioni** – potrebbe presentare segni di un'infezione, che possono variare a seconda di dove si manifesta l'infezione nell'organismo.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere usato nei bambini o negli adolescenti di età inferiore a 18 anni, in quanto non esistono informazioni sul suo utilizzo in questa fascia d'età.

Altri medicinali e Lunsumio

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli non soggetti a prescrizione medica e quelli a base di piante medicinali.

Gravidanza e allattamento

Prima e durante il trattamento, è importante che informi il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza. Lunsumio può infatti influire sulla salute del nascituro.

- Non usi Lunsumio durante la gravidanza, a meno che, dopo discussione con il medico, sia stato stabilito che i benefici del trattamento superano qualsiasi rischio per il nascituro.

Contraccezione

Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per 3 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose di Lunsumio.

- Parli con il medico o l'infermiere dei metodi contraccettivi più adatti.

Allattamento

Non allatti con latte materno durante il trattamento con Lunsumio e per almeno 3 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose, poiché non è noto se Lunsumio passi nel latte materno e possa quindi avere conseguenze sul lattante.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Lunsumio compromette la capacità di guidare veicoli, andare in bicicletta e utilizzare strumenti o macchinari. A causa dei possibili sintomi di ICANS, deve stare attento mentre guida, va in bicicletta o usa macchinari pesanti o potenzialmente pericolosi. Se attualmente manifesta tali sintomi, eviti queste attività e contatti il medico, l'infermiere o il farmacista. Vedere il paragrafo 4 per maggiori informazioni sugli effetti indesiderati.

Lunsumio contiene polisorbato

Questo medicinale contiene la seguente quantità di polisorbato 20 equivalente a 0,6 mg/mL:

- Lunsumio 1 mg: ogni flaconcino contiene 0,6 mg di polisorbato 20
- Lunsumio 30 mg: ogni flaconcino contiene 18 mg di polisorbato 20

Il polisorbato 20 può provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come viene somministrato Lunsumio

Lunsumio viene somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nella somministrazione di questo tipo di trattamenti. Segua il programma di trattamento illustrato dal medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Come viene somministrato Lunsumio

Il medicinale viene somministrato in vena tramite flebo (infusione endovenosa):

- nell'arco di 4 ore durante il primo ciclo. Ogni ciclo dura 21 giorni e nel primo ciclo le verrà somministrata l'infusione di 4 ore il giorno 1, il giorno 8 e il giorno 15;
- se gli effetti indesiderati non sono troppo gravi, la dose può essere somministrata nell'arco di 2 ore durante i cicli successivi.

Medicinali somministrati prima del trattamento con Lunsumio

Nei 30-60 minuti precedenti l'assunzione di Lunsumio potrebbero esserle somministrati medicinali che contribuiscono a prevenire la comparsa di reazioni all'infusione e febbre. Questi potrebbero comprendere:

- corticosteroidi, quali desametasone o metilprednisolone
- paracetamolo
- un antistaminico, quale difenidramina.

Quanto Lunsumio viene somministrato

Lunsumio viene normalmente somministrato in cicli di 21 giorni. La durata del trattamento raccomandata è di almeno 8 cicli. Tuttavia, a seconda degli effetti indesiderati e di come la malattia risponde al trattamento, potrebbe ricevere fino a un massimo di 17 cicli di trattamento.

Nel ciclo 1, le verranno somministrate tre dosi di Lunsumio nei 21 giorni:

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

Nel ciclo 2, le verrà somministrata solo una dose:

- Giorno 1: 60 mg

Dal ciclo 3 al ciclo 17, le verrà somministrata solo una dose:

- Giorno 1: 30 mg

Se salta una dose di Lunsumio

Se salta un appuntamento per la somministrazione del medicinale, ne fissi un altro il prima possibile. Affinché questo trattamento sia pienamente efficace, è estremamente importante non saltare una dose.

Se interrompe il trattamento con Lunsumio

Non interrompa il trattamento con Lunsumio senza averne prima parlato con il medico. L'interruzione del trattamento potrebbe infatti peggiorare la malattia.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Informi subito il medico se nota uno qualsiasi dei sintomi dei seguenti effetti indesiderati gravi. Potrebbero manifestarsi solo uno o alcuni di questi sintomi.

Sindrome da rilascio di citochine

I sintomi possono includere:

- febbre (38 °C o superiore)
- brividi o tremori
- pelle fredda o pallida e umida
- difficoltà a respirare

- capogiri o stordimento
- battito cardiaco accelerato o irregolare
- stato confusionale
- estrema stanchezza o debolezza
- svenimento
- offuscamento della vista
- mal di testa

Linfoistiocitosi emofagocitica

I sintomi possono includere:

- febbre
- fegato e/o milza ingrossati
- eruzione cutanea
- linfonodi ingrossati
- lividi che vengono facilmente
- anomalie renali
- problemi nella respirazione
- problemi cardiaci

Sindrome da lisi tumorale

I sintomi possono includere:

- febbre
- brividi
- nausea e vomito
- stato confusionale
- respiro affannoso
- crisi epilettiche (convulsioni)
- battito cardiaco irregolare
- urine torbide o di colore scuro
- stanchezza insolita
- dolore muscolare o articolare

Riscontrati nei risultati delle analisi di laboratorio del sangue:

- innalzamento dei livelli di potassio, fosfato o acido urico, che potrebbe causare problemi renali (parte della sindrome da lisi tumorale)

Esacerbazione della sintomatologia tumorale

I sintomi possono includere:

- linfonodi ingrossati dolenti
- dolore al torace
- tosse o difficoltà a respirare facilmente
- dolore in corrispondenza della sede del tumore

Infezioni

I sintomi possono includere:

- febbre
- tosse
- dolore al torace
- stanchezza
- respiro affannoso
- eruzione cutanea dolorosa

- mal di gola
- sensazione di dolore bruciante al momento di urinare
- sensazione di debolezza o di malessere generale

Sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS)

I sintomi possono manifestarsi giorni o settimane dopo che ha ricevuto l'infusione e possono essere inizialmente impercettibili. I sintomi possono includere:

- stato confusionale/disorientamento
- stanchezza
- stato mentale alterato
- stato mentale ridotto
- compromissione della memoria.

Se dopo il trattamento con Lunsumio manifesta uno qualsiasi di questi sintomi, informi immediatamente il medico. Potrebbe essere necessario un trattamento medico.

Altri effetti indesiderati

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- eruzione cutanea
- prurito
- pelle secca
- diarrea
- mal di testa
- febbre
- brividi
- sindrome da rilascio di citochine

Riscontrati nei risultati delle analisi di laboratorio del sangue:

- bassi livelli di un tipo di globuli bianchi (neutropenia)
- basso numero di globuli rossi, che può causare stanchezza e respiro affannoso
- basso numero di piastrine, che potrebbe renderla più suscettibile al sanguinamento o alla formazione di lividi (trombocitopenia)
- bassi livelli di fosfato, potassio o magnesio
- alti livelli di alanina aminotransferasi nel sangue

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- infezione ai polmoni
- infezione delle vie aeree superiori (a carico di naso, gola e seni paranasali)
- infezione delle vie urinarie
- febbre dovuta a bassi livelli di neutrofili (un tipo di globuli bianchi)
- esacerbazione della sintomatologia tumorale
- una reazione immunitaria grave che colpisce il sistema nervoso (sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie)

Riscontrati nei risultati delle analisi di laboratorio del sangue:

- aumento dei livelli degli enzimi epatici, che può essere un segno di problemi al fegato

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

- rapida distruzione delle cellule tumorali che comporta alterazioni chimiche nel sangue e danno agli organi, tra cui reni, cuore e fegato (sindrome da lisi tumorale)
- una condizione in cui il sistema immunitario produce troppe cellule che combattono l'infezione chiamate istiociti e linfociti (linfocitosi emofagocitica).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Lunsumio

Lunsumio sarà conservato dagli operatori sanitari presso l'ospedale o la clinica. Le informazioni di cui loro devono tenere conto per la conservazione sono le seguenti.

- Conservare questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione e sul flaconcino dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).
- Non congelare.
- La soluzione diluita può essere conservata per un massimo di 24 ore a una temperatura di 2 °C - 8 °C e di 24 ore a una temperatura di 9 °C - 30 °C.
- Tenere il flaconcino nel confezionamento esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

L'operatore sanitario smaltirà il medicinale non più in uso in modo appropriato. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Lunsumio

- Il principio attivo è mosunetuzumab.
- Lunsumio 1 mg: ogni flaconcino contiene 1 milligrammo (mg) di mosunetuzumab in 1 mL ad una concentrazione di 1 mg/mL.
- Lunsumio 30 mg: ogni flaconcino contiene 30 milligrammi (mg) di mosunetuzumab in 30 mL ad una concentrazione di 1 mg/mL.
- Gli altri componenti sono L-istidina, L-metionina, acido acetico, saccarosio, polisorbato 20 (E432) e acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2 "Lunsumio contiene polisorbato").

Descrizione dell'aspetto di Lunsumio e contenuto della confezione

Lunsumio è un concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile). È un liquido limpido e incolore fornito in un flaconcino di vetro.

Ogni confezione di Lunsumio contiene un flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

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

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenská republika

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

Ísland

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

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato a

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Devono essere prese in considerazione le procedure per la manipolazione e lo smaltimento corretti dei medicinali antitumorali.

Istruzioni per la diluizione

1. In base alla tabella di seguito riportata, prelevare dalla sacca infusionale ed eliminare un volume di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile o cloruro di sodio 4,5 mg/mL (0,45%) soluzione iniettabile equivalente al volume di Lunsumio necessario per la dose del paziente.
2. Prelevare il volume necessario di Lunsumio dal flaconcino utilizzando una siringa sterile e diluirlo nella sacca infusionale. Eventuali residui presenti nel flaconcino devono essere eliminati.

Tabella 1 Diluizione di Lunsumio

Giorno del trattamento		Dose di Lunsumio	Volume di Lunsumio in cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o 4,5 mg/mL (0,45%) soluzione iniettabile	Dimensione della sacca infusionale
Ciclo 1	Giorno 1	1 mg	1 mL	50 mL o 100 mL
	Giorno 8	2 mg	2 mL	50 mL o 100 mL
	Giorno 15	60 mg	60 mL	100 mL o 250 mL
Ciclo 2	Giorno 1	60 mg	60 mL	100 mL o 250 mL
Cicli 3 e successivi	Giorno 1	30 mg	30 mL	100 mL o 250 mL

3. Miscelare con delicatezza il contenuto della sacca infusionale capovolgendola lentamente. Non agitare.
4. Ispezionare la sacca infusionale per escludere la presenza di particelle. In caso di particelle visibili, eliminare la sacca.
5. Applicare sulla sacca infusionale l'etichetta adesiva rimovibile contenuta nel foglio illustrativo.

Soluzione diluita

Il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate.



Etichetta adesiva rimovibile

Staccare e applicare questa etichetta sulla sacca infusionale

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Lunsumio 5 mg soluzione iniettabile Lunsumio 45 mg soluzione iniettabile mosunetuzumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Lunsumio e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Lunsumio
3. Come viene somministrato Lunsumio
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Lunsumio
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Lunsumio e a cosa serve

Lunsumio contiene il principio attivo mosunetuzumab, che è un tipo di anticorpo. Lunsumio è un medicinale antitumorale usato per il trattamento di adulti affetti da un tumore del sangue chiamato linfoma follicolare (FL).

Nel FL, un tipo di globuli bianchi, chiamati "cellule B", diventa canceroso. Le cellule B anormali non funzionano correttamente e crescono troppo rapidamente, sostituendo le cellule B normali nel midollo osseo e nei linfonodi, che aiutano a proteggere l'organismo dalle infezioni.

Lunsumio viene somministrato a pazienti che hanno provato almeno due trattamenti precedenti per il FL, quando il cancro non ha risposto ai trattamenti o è tornato di nuovo.

Come funziona Lunsumio

Il principio attivo di Lunsumio, mosunetuzumab, è un anticorpo monoclonale, un tipo di proteina che si lega a bersagli specifici nell'organismo. In questo caso, mosunetuzumab si lega a una sostanza bersaglio che si trova sulle cellule B, comprese le cellule B cancerose, e ad un altro bersaglio presente sulle "cellule T", un altro tipo di globuli bianchi. Le cellule T sono un'altra componente delle difese dell'organismo che possono distruggere le cellule cancerose. Collegando le due cellule a formare una sorta di ponte, Lunsumio incoraggia le cellule T a distruggere le cellule B cancerose, contribuendo a controllare il FL e a prevenirne la diffusione.

2. Cosa deve sapere prima di usare Lunsumio

Non le deve essere somministrato Lunsumio

- se è allergico a mosunetuzumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se ha dubbi, parli con il medico o l'infermiere prima che le venga somministrato Lunsumio.

Avvertenze e precauzioni

Se uno qualsiasi dei casi descritti di seguito la riguarda (o se ha dei dubbi), si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato Lunsumio:

- se ha sofferto in passato di problemi al cuore, ai polmoni o ai reni;
- se ha un'infezione o ha avuto un'infezione in passato che si è protratta a lungo termine o che si è ripresentata più volte;
- se deve sottoporsi a una vaccinazione o sa che potrebbe avere bisogno di sottoporvisi a breve.

Se uno qualsiasi dei casi sopra descritti la riguarda (o se ha dei dubbi), si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere questo medicinale.

Informi immediatamente il medico se durante o dopo il trattamento con Lunsumio manifesta sintomi associati a uno qualsiasi degli effetti indesiderati di seguito elencati. Potrebbe essere necessario un trattamento medico aggiuntivo. I sintomi di ciascun effetto indesiderato sono elencati al paragrafo 4.

- **Sindrome da rilascio di citochine (CRS - Cytokine Release Syndrome)** – una condizione associata ai medicinali che stimolano le cellule T.
 - Prima di ogni iniezione potrebbero esserle somministrati medicinali che aiutano a ridurre i possibili effetti indesiderati associati alla sindrome da rilascio di citochine.
- **Sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS - Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)** – una condizione associata ad effetti sul sistema nervoso. I sintomi includono sensazione di confusione, problemi di memoria, di linguaggio o di giudizio, disorientamento e confusione spesso accompagnata da allucinazione (vedere, udire o sentire cose che non esistono), e incapacità di concentrarsi.
- **Linfoistiocitosi emofagocitica** – una condizione in cui il sistema immunitario produce troppe cellule che combattono l'infezione chiamate istiociti e linfociti. I segni e i sintomi possono sovrapporsi alla CRS, il medico verificherà questa condizione se la CRS non risponde al trattamento o se dura più a lungo del previsto.
- **Sindrome da lisi tumorale** – alcune persone potrebbero presentare anomalie nei livelli di alcuni sali minerali nel sangue, causate dalla rapida distruzione delle cellule tumorali durante il trattamento.
 - Il medico o l'infermiere la sottoporranno a esami del sangue per escludere la presenza di questa condizione. Prima di ogni iniezione deve essere ben idratato e potrebbero esserle somministrati medicinali che possono aiutare a ridurre i livelli elevati di acido urico. Questo può aiutare a ridurre i possibili effetti indesiderati associati alla sindrome da lisi tumorale.
- **Esacerbazione della sintomatologia tumorale** – quando viene distrutto, il tumore potrebbe reagire e mostrare un apparente peggioramento. Questa condizione prende il nome di “reazione di tumour flare”.
- **Infezioni** – potrebbe presentare segni di un'infezione, che possono variare a seconda di dove si manifesta l'infezione nell'organismo.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere usato nei bambini o negli adolescenti di età inferiore a 18 anni, in quanto non esistono informazioni sul suo utilizzo in questa fascia d'età.

Altri medicinali e Lunsumio

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli non soggetti a prescrizione medica e quelli a base di piante medicinali.

Gravidanza e allattamento

Prima e durante il trattamento, è importante che informi il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza. Lunsumio può infatti influire sulla salute del nascituro.

- Non usi Lunsumio durante la gravidanza, a meno che, dopo discussione con il medico, sia stato stabilito che i benefici del trattamento superano qualsiasi rischio per il nascituro.

Contraccezione

Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per 3 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose di Lunsumio.

- Parli con il medico o l'infermiere dei metodi contraccettivi più adatti.

Allattamento

Non allatti con latte materno durante il trattamento con Lunsumio e per almeno 3 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose, poiché non è noto se Lunsumio passi nel latte materno e possa quindi avere conseguenze sul lattante.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Lunsumio compromette la capacità di guidare veicoli, andare in bicicletta e utilizzare strumenti o macchinari. A causa dei possibili sintomi di ICANS, deve stare attento mentre guida, va in bicicletta o usa macchinari pesanti o potenzialmente pericolosi. Se attualmente manifesta tali sintomi, eviti queste attività e contatti il medico, l'infermiere o il farmacista. Vedere il paragrafo 4 per maggiori informazioni sugli effetti indesiderati.

Lunsumio contiene polisorbato

Questo medicinale contiene la seguente quantità di polisorbato 20 equivalente a 0,6 mg/mL:

- Lunsumio 5 mg: ogni flaconcino contiene 0,3 mg di polisorbato 20
- Lunsumio 45 mg: ogni flaconcino contiene 0,6 mg di polisorbato 20

Il polisorbato 20 può provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come viene somministrato Lunsumio

Lunsumio viene somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nella somministrazione di questo tipo di trattamenti. Segua il programma di trattamento illustrato dal medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Come viene somministrato Lunsumio

Lunsumio soluzione iniettabile (5 mg e 45 mg)
È somministrato mediante iniezione sotto la pelle

Medicinali somministrati prima del trattamento con Lunsumio

Nei 30-60 minuti precedenti l'assunzione di Lunsumio potrebbero esserle somministrati medicinali che contribuiscono a prevenire la comparsa di reazioni all'infusione e febbre. Questi potrebbero comprendere:

- corticosteroidi, quali desametasone o metilprednisolone
- paracetamolo
- un antistaminico, quale difenidramina.

Quanto Lunsumio viene somministrato

Nel ciclo 1, le verranno somministrate tre dosi di Lunsumio nei 21 giorni:

- Giorno 1: 5 mg
- Giorno 8: 45 mg
- Giorno 15: 45 mg

Dal ciclo 2 al ciclo 17, le verrà somministrata solo una dose:

- Giorno 1: 45 mg

Se salta una dose di Lunsumio

Se salta un appuntamento per la somministrazione del medicinale, ne fissi un altro il prima possibile. Affinché questo trattamento sia pienamente efficace, è estremamente importante non saltare una dose.

Se interrompe il trattamento con Lunsumio

Non interrompa il trattamento con Lunsumio senza averne prima parlato con il medico. L'interruzione del trattamento potrebbe infatti peggiorare la malattia.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Informi subito il medico se nota uno qualsiasi dei sintomi dei seguenti effetti indesiderati gravi. Potrebbero manifestarsi solo uno o alcuni di questi sintomi.

Sindrome da rilascio di citochine

I sintomi possono includere:

- febbre (38 °C o superiore)
- brividi o tremori
- pelle fredda o pallida e umida
- difficoltà a respirare
- capogiri o stordimento
- battito cardiaco accelerato o irregolare
- stato confusionale
- estrema stanchezza o debolezza
- svenimento
- offuscamento della vista
- mal di testa

Linfoistiocitosi emofagocitica

I sintomi possono includere:

- febbre
- fegato e/o milza ingrossati
- eruzione cutanea
- linfonodi ingrossati
- lividi che vengono facilmente
- anomalie renali
- problemi nella respirazione
- problemi cardiaci

Sindrome da lisi tumorale

I sintomi possono includere:

- febbre
- brividi
- nausea e vomito
- stato confusionale
- respiro affannoso
- crisi epilettiche (convulsioni)
- battito cardiaco irregolare
- urine torbide o di colore scuro
- stanchezza insolita
- dolore muscolare o articolare

Riscontrati nei risultati delle analisi di laboratorio del sangue:

- innalzamento dei livelli di potassio, fosfato o acido urico, che potrebbe causare problemi renali (parte della sindrome da lisi tumorale)

Esacerbazione della sintomatologia tumorale

I sintomi possono includere:

- linfonodi ingrossati dolenti
- dolore al torace
- tosse o difficoltà a respirare facilmente
- dolore in corrispondenza della sede del tumore

Infezioni

I sintomi possono includere:

- febbre
- tosse
- dolore al torace
- stanchezza
- respiro affannoso
- eruzione cutanea dolorosa
- mal di gola
- sensazione di dolore bruciante al momento di urinare
- sensazione di debolezza o di malessere generale

Sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS)

I sintomi possono manifestarsi giorni o settimane dopo che ha ricevuto la dose e possono essere inizialmente impercettibili. I sintomi possono includere:

- stato confusionale/disorientamento
- stanchezza
- stato mentale alterato
- stato mentale ridotto
- compromissione della memoria.

Se dopo il trattamento con Lunsumio manifesta uno qualsiasi di questi sintomi, informi immediatamente il medico. Potrebbe essere necessario un trattamento medico.

Altri effetti indesiderati

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- eruzione cutanea
- prurito
- pelle secca
- diarrea
- mal di testa
- febbre
- brividi
- sindrome da rilascio di citochine
- reazione nel sito di iniezione (solo se somministrato sotto la pelle)

Riscontrati nei risultati delle analisi di laboratorio del sangue:

- bassi livelli di un tipo di globuli bianchi (neutropenia)
- basso numero di globuli rossi, che può causare stanchezza e respiro affannoso
- basso numero di piastrine, che potrebbe renderla più suscettibile al sanguinamento o alla formazione di lividi (trombocitopenia)
- bassi livelli di fosfato, potassio o magnesio
- alti livelli di alanina aminotransferasi nel sangue

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- infezione ai polmoni
- infezione delle vie respiratorie superiori (a carico di naso, gola e seni paranasali)
- infezione delle vie urinarie
- febbre dovuta a bassi livelli di neutrofili (un tipo di globuli bianchi)
- esacerbazione della sintomatologia tumorale
- una reazione immunitaria grave che colpisce il sistema nervoso (sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie)

Riscontrati nei risultati delle analisi di laboratorio del sangue:

- aumento dei livelli degli enzimi epatici, che può essere un segno di problemi al fegato

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

- rapida distruzione delle cellule tumorali che comporta alterazioni chimiche nel sangue e danno agli organi, tra cui reni, cuore e fegato (sindrome da lisi tumorale)
- una condizione in cui il sistema immunitario produce troppe cellule che combattono l'infezione chiamate istiociti e linfociti (linfocitosi emofagocitica).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Lunsumio

Lunsumio sarà conservato dagli operatori sanitari presso l'ospedale o la clinica. Le informazioni di cui loro devono tenere conto per la conservazione sono le seguenti.

- Conservare questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione e sul flaconcino dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).
- Non congelare.
- La siringa preparata per l'iniezione sottocutanea deve essere somministrata immediatamente. Se non usata immediatamente, la siringa con cappuccio deve essere conservata per un massimo di 28 giorni a una temperatura di 2 °C - 8 °C e di 24 ore a una temperatura di 9 °C - 30 °C.
- Tenere il flaconcino nel confezionamento esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

L'operatore sanitario smaltirà il medicinale non più in uso in modo appropriato. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Lunsumio

- Il principio attivo è mosunetuzumab.
- Lunsumio 5 mg: ogni flaconcino contiene 5 milligrammi (mg) di mosunetuzumab in 0,5 mL ad una concentrazione di 10 mg/mL.
- Lunsumio 45 mg: ogni flaconcino contiene 45 milligrammi (mg) di mosunetuzumab in 1 mL ad una concentrazione di 45 mg/mL.
- Gli altri componenti sono L-istidina, L-metionina, acido acetico, saccarosio, polisorbato 20 (E432), acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2 "Lunsumio contiene polisorbato").

Descrizione dell'aspetto di Lunsumio e contenuto della confezione

Lunsumio è una soluzione iniettabile (soluzione sterile). È un liquido limpido, da incolore a leggermente giallo-brunastro, fornito in un flaconcino di vetro.

Ogni confezione di Lunsumio contiene un flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

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

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenská republika

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

Ísland

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

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato a

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Devono essere prese in considerazione le procedure per la manipolazione e lo smaltimento corretti dei medicinali antitumorali.

Istruzioni per la preparazione

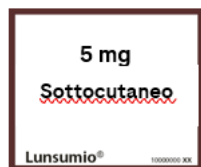
1. Estrarre dal frigorifero un flaconcino di Lunsumio da 5 mg o 45 mg. NON agitare il flaconcino.
2. Prelevare con una siringa il volume necessario di soluzione di Lunsumio dal flaconcino.
3. Etichettare la siringa con il nome del prodotto, la dose (5 mg o 45 mg), la data e l'ora.
4. Applicare sulla siringa l'etichetta adesiva rimovibile contenuta nel foglio illustrativo.
5. Smaltire il flaconcino ed eventuali porzioni inutilizzate di Lunsumio in conformità ai requisiti locali.

Siringa preparata

Una volta trasferita dal flaconcino alla siringa, la soluzione iniettabile di Lunsumio deve essere iniettata immediatamente perché il medicinale non contiene conservanti antimicrobici. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la preparazione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Se la soluzione iniettabile di Lunsumio viene trasferita dal flaconcino alla siringa in condizioni asettiche controllate e convalidate, il medicinale nella siringa con cappuccio può essere conservato per un massimo di 28 giorni in frigorifero a una temperatura di 2 °C - 8 °C protetto dalla luce e/o di 24 ore a una temperatura di 9 °C - 30 °C alla luce ambientale.

Se si utilizza il formato da 5 mg/0,5 mL



Etichetta rimovibile

Staccare e applicare questa etichetta sulla siringa

Se si utilizza il formato da 45 mg/mL



Etichetta rimovibile

Staccare e applicare questa etichetta sulla siringa