

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lunsumio 1 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Lunsumio 30 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Lunsumio 1 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur 1 mg mosunetuzumaba (*mosunetuzumabum*) 1 ml šķīduma, kas atbilst 1 mg/ml koncentrācijai.

Lunsumio 30 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons satur 30 mg mosunetuzumaba 30 ml šķīduma, kas atbilst 1 mg/ml koncentrācijai.

Mosunetuzumabs ir nesaīsināts, humanizēts, anti-CD20/CD3 (Ig)G1 izotipa imūnglobulīns, kas iegūts Ķīnas kāmjā olnīcu (CHO) šūnās, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs 1 mg flakons satur 0,6 mg polisorbāta 20.
Katrs 30 mg flakons satur 18 mg polisorbāta 20.
Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Dzidrs, bezkrāsains šķidrums ar pH 5,8 un osmolalitāti 240-356 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Lunsumio monoterapijā ir indicēts recidivējošas vai refraktāras folikulāras limfomas (FL) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri ir iepriekš saņēmuši vismaz divas sistēmiskas terapijas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Lunsumio jāievada tikai pretvēža terapijas lietošanā atbilstoši kvalificēta veselības aprūpes speciālista uzraudzībā, apstākļos, kad ir pieejams atbilstošs medicīniskais aprīkojums smagu reakciju, piemēram, citokīnu atbrīvošanās sindroma (*cytokine release syndrome - CRS*) un ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītā neirotoksicitātes sindroma (*Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome - ICANS*), ārstēšanai (skatīt turpmāk un 4.4. apakšpunktu).

Svarīgi pārbaudīt zāļu marķējumu, lai nodrošinātu, ka pacientam tiek ievadīta pareiza nozīmētā zāļu forma (intravenoza vai subkutāna fiksētā deva). Lunsumio intravenozā zāļu forma nav paredzēta subkutānai ievadīšanai, un tā jāievada tikai intravenozas infūzijas veidā.

Devas

Profilakse un premedikācija

Lunsumio jāievada tikai labi hidratētiem pacientiem.

1. tabulā norādīta sīkāka informācija par ieteicamo premedikāciju CRS un ar infūziju saistītu reakciju novēršanai.

1. tabula. Pacientam ievadāmā premedikācija pirms Lunsumio infūzijas

Pacienti, kuriem nepieciešama premedikācija	Premedikācija	Ievadīšana
1. un 2. cikls – visi pacienti Sākot no 3. cikla – pacienti, kuriem pēc iepriekšējās devas ir bijis jebkādas pakāpes CRS	Kortikosteroīdi intravenozi: 20 mg deksametazona (vēlams) vai 80 mg metilprednizolona	Jāpabeidz vismaz 1 stundu pirms Lunsumio infūzijas
	Antihistamīna līdzeklis: 50-100 mg difenhidramīna hidrochlorīda vai līdzvērtīga iekšķīgi vai intravenozi lietojama antihistamīna līdzekļa	Vismaz 30 minūtes pirms Lunsumio infūzijas
	Pretdrudža līdzeklis: 500-1 000 mg paracetamola	

Lunsumio ieteicamā deva katrā 21 dienu ilgajā ciklā ir norādīta 2. tabulā.

2. tabula. Lunsumio deva pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru folikulāru limfomu

Terapijas diena		Lunsumio deva	Infūzijas ātrums
1. cikls	1. diena	1 mg	1. ciklā Lunsumio infūzijas ir jāievada vismaz 4 stundu laikā
	8. diena	2 mg	
	15. diena	60 mg	
2. cikls	1. diena	60 mg	Ja infūziju panesamība 1. ciklā bija laba, turpmākās Lunsumio infūzijas var ievadīt 2 stundu laikā
3. un turpmākie cikli	1. diena	30 mg	

Terapijas ilgums

Lunsumio ir jāievada 8 ciklus, ja vien pacientam nav nepieņemamas toksicitātes vai slimības progresēšanas.

Pacientiem, kuriem ir panākta pilnīga atbildes reakcija, terapijas turpināšana ilgāk par 8 cikliem nav nepieciešama. Pacientiem, kuriem pēc 8 ciklus ilgas terapijas ar Lunsumio ir panākta daļēja atbildes reakcija vai ir stabila slimība, papildus jāievada vēl 9 terapijas cikli (kopā 17 cikli), ja vien pacientam nav nepieņemamas toksicitātes vai slimības progresēšanas.

Atlikta vai izlaista deva

3. tabula. Ieteikumi Lunsumio intravenozās infūzijas terapijas atsākšanai pēc devas atlikšanas

Pēdējā ievadītā deva	Laiks kopš pēdējās devas ievadīšanas	Rīcība ar nākam(-ām) devu(-ām)
1 mg	1 līdz 2 nedēļas	Jāievada 2 mg (1. cikla 8. dienā), pēc tam jāatsāk plānotā ārstēšanas shēma.

Pēdējā ievadītā deva	Laiks kopš pēdējās devas ievadīšanas	Rīcība ar nākamo(-ām) devu(-ām)
1. cikla 1. diena	Vairāk nekā 2 nedēļas	Jāatkārto 1 mg ievadīšana (1. cikla 1. dienā), tad jāievada 2 mg (1. cikla 8. dienā) un jāatsāk plānotā ārstēšanas shēma.
2 mg 1. cikla 8. diena	1 līdz 2 nedēļas	Jāievada 60 mg (1. cikla 15. dienā), pēc tam jāatsāk plānotā ārstēšanas shēma.
	Vairāk nekā 2 nedēļas, līdz mazāk nekā 6 nedēļas	Jāatkārto 2 mg ievadīšana (1. cikla 8. dienā), pēc tam jāievada 60 mg deva (1. cikla 15. dienā) un jāatsāk plānotā ārstēšanas shēma.
	Vairāk nekā vai 6 nedēļas	Jāatkārto 1 mg (1. cikla 1. dienā) un 2 mg ievadīšana (1. cikla 8. dienā), pēc tam jāievada 60 mg deva (1. cikla 15. dienā) un jāatsāk plānotā ārstēšanas shēma.
60 mg 1. cikla 15. diena	1 nedēļa līdz mazāk nekā 6 nedēļas	Jāievada 60 mg (2. cikla 1. dienā), pēc tam jāatsāk plānotā ārstēšanas shēma.
	Vairāk nekā vai 6 nedēļas	Jāatkārto 1 mg (2. cikla 1. dienā) un 2 mg (2. cikla 8. dienā) ievadīšana, tad jāievada 60 mg (2. cikla 15. dienā), pēc tam 30 mg (3. cikla 1. dienā) un pēc tam jāatsāk plānotā ārstēšanas shēma.
60 mg 2. cikla 1. diena	3 nedēļas līdz mazāk nekā 6 nedēļas	Jāievada 30 mg (3. cikla 1. dienā), pēc tam jāatsāk plānotā ārstēšanas shēma.
	Vairāk nekā vai 6 nedēļas	Jāatkārto 1 mg (3. cikla 1. dienā) un 2 mg ievadīšana (3. cikla 8. dienā), tad jāievada 30 mg (3. cikla 15. dienā)*, pēc tam 30 mg (4. cikla 1. dienā) un pēc tam jāatsāk plānotā ārstēšanas shēma.
30 mg Sākot no 3. cikla	3 nedēļas līdz mazāk nekā 6 nedēļas	Jāievada 30 mg, pēc tam jāatsāk plānotā ārstēšanas shēma.
	Vairāk nekā vai 6 nedēļas	Jāatkārto 1 mg 1. dienā un 2 mg 8. dienā ievadīšana nākamā cikla laikā, tad jāievada 30 mg 15. dienā* un pēc tam 30 mg turpmāko ciklu 1. dienā.

*1. , 8. un 15. dienas devām nākamajā ciklā visiem pacientiem jāievada premedikācija atbilstoši 1. tabulai

Jāņem vērā, ka visas atsauces uz ciklu un dienu ir atsauces uz nominālo ciklu un dienu.

Devas pielāgošana

Pacientiem, kuriem rodas 3. vai 4. pakāpes reakcija (piemēram, būtiska infekcija, audzēja uzliesmojums, audzēja sabrukšanas sindroms), terapija jāpārtrauc līdz brīdim, kad simptomi ir izzuduši (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citokīnu atbrīvošanās sindroms

CRS nosaka, pamatojoties uz klīnisko ainu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ir jānozīmē izmeklējumi citu iespējamo drudža, hipoksijas un hipotensijas cēloņu, piemēram, infekcijas/sepses, atklāšanai un jānodrošina atbilstoša terapija. Ar infūziju saistītas reakcijas (ISR) klīniski var neatšķirties no CRS izpausmēm. Ja ir radušās aizdomas par CRS vai ISR, pacienti jāārstē atbilstoši 4. tabulā sniegtajiem ieteikumiem.

4. tabula. CRS smaguma pakāpes noteikšana ¹ un ārstēšana

CRS smaguma pakāpe	CRS ārstēšana ²	Nākamā plānotā Lunsumio infūzija
1. pakāpe Drudzis $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Ja CRS rodas infūzijas laikā: - infūzija jāpārtrauc un jānozīmē simptomātiska ārstēšana; - tiklīdz simptomi ir izzuduši, infūziju var atsākt ar tādu pašu ātrumu; - ja pēc infūzijas atsākšanas simptomi rodas atkārtoti, šī infūzija ir pilnīgi jāpārtrauc Ja CRS rodas pēc infūzijas: - jānozīmē simptomātiska ārstēšana Ja CRS ilgst > 48 stundas pēc simptomātiskās terapijas: - jāapsver deksametazona³ un/vai tocilizumaba⁴ lietošana	Pirms nākamās infūzijas simptomiem ir jābūt izzudušiem vismaz 72 stundas Pacients biežāk jākontrolē
2. pakāpe Drudzis $\geq 38^{\circ}\text{C}$ un/vai hipotensija, kuras novēršanai nav nepieciešama vazopresoru lietošana, un/vai hipoksija, kuras novēršanai nepieciešama zemas plūsmas skābekļa ⁶ nodrošināšana, izmantojot deguna kanulu vai bezkontakta (<i>blow-by</i>) metodi	Ja CRS rodas infūzijas laikā: - infūzija jāpārtrauc un jānozīmē simptomātiska ārstēšana; - tiklīdz simptomi ir izzuduši, infūziju var atsākt, tās ātrumu samazinot līdz 50%; - ja pēc infūzijas atsākšanas simptomi rodas atkārtoti, šī infūzija ir pilnīgi jāpārtrauc Ja CRS rodas pēc infūzijas: - jānozīmē simptomātiska ārstēšana Ja pēc simptomātiskās terapijas pacienta stāvoklis neuzlabojas: - jāapsver deksametazona³ un/vai tocilizumaba^{4, 5} lietošana	Pirms nākamās infūzijas simptomiem ir jābūt izzudušiem vismaz 72 stundas Ja nepieciešams, var pastiprināt premedikāciju ⁷ Jāapsver nākamās infūzijas ievadīšana, samazinot tās ātrumu par 50% un biežāk kontrolējot pacientu
3. pakāpe Drudzis $\geq 38^{\circ}\text{C}$ un/vai hipotensija, kuras novēršanai nepieciešams vazopresors (ar vazopresīnu vai bez tā), un/vai hipoksija, kuras novēršanai nepieciešama augstas plūsmas skābekļa ⁸ nodrošināšana, izmantojot deguna kanulu, sejas masku, elpināšanas masku ar rezervuāru vai Venturi masku	Ja CRS rodas infūzijas laikā: - šī infūzija ir jāpārtrauc; - jānozīmē simptomātiska ārstēšana; - jāievada deksametazons³ un tocilizumabs^{4, 5} Ja CRS rodas pēc infūzijas: - jānozīmē simptomātiska ārstēšana; - jāievada deksametazons³ un tocilizumabs^{4, 5} Ja CRS ir refraktārs pret deksametazonu un tocilizumabu: - jāievada alternatīvi imūnsupresanti⁹ un metilprednizolons 1 000 mg/dienā intravenozi līdz klīniskais stāvoklis ir uzlabojies	Pirms nākamās infūzijas simptomiem ir jābūt izzudušiem vismaz 72 stundas Nākamās infūzijas ievadīšanai pacients ir jāhospitalizē Ja nepieciešams, var pastiprināt premedikāciju ⁷ Nākamās infūzijas ātrums ir jāsamazina līdz 50%

CRS smaguma pakāpe	CRS ārstēšana²	Nākamā plānotā Lunsumio infūzija
4. pakāpe Drudzis $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ un/vai hipotensija, kuras novēršanai nepieciešami vairāki vazopresori (izņemot vazopresīnu), un/vai hipoksija, kuras novēršanai nepieciešama skābekļa nodrošināšana ar pozitīvu spiedienu (piemēram, CPAP, BiPAP, intubācija un plaušu mehāniskā ventilācija)	Ja CRS rodas infūzijas laikā vai pēc infūzijas: • terapija ar Lunsumio pilnīgi jāpārtrauc; • jānozīmē simptomātiska ārstēšana; • jāievada deksametazons³ un tocilizumabs^{4, 5} Ja CRS ir refraktārs pret deksametazonu un tocilizumabu: • jāievada alternatīvi imūnsupresanti⁹ un metilprednizolons 1 000 mg/diena intravenozi līdz klīniskais stāvoklis ir uzlabojies.	

¹ ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy (Amerikas Transplantācijas un šūnu terapijas biedrība). Premedikācija var maskēt drudzi, tādēļ, ja klīniskā aina atbilst CRS, lūdzam ievērot šīs terapijas vadlīnijas.

² Ja CRS ir refraktārs pret terapiju, jāapsver citi iespējamie cēloņi, tai skaitā hemofagocītiska limfohistiocitoze.

³ Deksametazons jāievada 10 mg devā intravenozi ik pēc 6 stundām (vai līdzvērtīgas zāles) līdz klīniskais stāvoklis ir uzlabojies.

⁴ Pētījumā GO29781 CRS novēršanai pēc nepieciešamības tika ievadīta tocilizumaba deva 8 mg/kg intravenozi (ne vairāk par 800 mg vienas infūzijas laikā).

⁵ Ja pēc pirmās devas CRS klīniskās pazīmes un simptomi nemazinās, ar vismaz 8 stundu starplaiku intravenozi var ievadīt otru tocilizumaba 8 mg/kg devu (ne vairāk par divām devām katrā CRS gadījumā). Katrās sešās Lunsumio terapijas nedēļās kopējais tocilizumaba devu skaits nedrīkst pārsniegt 3 devas.

⁶ Zemas plūsmas skābekļa terapija tiek definēta kā skābekļa pievade ar ātrumu $< 6\text{ l/min}$.

⁷ Papildu informāciju skatīt 1. tabulā.

⁸ Augstas plūsmas skābekļa terapija tiek definēta kā skābekļa pievade ar ātrumu $\geq 6\text{ l/min}$.

⁹ Riegler L et al. (2019).

Ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītā neirotoksicitātes sindroma (ICANS) smaguma pakāpe un ārstēšana

ICANS nosaka, pamatojoties uz klīnisko ainu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ir jāizslēdz citi neiroloģisko simptomu cēloņi. Ja radušās aizdomas par ICANS, pacients jāaprūpē atbilstoši 5. tabulā sniegtajiem ieteikumiem.

5. tabula. Ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītais neirotoksicitātes sindroms (ICANS)

Smaguma pakāpe ^a	Rīcība
1. pakāpe Vērtējums <i>ICE</i>^b testā ir 7–9 punkti vai samaņas līmenis ir pazemināts, bet pacients spontāni atmostas	Uz laiku jāpartrauc Lunsumio lietošana un neiroloģiskās toksicitātes simptomi jākontrolē līdz brīdim, kad <i>ICANS</i> ir izzudis.^{c,d} Jānodrošina balstterapija un jāapsver neirologa konsultācija un neiroloģiskie izmeklējumi. Ja pacients nelieto citus kortikosteroīdus, jāapsver vienreizēja deksametazona 10 mg deva. Krampju profilaksei jāapsver pretkrampju līdzekļi bez sedatīvas iedarbības (piemēram, levetiracetāms).
2. pakāpe Vērtējums <i>ICE</i>^b testā ir 3–6 punkti vai samaņas līmenis ir nomākts, bet pacients atmostas reakcijā uz balsi	Uz laiku jāpartrauc Lunsumio lietošana un neiroloģiskās toksicitātes simptomi jākontrolē līdz brīdim, kad <i>ICANS</i> ir izzudis.^{c,d} Jānodrošina balstterapija un jāapsver neirologa konsultācija un neiroloģiskie izmeklējumi. Ja pacients nelieto citus kortikosteroīdus, jāārstē ar intravenozi lietojama deksametazona 10 mg devu ik pēc 6 stundām līdz brīdim, kad simptomi ir samazinājušies līdz 1. pakāpei, tad deva pakāpeniski jāsamazina. Krampju profilaksei jāapsver pretkrampju līdzekļi bez sedatīvas iedarbības (piemēram, levetiracetāms).
3. pakāpe Vērtējums <i>ICE</i>^b testā ir 0–2 punkti vai samaņas līmenis ir nomākts, bet pacients atmostas reakcijā uz taktiliem stimuliem, vai jebkāda klīniska krampju lēkme, kas ātri izzūd, vai fokāla/vietēja tūska neiroradioloģiskos izmeklējumos	Uz laiku jāpartrauc Lunsumio lietošana un neiroloģiskās toksicitātes simptomi jākontrolē līdz brīdim, kad <i>ICANS</i> ir izzudis.^{d,e} Jānodrošina balstterapija, kas var ietvert intensīvo terapiju, un jāapsver neirologa konsultācija un neiroloģiskie izmeklējumi. Ja pacients nelieto citus kortikosteroīdus, jāārstē ar intravenozi lietojama deksametazona 10 mg devu ik pēc 6 stundām līdz brīdim, kad simptomi ir samazinājušies līdz 1. pakāpei, tad deva pakāpeniski jāsamazina. Krampju profilaksei jāapsver terapija ar pretkrampju līdzekļi bez sedatīvas iedarbības līdz brīdim, kad <i>ICANS</i> izzudis. Krampju ārstēšanā pēc vajadzības jāizmanto pretkrampju līdzekļi. Ja 3. pakāpes <i>ICANS</i> rodas atkārtoti, jāapsver Lunsumio terapijas pilnīga pārtraukšana.

Smaguma pakāpe ^a	Rīcība
4. pakāpe Vērtējums <i>ICE</i>^b testā ir 0 punkti vai pacients nereaģē uz ārējiem stimuliem vai atmosfā tikai pēc intensīviem vai atkārtotiem taktiliem stimuliem, vai dzīvībai bīstama ilgstoša krampju lēkme (> 5 min), vai atkārtotas krampju lēkmes bez sākotnējā stāvokļa atjaunošanās, vai dziļš fokāls motorisks vājums, vai difūza galvas smadzeņu tūska neiroradioloģiskos izmeklējumos	Pilnīgi jāpārtrauc Lunsumio terapija. Jānodrošina balstterapija, kas var ietvert intensīvo terapiju, un jāapsver neirologa konsultācija un neiroloģiskie izmeklējumi. Ja pacients nelieto citus kortikosteroīdus, jāārstē ar intravenozi lietojama deksametazona 10 mg devu ik pēc 6 stundām līdz brīdim, kad simptomi ir samazinājušies līdz 1. pakāpei, tad deva pakāpeniski jāsamazina. Kā alternatīvu var apsvērt intravenozi lietojama metilprednizolona 1000 mg dienas devu 3 dienas; simptomu samazināšanās gadījumā aprūpe jāveic, kā aprakstīts iepriekš. Krampju profilaksei jāapsver terapija ar pretkrampju līdzekli bez sedatīvas iedarbības līdz brīdim, kad <i>ICANS</i> izzudis. Krampju ārstēšanā pēc vajadzības jāizmanto pretkrampju līdzekļi.

^a Amerikas Transplantoloģijas un šūnu terapijas biedrības (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy – ASTCT*) saskaņotie klasifikācijas kritēriji.

^b Ja pacients reaģē uz stimuliem un spēj veikt Ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītās encefalopātijas (*Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy – ICE*) testu, jānovērtē šādi rādītāji: orientēšanās (zina gadu, mēnesi, pilsētu, slimnīcu = 4 punkti); nosaukšana (nosauc 3 objektus, piemēram, norāda uz pulksteni, pildspalvu, pogu = 3 punkti); izpilda komandas (piemēram, “parādi man 2 pirkstus” vai “aizver acis un izbāz mēli” = 1 punkts); rakstīšana (spēj uzrakstīt parastu teikumu = 1 punkts) un uzmanība (skaita atpakaļ no 100 pa desmitiem = 1 punkts). Ja pacients nereaģē uz stimuliem un nespēj izpildīt *ICE* testu (4. pakāpes *ICANS*) = 0 punktu.

^c Pirms pieņemt lēmumu par Lunsumio devas atlikšanu, jāapsver neiroloģiskās toksicitātes veids.

^d Norādījumus par Lunsumio terapijas atsākšanu pēc atliktas devas skatīt sadaļā “*Atlikta vai izlaista deva*”.

^e Pirms Lunsumio lietošanas atsākšanas jānovērtē ieguvuma un riska attiecība.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem ≥ 65 gadu vecumā Lunsumio deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Lunsumio lietošana nav pētīta pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Pamatojoties uz farmakokinētiku, uzskata, ka pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Lunsumio lietošana nav pētīta pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Pamatojoties uz farmakokinētiku, uzskata, ka deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Lunsumio drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīti.

Lietošanas veids

Lunsumio ir paredzēts tikai intravenozai lietošanai.

Lunsumio aseptiski jāatšķaida veselības aprūpes speciālista uzraudzībā. Tas ir jāievada intravenozas infūzijas veidā caur īpaši šim nolūkam paredzētu infūziju sistēmu. Lunsumio ievadīšanai nedrīkst izmantot sistēmu ar iebūvētu filtru. Lunsumio ievadīšanai drīkst izmantot sistēmas ar pilienu kameras filtriem.

Pirmā cikla laikā Lunsumio jāievada vismaz 4 stundas ilgas intravenozas infūzijas veidā. Ja 1. cikla infūzijas panesamība ir laba, turpmākos ciklos to var ievadīt 2 stundas ilgas infūzijas veidā.

Lunsumio nedrīkst ievadīt straujas intravenozas injekcijas vai bolusa veidā.

Norādījumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS)

Pacientiem, kuri ir saņēmuši Lunsumio, radās CRS, tai skaitā dzīvībai bīstamas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pazīmes un simptomi ietvēra drudzi, drebuļus, hipotensiju, tahikardiju, hipoksiju un galvassāpes. Ar infūziju saistītas reakcijas klīniski var neatšķirties no CRS izpausmēm. CRS epizodes radās galvenokārt 1. ciklā un bija galvenokārt saistītas ar 1. un 15. dienas devas ievadīšanu.

Pacientiem ir jāsaņem premedikācija ar kortikosteroīdiem, pretdrudža līdzekļiem un antihistamīniem vismaz līdz 2. cikla beigām. Pirms Lunsumio ievadīšanas pacientiem jāsaņem atbilstoša hidratācija. Pacienti ir jākontrolē, vai nerodas CRS pazīmes vai simptomi. Pacienti jāinformē, ka CRS pazīmju vai simptomu gadījumā neatkarīgi no to rašanās brīža nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība. Ārstiem jāuzsāk atbalstoša aprūpe, tocilizumaba un/vai kortikosteroīdu lietošana atbilstoši nepieciešamībai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nopietnas infekcijas

Pacientiem, kuri ir saņēmuši Lunsumio, ir novērota nopietnu infekciju, piemēram, pneimonijas, bakterēmijas un sepses vai septiska šoka, rašanās; dažos gadījumos šīs blakusparādības bija dzīvībai bīstamas vai letālas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēc Lunsumio infūzijas pacientiem novērota febrila neitropēnija.

Lunsumio nedrīkst ievadīt, ja ir aktīva infekcija. Apsverot Lunsumio lietošanu pacientiem, kuriem anamnēzē ir atkārtotas vai hroniskas infekcijas (piemēram, hroniska, aktīva Epšteina-Barra vīrusa infekcija), blakusslimības, kas var radīt noslieci uz infekciju, vai pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši nozīmīgu imūnsupresīvu terapiju, ir jāievēro piesardzība. Pacientiem, ja nepieciešams, profilaktiski jānozīmē antibakteriālie, pretvīrusu vai pretsēnīšu līdzekļi. Pirms un pēc Lunsumio ievadīšanas

pacienti jākontrolē, vai nerodas infekcijas pazīmes un simptomi, un jānozīmē atbilstoša ārstēšana. Febrilas neitropēnijas gadījumā pacienti jāizmeklē infekcijas atklāšanai un jāārstē ar antibiotiskiem līdzekļiem, šķidrumu un citiem uzturošās terapijas pasākumiem saskaņā ar vietējām vadlīnijām.

Ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītais neirotoksicitātes sindroms (ICANS)

Lunsumio terapijas laikā pacientiem ir radies ICANS, tai skaitā nopietnas un dzīvībai bīstamas reakcijas. ICANS var sākties vienlaicīgi ar CRS, pēc CRS izzušanas vai bez CRS izpausmēm. Klīniskajos pētījumos novērotās ICANS izpausmes bija apjukuma stāvoklis, letarģija, encefalopātija, nomākts samaņas līmenis un atmiņas traucējumi. Vairums gadījumu radās terapijas 1. cikla laikā.

Pēc Lunsumio ievadīšanas ir jākontrolē, vai pacientiem nerodas ICANS pazīmes un simptomi. Pacientiem jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību, ja jebkurā brīdī rodas pazīmes vai simptomi (skatīt pacienta kartīti turpmāk).

Pacientiem jāiesaka ievērot piesardzību vadot transportlīdzekļus, braucot ar velosipēdu vai apkalpojot smagus vai potenciāli bīstamus mehānismus (vai izvairīties no šīm darbībām, ja ir radušies simptomi) (skatīt 4.7. apakšpunktu).

Tiklīdz rodas ICANS pirmās pazīmes vai simptomi, ir jāsāk piemērota terapija atbilstoši 5. tabulā sniegtajiem norādījumiem par ICANS aprūpi. Atbilstoši indikācijām Lunsumio terapija ir uz laiku vai pilnīgi jāpārtrauc.

Hemofagocītiska limfohistiocitoze

Pacientiem, kuri saņem Lunsumio, ziņots par hemofagocītisku limfohistiocitozi (HLH), tai skaitā gadījumiem ar letālu iznākumu. HLH ir dzīvībai bīstams sindroms, kam raksturīgs drudzis, hepatomegālija un citopēnijas. Ja CRS pazīmes ir netipiskas vai ilgstošas, jāapsver HLH. Pacienti jākontrolē, vai nerodas HLH klīniskās pazīmes un simptomi (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja ir aizdomas par HLH, Lunsumio lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk HLH ārstēšana.

Audzēja uzliesmojums

Ar Lunsumio ārstētiem pacientiem ziņots par audzēja uzliesmojumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tā izpausmes bija pirmreizējs izsvīdums pleirā vai tā pastiprināšanās, lokalizētas sāpes un pietūkums limfomas perēkļu vietās un audzēja iekaisums. Atbilstoši Lunsumio darbības mehānismam audzēja uzliesmojumu, visticamāk, izraisa T limfocītu pieplūdums audzēja lokalizācijas vietās pēc Lunsumio ievadīšanas.

Līdz šim nav atklāti specifiski audzēja uzliesmojuma riska faktori, taču pacientiem ar apjomīgiem audzējiem, kas atrodas tuvu elpceļiem un/vai vitāliem orgāniem, ir paaugstināts negatīvas ietekmes un saslīgstības risks, kas saistīts ar sekundāru audzēja masas ietekmi pēc uzliesmojuma. Ar Lunsumio ārstētie pacienti jākontrolē un jāizvērtē audzēja uzliesmojums kritiski svarīgajos anatomiskajos apvidos.

Audzēja sabrukšanas sindroms (tumour lysis syndrome, TLS)

Ar Lunsumio ārstētiem pacientiem ziņots par TLS (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms Lunsumio ievadīšanas pacientiem ir jānodrošina atbilstoša hidratācija. Pacientiem, ja nepieciešams, jānozīmē profilaktiska antihiperurikēmiska terapija (piemēram, alopurinols, rasburikāze). Pacienti jānovēro, vai nerodas TLS pazīmes vai simptomi; tas īpaši attiecas uz pacientiem ar lielu audzēja slogu vai strauju audzēja proliferāciju, kā arī uz pacientiem ar vājāku nieru darbību. Pacientiem jākontrolē asins bioķīmiskie rādītāji un nekavējoties jānovērš tā novirzes.

Imunizācija

Vienlaicīgi ar Lunsumio nedrīkst ievadīt dzīvas un/vai dzīvas novājinātas vakcīnas. Pētījumi pacientiem, kuriem nesen ievadītas dzīvas vakcīnas, nav veikti.

Pacienta kartīte

Ārstējošam ārstam ar pacientu jāpārrunā Lunsumio terapijas radītais risks. Pacientam ir jāizsniedz pacienta kartīte un jānorāda, ka tā vienmēr jāņem sev līdzi. Pacienta kartītē ir aprakstītas *CRS* un *ICANS* biežākās pazīmes un simptomi, tai skaitā norādījumi par to, kādos gadījumos pacientam jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur polisorbātu 20. Katrs Lunsumio 1 mg koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai flakons satur 0,6 mg polisorbāta 20, un katrs Lunsumio 30 mg koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai flakons satur 18 mg polisorbāta 20, kas ir līdzvērtīgi 0,6 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Nevar izslēgt īslaicīgu klīniski nozīmīgu ietekmi uz CYP450 substrātiem, kuriem ir šaurs terapeitiskais indekss (piemēram, varfarīna, vorikonazolu, ciklosporīnu u. c.), jo Lunsumio terapijas uzsākšana izraisa pārejošu citokīnu līmeņa paaugstināšanos, kas var inhibēt CYP450 enzīmus. Uzsākot terapiju ar Lunsumio pacientiem, kuri lieto CYP450 substrātus ar šauru terapeitisko indeksu, jāapsver terapeitiska zāļu līmeņa kontrole. Pēc vajadzības jāpielāgo vienlaikus lietoto zāļu deva.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija

Lunsumio lietošanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc Lunsumio pēdējās infūzijas sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ir jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi.

Grūtniecība

Dati par Lunsumio lietošanu grūtniecēm nav pieejami. Dati no pētījumiem ar dzīvniekiem nav pietiekami, lai vērtētu toksisku ietekmi uz reproduktivitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Lunsumio nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai mosunetuzumabs vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajam un/vai zīdainim. Lunsumio terapijas laikā jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

Fertilitāte

Dati par ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. 26 nedēļas ilgos toksicitātes pētījumos ar garastes makakiem pie iedarbības (AUC), kas līdzīga iedarbībai (AUC) pacientiem, kuri saņēma ieteicamo devu, netika novēroti vīrišķo vai sievišķo reproduktīvo orgānu bojājumi.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus

Lunsumio būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. *ICANS* iespējamības dēļ pacientiem, kuri saņem Lunsumio, ir pazemināta apziņas līmeņa risks (skatīt 4.4. apakšpunktu). *ICANS* iespējamības dēļ pacientiem ir jāiesaka ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekļus, braucot ar velosipēdu vai apkalpojot smagus vai potenciāli bīstamus mehānismus (vai izvairīties no šīm darbībām, ja ir radušies simptomi).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Šajā apakšpunktā aprakstītās nevēlamās blakusparādības tika novērotas pivotālajā klīniskajā pētījumā GO29781 pacientiem, kuri saņēma terapiju ar ieteicamo intravenozo devu (n=218) un ieteicamo subkutāno devu (n=139). Pacientiem bija folikulāra limfoma (51,8%), difūza lielo B šūnu limfoma (26,9%), transformēta folikulāra limfoma (9,8%), mantijas šūnu limfoma (7,3%), Rihtera (*Richter*) transformācija (3,9%) vai cita histoloģiskā tipa audzējs (0,3%). Intravenozi ievadīto Lunsumio terapijas ciklu skaita mediāna bija 8 (diapazons 1–17), 37% pacientu terapiju saņēma 8 ciklus, bet 15% pacientu – vairāk nekā 8 ciklus un līdz 17 cikliem.

Pacienti, kuri saņēma ieteicamo intravenozo devu (n=218) un subkutāno (n=139) devu, tika apvienoti šai drošuma populācijai (n=357). Šajā apvienotajā drošuma populācijā biežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ($\geq 20\%$) bija citokīnu atbrīvošanās sindroms, neitropēnija, izsitumi un augšējo elpceļu infekcija. Biežāk novērotās nopietnās nevēlamās blakusparādības ($\geq 2\%$) bija citokīnu atbrīvošanās sindroms (*CRS*) (17% atbilstoši *ASTCT* smaguma pakāpes klasifikācijai), pireksija (3%), sepse (3%), augšējo elpceļu infekcija (3%) un pneimonija (5%). Lunsumio lietošanu nevēlamo blakusparādību dēļ pilnīgi pārtrauca 5,8% (21/357) pacientu. Pacientiem, kuri saņēma ieteicamo intravenozo devu (n=218), *CRS* bija vienīgā nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ terapiju pārtrauca vairāk nekā viens patients (2 pacienti [0,9%]).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Nevēlamās blakusparādības turpmāk ir uzskaitītas atbilstoši *MedDRA* orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK) un biežuma grupai. Biežuma grupas tiek definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži (no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk (no $\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti (no $\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

6. tabula. Ar Lunsumio ārstētiem pacientiem novērotās nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase/ieteicamais termins vai nevēlamā blakusparādība	Visas smaguma pakāpes ¹⁹	3.–4. pakāpe
Infekcijas un infestācijas		
Augšējo elpceļu infekcija ¹	Ļoti bieži	Bieži
Urīnceļu infekcija ²	Bieži	Bieži
Pneimonija ³	Bieži	Bieži
Apakšējo elpceļu infekcija ⁴	Bieži	Retāk
Sepse ⁵	Bieži	Bieži
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)		
Audzēja uzliesmojums ⁶	Bieži	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
Neitropēnija ⁷	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Anēmija	Ļoti bieži	Bieži
Trombocitopēnija ⁸	Ļoti bieži	Bieži

Orgānu sistēmu klase/ieteicamais termins vai nevēlamā blakusparādība	Visas smaguma pakāpes¹⁹	3.–4. pakāpe
Febrila neitropēnija	Bieži	Bieži
Imūnās sistēmas traucējumi		
Citokīnu atbrīvošanās sindroms ¹⁰	Ļoti bieži	Bieži
Hemofagocītiska limfohistiocitoze ^{9,17}	Retāk	Retāk
Vielmaiņas un uztures traucējumi		
Hipofosfatēmija ¹¹	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipokaliēmija ¹²	Ļoti bieži	Bieži
Hipomagnēmija ¹³	Bieži	Ļoti reti
Audzēja sabrukšanas sindroms	Retāk	Retāk
Nervu sistēmas traucējumi		
Galvassāpes ¹⁴	Ļoti bieži	Retāk
Reibonis ¹⁵	Bieži	Retāk
Ar imūnsistēmas efektoršūnām saistīts neitrotoksicitātes sindroms ^{16,17}	Bieži	Ļoti reti
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		
Caureja	Ļoti bieži	Retāk
Slikta dūša	Ļoti bieži	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi		
Izsitumi ¹⁸	Ļoti bieži	Bieži
Nieze	Ļoti bieži	Ļoti reti
Ādas sausums	Ļoti bieži	Ļoti reti
Ādas eksfoliācija	Bieži	Ļoti reti
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
Pireksija	Ļoti bieži	Bieži
Drebuļi	Ļoti bieži	Retāk
Izmeklējumi		
Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	Bieži	Bieži
Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	Bieži	Bieži

¹ Augšējo elpceļu infekcija ietver augšējo elpceļu infekciju, augšējo elpceļu vīrusinfekciju, nazofaringītu, sinusītu, rinovīrusu infekciju, bakteriālu sinusītu, vīrusu sinusītu, elpceļu infekciju, COVID-19 un elpceļu vīrusinfekciju.

² Urīnceļu infekcija (UCI) ietver UCI, Escherichia izraisītu UCI, akūtu pielonefrītu.

³ Pneimonija ietver pneimoniju un COVID-19 pneimoniju.

⁴ Dziļāko elpceļu infekcija ietver dziļāko elpceļu infekciju un bronhītu.

⁵ Sepsē ietver sepsi, septisko šoku, bakteriēmiju, Kandida sepsi.

⁶ Audzēja uzliesmojums ietver audzēja uzliesmojumu, izsvīdumu pleirā, audzēja iekaisumu un sāpes sānos.⁷ Neitropēnija ietver neitropēniju un samazinātu neitrofilu skaitu.

⁸ Trombocitopēnija ietver trombocitopēniju un samazinātu trombocītu skaitu.

⁹ Hemofagocītiskā limfohistiocitoze (HLH) ietver HLH.

¹⁰ Atbilstoši Amerikas Transplantācijas un šūnu terapijas biedrības kritērijiem.

¹¹ Hipofosfatēmija ietver hipofosfatēmiju un pazeminātu fosfora līmeni asinīs.

¹² Hipokalēmija ietver hipokalēmiju un pazeminātu kālija līmeni asinīs.

¹³ Hipomagnēmija ietver hipomagnēmiju un pazeminātu magnija līmeni asinīs.

¹⁴ Galvassāpes ietver galvassāpes, migrēnu un diskomfortu galvā.

¹⁵ Reibonis ietver reiboni un vertigo.

¹⁶ Atbilst *ICANS* medicīniskajam konceptam saskaņā ar Amerikas Transplantoloģijas un šūnu terapijas

biedrības kritērijiem un ietver apjukuma stāvokli, *ICANS*, letargiju, encefalopātiju, pazeminātu samaņas līmeni un atmiņas traucējumus.

¹⁷ Biežums aprēķināts, pamatojoties uz papildu klīnisko pētījumu datiem.

¹⁸ Izsitumi ietver izsitumus, eritematozus izsitumus, eksfoliatīvus izsitumus, makulārus izsitumus, makulopapulārus izsitumus, niezošus izsitumus, pustulozus izsitumus, eritēmu, palmāru eritēmu, dermatītu, aknei līdzīgu dermatītu, kontaktdermatītu, plaukstu un pēdu eritrodizestēziju un masaliņām līdzīgus izsitumus.

¹⁹ 5. pakāpes nevēlamās blakusparādības radās tikai saistībā ar NB terminiem HLH, pneimonija, sepse un augšējo elpceļu infekcija (t.i., COVID-19) mosunetuzumaba subkutānās injekcijas gadījumā (pa vienam katram) un saistībā ar NB terminiem pneimonija un sepse mosuntezumaba intravenozas infūzijas gadījumā (pa vienam katram).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS)

Pacientiem, kuri ārstēti ar Lunsumio intravenozas infūzijas veidā, jebkādas smaguma pakāpes CRS (atbilstoši *ASTCT* klasifikācijai) radās 39% (86/218) pacientu – 2. pakāpes CRS radās 14%, 3. pakāpes CRS radās 2,3%, bet 4. pakāpes CRS radās 0,5% pacientu, kuri ārstēti ar Lunsumio. Vienīgais pacients, kuram bija 4. pakāpes CRS, bija pacients ar FL leikozes fāzē un viņam vienlaikus bija arī TLS.

Pēc 1. cikla 1. dienas devas jebkādas pakāpes CRS radās 15% pacientu; pēc 1. cikla 8. dienas devas – 5% pacientu; pēc 1. cikla 15. dienas devas – 33 % pacientu; 5% gadījumu bija starp pacientiem pēc 2. cikla, bet 1% – pēc 3. vai vēlāka cikla. Laika mediāna no zāļu ievadīšanas sākuma līdz CRS sākumam 1. cikla 1. dienā bija 5 stundas (diapazons: 1-73 stundas), 1. cikla 8. dienā – 28 stundas (diapazons: 5–81 stunda), 1. cikla 15. dienā – 25 stundas (diapazons: 0,1–391 stunda), bet 2. cikla 1. dienā – 46 stundas (diapazons: 12–82 stundas). CRS izzuda visiem pacientiem, un CRS gadījuma ilguma mediāna bija 3 dienas (diapazons: 1–29 dienas).

Starp 86 pacientiem, kuriem radās CRS, biežākās CRS pazīmes un simptomi bija pireksija (98%), drebuļi (36%), hipotensija (35%), tahikardija (24%), hipoksija (22%) un galvassāpes (16%).

CRS gadījumu ārstēšanai tocilizumabs un/vai kortikosteroīdi tika lietoti 16% pacientu: 6% saņēma tikai tocilizumabu, 6% saņēma tikai kortikosteroīdus, bet 4% saņēma gan tocilizumabu, gan kortikosteroīdus. No 10% pacientu, kuri saņēma tocilizumabu (kopā ar kortikosteroīdu vai bez tā), 86% pacientu saņēma tikai vienu tocilizumaba devu, bet ne vairāk kā divas tocilizumaba devas viena CRS gadījuma novēršanai. No pacientiem, kuriem radās 2. pakāpes CRS, 48% pacientu saņēma simptomātisku terapiju bez kortikosteroīdiem vai tocilizumaba, 18% pacientu - tikai tocilizumabu, 21% pacientu - tikai kortikosteroīdus, bet 12% pacientu – gan kortikosteroīdus, gan tocilizumabu. Pacienti ar 3. vai 4. pakāpes CRS saņēma tocilizumabu, kortikosteroīdus, vazopresorus un/vai skābekļa terapiju. Pēc Lunsumio ievadīšanas hipotensija un/vai hipoksija bez drudža radās 3% pacientu; 2% pacientu bez drudža saņēma tocilizumabu un/vai kortikosteroīdus.

CRS dēļ tika hospitalizēti 21% pacientu un hospitalizācijas ilguma mediāna bija 5 dienas (diapazons: 0-30 dienas).

Neitropēnija

Pacientiem, kuri ārstēti ar Lunsumio intravenozas infūzijas vai subkutānās injekcijas veidā, jebkādas smaguma pakāpes neitropēnija radās 26,1% (93/357) pacientu, tai skaitā 22,7% bija 3.-4. pakāpes blakusparādība. Laika mediāna līdz pirmajam neitropēnijas/samazināta neitrofilo leukocītu skaita gadījuma sākumam bija 50 dienas (diapazons: 1–280 dienas), un ilguma mediāna bija 8 dienas (diapazons: 1-487 dienas). No 93 pacientiem, kuriem bija neitropēnijas/samazināta neitrofilo leukocītu skaita epizodes, 68% (63/93) blakusparādības mazināšanai saņēma terapiju ar G-CSF.

Nopietnas infekcijas

Pacientiem, kuri ārstēti ar Lunsumio intravenozas infūzijas vai subkutānas injekcijas veidā, jebkādas pakāpes nopietnas infekcijas radās 17% (60/357) pacientu. Pieciem (41,4%) pacientiem nopietnas infekcijas radās kopā ar 3.-4. pakāpes neitropēniju. Laika mediāna līdz pirmās nopietnās infekcijas sākumam bija 92 dienas (diapazons: 1-408 dienas), un ilguma mediāna bija 15,5 dienas (diapazons: 2-174 dienas). 5. pakāpes blakusparādība radās 2,5% (9/357) pacientu; šie gadījumi ietvēra COVID-19 pneimoniju, COVID-19, pneimoniju, septisko šoku un sepsi.

Ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītais neirotoksicitātes sindroms

Plašākā klīnisko pētījumu populācijā, ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītais neirotoksicitātes sindroms (ICANS) radās 2,1% (20/949) pacientu – 19 pacientiem bija 1.–2. pakāpes blakusparādība, bet 1 pacientam bija 3. pakāpes blakusparādība. Vairums gadījumu radās terapijas pirmā cikla laikā. Vairumā gadījumu blakusparādības izpausmes izzuda. Laika mediāna no pirmās devas līdz blakusparādības sākumam bija 17 dienas (diapazons: no 1 līdz 48 dienām). Ilguma mediāna bija 3 dienas (diapazons: no 1 līdz 20 dienām). Ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītās encefalopātijas (ICE) vērtēšana netika sistemātiski veikta atsaucēs pētījuma populācijā.

Audzēja uzliesmojums

Pacientiem, kuri ārstēti ar Lunsumio intravenozas infūzijas vai subkutānas injekcijas veidā, audzēja uzliesmojums (tai skaitā izsvīdums pleirā un audzēja iekaisums) radās 3,1% (11/357) pacientu, un ietvēra 1,4% ar 2. pakāpes un 1,4% ar 3. pakāpes blakusparādībām. Laika mediāna līdz sākumam bija 13 dienas (diapazons: 2–84 dienas), bet ilguma mediāna bija 36 dienas (diapazons: 15–105 dienas).

Audzēja sabrukšanas sindroms (tumour lysis syndrome, TLS)

Pacientiem, kuri ārstēti ar Lunsumio intravenozas infūzijas vai subkutānas injekcijas veidā, TLS radās 0,6% (2/357) pacientu un bija vienlaikus ar CRS. Vienam pacientam, kuram radās 4. pakāpes TLS, bija folikulāra limfoma leikozes fāzē. TLS sākums tika novērots 2. un 24. dienā un izzuda attiecīgi 3 un 6 dienu laikā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā pacients rūpīgi jākontrolē, vai nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes un simptomi, un jāuzsāk atbilstoša simptomātiska terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi; citas monoklonālas antivielas un antivielas-zāļu konjugāti. ATK kods: L01FX25

Darbības mehānisms

Mosunetuzumabs ir bispecifiska anti-CD20/CD3 T limfocītus saistoša anti-CD20 antivielas, kas darbojas pret CD20 ekspresējošiem B limfocītiem. Tas ir nosacīts agonists; mērķtiecīga B limfocītu bojāeja tiek

novērota tikai tad, ja antivielu vienlaicīgi ir piesaistījusies pie CD20 uz B limfocītu virsmas un pie CD3 uz T limfocītu virsmas. Abu mosunetuzumaba fragmentu iesaistīšanas rezultātā starp mērķa B limfocītu un citotoksisko T limfocītu izveidojas imunoloģiska sinapse un tiek aktivizēts T limfocīts. T limfocīta aktivizācijai imunoloģiskajā sinapsē sekojošā virzītā perforīna un granzīmu izdalīšanās izraisa B limfocīta lizēšanos un bojāeju.

Lielākajai daļai pacientu (attiecīgi 95,2% un 94,1%) Lunsumio izraisīja B limfocītu skaita samazināšanos (kas definēta kā CD19 B limfocītu skaits < 5 šūnas/ml) pēc sākotnējā ievadīšanas cikla (2. cikla 1. dienā) gan intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas veidā, un šis samazinājums saglabājās visu ārstēšanas laiku.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Recidivējoša vai refraktāra B limfocītu nehodžkina limfoma

Lai vērtētu Lunsumio iedarbību pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru B limfocītu nehodžkina limfomu, kuriem nav pieejama terapija ar sagaidāmu dzīvildzes uzlabošanas, tika veikts atklāts, daudzcentru, vairāku kohortu pētījums (GO29781). Folikulāras limfomas (FL) kohortā (n=90) pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru FL (1 – 3A stadija) iepriekš bija jābūt ārstētiem ar vismaz diviem sistēmiskiem terapijas līdzekļiem, tai skaitā anti-CD20 monoklonālu antivielu un alkilējošu līdzekli. Pētījumā netika iekļauti pacienti, kuriem pirms pētījuma sākuma bija 3b stadijas FL un pacienti ar transformētu FL; pacienti ar transformētu FL anamnēzē, bet kuriem pirms pētījuma bija 1-3A stadijas FL ar malignitāti, tika iekļauti FL kohortā.

Pētījumā netika iekļauti pacienti ar Austrumu Onkoloģijas sadarbības grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group –ECOG*) funkcionālo stāvokli ≥ 2 , nozīmīgu kardiovaskulāru slimību (piemēram III vai IV klases sirds slimību atbilstoši Ņujorkas Sirds Asociācijas klasifikācijai, miokarda infarktu pēdējo 6 mēnešu laikā, nestabilu aritmiju vai nestabilu stenokardiju), nozīmīgu aktīvu plaušu slimību, nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss $[CrCl] < 60$ ml/min ar paaugstinātu kreatinīna līmeni serumā), aktīvu autoimūnu slimību, kuras ārstēšanai nepieciešama imūnsupresīva terapija, aktīvu infekciju (t.i., hronisku aktīvu EBV infekciju, akūtu vai hronisku C hepatītu, B hepatītu, HIV infekciju), progresējošu multifokālo leikoencefalopātiju, CNS limfomu vai CNS slimību pašlaik vai anamnēzē, makrofāgu aktivizācijas sindromu/hemofagocītisku limfohistiocitozi anamnēzē, iepriekšēju alogēnu cilmes šūnu transplantāciju vai orgāna transplantāciju.

Pacienti saņēma Lunsumio intravenozi 21 dienas ciklā šādi:

- 1. cikla 1. diena – 1 mg,
- 1. cikla 8. diena – 2 mg,
- 1. cikla 15. diena – 60 mg,
- 2. cikla 1. diena – 60 mg,
- 3. un turpmāko ciklu 1. diena – 30 mg.

Ciklu skaita mediāna bija 8; 59% pacientu saņēma 8 terapijas ciklus, bet 18% – vairāk nekā 8 ciklus un līdz 17 cikliem.

Vecuma mediāna bija 60 gadi (diapazons: no 29 līdz 90 gadiem), 31% bija > 65 gadu vecumā, un 7,8% bija ≥ 75 gadu vecumā. Sešdesmit viens procents bija vīrieši, 82% bija baltādainie, 9% bija aziāti, 4% bija melnādainie; 100% ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 0 vai 1, un 34% pacientu bija apjomīga slimība (vismaz viens mezgls > 6 cm). Iepriekš saņemto terapiju skaita mediāna bija 3 (diapazons: 2-10), un 38% iepriekš bija saņēmuši 2 terapijas, 31% - iepriekš saņēmuši 3 terapijas, bet 31% - iepriekš saņēmuši vairāk nekā 3 terapijas.

Visi pacienti iepriekš bija saņēmuši terapiju ar anti-CD20 monoklonālo antivielu un alkilējošu līdzekli, 21% iepriekš bija veikta cilmes šūnu autologā transplantācija, 19% iepriekš bija saņēmuši PI3K inhibitorus, 9% saņēma terapiju ar rituksimaba un lenalidomīda kombināciju, bet 3% bija saņēmuši terapiju ar CAR-T limfocītiem. Septiņdesmit deviņi procenti pacientu bija refraktāri pret iepriekšējo terapiju ar anti-CD20 monoklonālu antivielu, bet 53% –bija refraktāri gan pret terapiju ar anti-CD20 monoklonālu antivielu, gan pret terapiju ar alkilējošu līdzekli. Sešdesmit deviņi procenti pacientu bija

refraktāri pret pēdējo iepriekšējo terapiju un 52% slimība bija progresējusi 24 mēnešu laikā pēc pirmās sistēmiskās terapijas.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pilnīga atbildes reakcija (*complete response*; *CR*) atbilstoši neatkarīgas uzraudzības iestādes (*independent review facility*; *IRF*) novērtējumam saskaņā ar standarta NHL kritērijiem (*Cheson 2007*). Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 7. tabulā.

7. tabula. Efektivitātes kopsavilkums pacientiem ar recidivējošu/refraktāru FL

Efektivitātes rādītājs	Lunsumio N=90
Novērošanas ilguma mediāna – 18,3 mēneši (diapazons 2–27 mēneši)	
Pilnīga atbildes reakcija (CR), n (%) , (95% TI)	54 (60,0) (49,1; 70,2)
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (ORR), n (%) (95% TI)	72 (80,0) (70,3; 87,7)
Daļēja atbildes reakcija (PR) n (%) (95% TI)	18 (20,0) (12,3; 29,8)
Atbildes reakcijas ilgums (DOR)¹	
Pacienti ar notikumu, n (%)	29 (40,3)
Mediāna mēneši (95% TI)	22,8 (9,7; NS)
Īpatsvars bez notikuma pēc K-M	
12 mēneši (95% TI)	61,8 (50,0; 73,7)
18 mēneši (95% TI)	56,9 (44,1; 69,6)
Pilnīgas atbildes reakcijas ilgums (DOCR)²	
Pacienti ar notikumu, n (%)	16 (29,6)
Mediāna, mēneši (95% TI)	NS (14,6; NS)
Īpatsvars bez notikuma pēc K-M	
12 mēneši (95% TI)	71,4 (57,9; 84,9)
18 mēneši (95% TI)	63,7 (48,0; 79,4)

TI = ticamības intervāls; K-M=Kaplan-Meier; NS=nav sasniegts.

Klīnisko datu apkopošana: 2021. gada 27. augusts.

Hipotēzes pārbaudītas primārajam mērķa kritērijam – *CR* īpatsvars atbilstoši *IRF* novērtējumam.

¹ *DOR* ir definēts kā laiks no dokumentētas *PR* vai *CR* sākuma brīža līdz brīdim, kad pacientam ir notikums (dokumentēta slimības progresēšana vai jebkāda cēloņa nāve atkarībā, kas rodas vispirms).

² *DOCR* ir definēts kā laiks no dokumentētas *CR* sākuma brīža līdz brīdim, kad pacientam ir notikums (dokumentēta slimības progresēšana vai jebkāda cēloņa nāve atkarībā, kas rodas vispirms).

DOR novērošanas ilguma mediāna bija 14,9 mēneši. Papildu pētnieciskie efektivitātes iznākumi ietvēra laika mediānu līdz pirmajai atbildes reakcijai (1,4 mēneši, diapazons 1,1–8,9) un laika mediānu līdz pirmajai pilnīgajai atbildes reakcijai (3,0 mēneši, diapazons 1,1–18,9).

Imūngenitāte

Mosunetuzumaba imūngenitāte tika novērtēta, izmantojot enzīmam piesaistītā imūnsorbenta testu (*ELISA*). No 418 pacientiem, kuri pētījumā GO27981 intravenozi saņēma monoterapiju ar

mosunetuzumabu un kuriem bija iespējams noteikt antiviēlu pret zālēm rašanos, pozitīvas atrades antiviēlu testā pret mosunetuzumabu nebija nevienam pacientam. Pamatojoties uz pieejamo informāciju, antiviēlu pret mosunetuzumabu klīnisko nozīmi nevarēja novērtēt.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Lunsumio vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās nobriedušu B limfocītu jaunveidojumu ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Reģistrācija ar nosacījumiem

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Mosunetuzumaba farmakokinētiskā (FK) iedarbība palielinājās aptuveni proporcionāli devai pētītajā devu diapazonā no 0,05 līdz 60 mg. Populācijas farmakokinētika pēc Lunsumio intravenozas ievadīšanas tika raksturota ar divnodalījumu FK modeli un laikatkarīgu klīrensu, kas tika izteikts ar rādītāju kā samazināšanās līdz līdzsvara koncentrācijas plato (CL_{ss}) no sākotnējās vērtības terapijas sākumā (CL_{base}) ar attiecīgu pārejošu eliminācijas pusperiodu 16,3 dienas. Tika novērota vidēji izteikta un augsta mosunetuzumaba farmakokinētiskā mainība, ko raksturoja starppersonu variabilitāte (IIV), kas mosunetuzumaba FK rādītājiem bija mainības koeficienta (CV) diapazonā no 18% līdz 86%: IIV tika aprēķināta CL_{base} (CV bija 63%), centrālajam izkliedes tilpumam (CV bija 31%), perifēriskajam izkliedes tilpumam (CV bija 25%), CL_{ss} (CV bija 18%) un pārejošajam eliminācijas pusperiodam (CV bija 86%).

Pēc Lunsumio terapijas pirmajiem diviem cikliem (t.i., 42 dienām) koncentrācija serumā sasniedza C_{max} 2. cikla 1. dienā Lunsumio intravenozās infūzijas beigās, un vidējā maksimālā koncentrācija bija 17,9 µg/ml, bet %CV bija 49,6%. Vidējā kopējā mosunetuzumaba iedarbības AUC vērtība pēc diviem cikliem (42 dienām) bija 126 dienas•mg/ml un %CV bija 44,4%.

Uzsūkšanās

Lunsumio tiek ievadīts intravenozi.

Izkliede

Populācijā aprēķinātais mosunetuzumaba izkliedes centrālais tilpums pēc intravenozas Lunsumio infūzijas bija 5,49 l. Tā kā mosunetuzumabs ir antiviēla, pētījumi par saistīšanos ar olbaltumvielām netika veikti.

Biotransformācija

Mosunetuzumaba metabolisma ceļš nav tieši pētīts. Sagaidāms, ka mosunetuzumabs, tāpat kā citi olbaltumvielu terapeitiskie līdzekļi, kataboliskās reakcijās tiks sašķelts par īsiem peptīdiem un aminoskābēm.

Eliminācija

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, aprēķinātais vidējais CL_{ss} un sākotnējais klīrenss (CL_{base}) bija attiecīgi 1,08 l dienā un 0,584 l dienā. Aprēķinātais terminālais eliminācijas pusperiods līdzsvara stāvoklī, pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas modeli, bija 16,1 diena.

Pētījumā GO29781 iegūtie rezultāti liecina, ka mosunetuzumaba koncentrācija serumā sasniedz C_{max} intravenozās infūzijas beigās un samazinās bieksponenciāli.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi pacientiem 19-96 gadu vecumā (n=439), vecums neietekmēja mosunetuzumaba farmakokinētiku. Šīs vecuma grupas pacientiem netika novērotas klīniski nozīmīgas mosunetuzumaba farmakokinētikas atšķirības.

Ķermeņa masa

Līdzīgi citām terapeitiskām olbaltumvielām, arī mosunetuzumaba aprēķinātais klīrenss un izkļedes tilpums bija pozitīvi saistīts ar ķermeņa masu. Taču, pamatojoties uz iedarbības un atbildes reakcijas analīzi, kā arī klīniskās iedarbības robežvērtībām, ņemot vērā iedarbību pacientiem ar mazu (< 50 kg) vai lielu (≥ 112 kg) ķermeņa masu, pacienta ķermeņa masas dēļ deva nav īpaši jāpielāgo.

Dzimums

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, mosunetuzumaba līdzsvara koncentrācijas klīrenss sievietēm ir nedaudz mazāks (par ~13 %) nekā vīriešiem. Pamatojoties uz iedarbības un atbildes reakcijas analīzi, deva nav jāpielāgo atkarībā no dzimuma.

Rase

Rase (aziāti, salīdzinot ar neaziātiem) netika identificēta kā mosunetuzumaba farmakokinētiku ietekmējoša kovariāta.

Nieru darbības traucējumi

Īpaši pētījumi par nieru darbības traucējumu ietekmi uz mosunetuzumaba farmakokinētiku nav veikti. Sagaidāms, ka neskartas mosunetuzumaba IgG monoklonālās antivielas izvadīšana caur nierēm būs neliela un maznozīmīga.

Mosunetuzumaba populācijas FK analīze liecināja, ka kreatinīna klīrenss (CrCl) neietekmē mosunetuzumaba farmakokinētiku. Mosunetuzumaba farmakokinētika pacientiem ar viegliem (CrCl no 60 līdz 89 ml/min, n=178) vai vidēji smagiem (CrCl no 30 līdz 59 ml/min, n=53) nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu nieru darbību (CrCl ≥ 90 ml/min, n=200) bija līdzīga. Dati par farmakokinētiku pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl no 15 līdz 29 ml/min) ir ierobežoti (n=1), tādēļ ieteikumus par devu nevar sniegt. Lunsumio lietošana nav pētīta pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā un/vai pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze.

Aknu darbības traucējumi

Īpaši pētījumi par aknu darbības traucējumu ietekmi uz mosunetuzumaba farmakokinētiku nav veikti. IgG izvadīšana notiek galvenokārt ar intracelulāru katabolismu, tādēļ aknu darbības traucējumu ietekme uz mosunetuzumaba klīrensu nav gaidāma.

Mosunetuzumaba populācijas FK analīze liecināja, ka aknu darbības traucējumi neietekmē mosunetuzumaba farmakokinētiku. Mosunetuzumaba farmakokinētika pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns no > NAR līdz $1,5 \times$ NAR vai ASAT > NAR, n=53) un pacientiem ar normālu aknu darbību (n=384) bija līdzīga. To pacientu skaits, kuriem bija vidēji smagi aknu darbības traucējumi (kopējais bilirubīns > $1,5-3 \times$ NAR, jebkāds ASAT līmenis, n=2), bija ierobežots, un pētījumos nebija neviena pacienta ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

Pediatriskā populācija

Pētījumi par mosunetuzumaba farmakokinētiku pediatriskā populācijā (vecumā līdz 18 gadiem) nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Sistēmiska toksicitāte

Galvenās mosunetuzumaba neklīniskās atrades līdz 26 nedēļas ilgos vienreizējas un atkārtotu devu toksicitātes pētījumos bija pārejošs *CRS* pēc devas ievadīšanas, kas radās galvenokārt pēc pirmās devas, iekaisuma šūnu infiltrācija asinsvados/ap asinsvadiem galvenokārt CNS un retāk citos orgānos, kas, visticamāk, bija sekundāra citokīnu atbrīvošanās un imūnās sistēmas šūnu aktivizācijas izpausme, un pastiprināta uzņēmība pret infekcijām pēc hroniskas lietošanas, kas bija saistīta ar noturīgu B limfocītu deficītu.

Visas šīs atrades tika uzskatītas par saistītām ar farmakoloģisko iedarbību, un tās visas bija atgriezeniskas. Visos pētījumos tika novērota viena krampju epizode vienam dzīvniekam, ja C_{max} un AUC iedarbība (vidējā vērtība uz laika vienību 7 dienu periodā) bija attiecīgi 3,3 un 1,8 reizi lielāka nekā pacientiem, kuri pētījumā GO29781 Lunsumio saņēma ieteicamajā devā un atbilstoši ieteicamajai shēmai.

Fertilitātes traucējumi

Vīrišķo un sievišķo reproduktīvo orgānu novērtējumi tika ietverti 26 nedēļas ilgā hroniskas toksicitātes pētījumā ar seksuāli nobriedušiem garastes makakiem, kuriem zāles tika ievadītas ar intravenozu infūziju. Mosunetuzumabs neietekmēja ne vīrišķos, nedz sievišķos reproduktīvās sistēmas orgānus, ja iedarbība (AUC) bija līdzīga iedarbībai (AUC) pacientiem, kuri saņēma ieteicamo devu.

Reproduktīvā toksicitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem par mosunetuzumaba toksisko ietekmi uz attīstību nav veikti. Pamatojoties uz datiem par zemu antivielu pārnesei caur placentu pirmā trimestra laikā, darbības mehānismu un pieejamajiem datiem par mosunetuzumabu, kā arī datiem par anti-CD20 antivielu farmakoloģisko grupu, teratogenitātes risks ir zems. Mosunetuzumaba pētījumi ar dzīvniekiem, kuriem nebija iestājusies grūsnība, liecina, ka ilgstošs B limfocītu skaita samazinājums var paaugstināt oportūnistisko infekciju risku; oportūnistiskās infekcijas var izraisīt augļa zaudējumu. Ar Lunsumio ievadīšanu saistītais pārejošais *CRS* arī var kaitīgi ietekmēt grūtniecību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns
L-metionīns
Etiķskābe (pH pielāgošanai)
Saharoze
Polisorbāts 20 (E 432)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

- Lunsumio nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm un ievadīt vienā infūzijas sistēmā kopā ar citām zālēm.
- Lunsumio atšķaidīšanai nedrīkst izmantot šķīdumus, kas nav 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām vai 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām, jo šāda lietošana nav pārbaudīta.
- Lunsumio nesaderība ar intravenozo infūziju maisiem, kuru virsma, kas saskaras ar zālēm, sastāv no polivinilhlorīda (PVH) vai poliolefīniem (PO), piemēram, polietilēna (PE) vai polipropilēna (PP), nav novērota. Nesaderība nav novērota arī, lietojot infūziju sistēmas vai infūziju palīgierīces, kuru virsma, kas saskaras ar zālēm, sastāv no PVH, PE, poliuretāna (PUR), polibutadiēna (PBD), silikona, akrilonitrila butadiēna stirola (ABS), polikarbonāta (PK), poliēteruretāna (PEU), fluorēta etilēnpropilēna (FEP) vai politetrafluoretilēna (PTFE), kā arī pilienu kameras filtru membrānas, kas sastāv no poliamīda (PA).
- Nedrīkst lietot ar infūzijas sistēmā iebūvētu filtru.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi

Atšķaidīts šķīdums

Ķīmiska un fizikāla stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundu periodā 2 °C–8 °C temperatūrā un 24 stundu periodā 9 °C–30 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu lietošanas laikā un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs zāļu lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā, izņemot gadījumus, kad atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1. hidrolītiskās klases stikla flakons ar fluora sveķiem pārklātu gumijas aizbāzni, alumīnija aizdari un tumšpelēku, noņemamu plastmasas vāciņu, kas satur 1 mg koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

Iepakojumā ir viens flakons.

30 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1. hidrolītiskās klases stikla flakons ar fluora sveķiem pārklātu gumijas aizbāzni, alumīnija aizdari un gaišzilu, noņemamu plastmasas vāciņu, kas satur 30 mg koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

Iepakojumā ir viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi par atkritumu likvidēšanu un citi norādījumi par rīkošanos

Vispārēji piesardzības pasākumi

Lai nepieļautu kļūdas zāļu lietošanā, jāpārbauda flakona marķējums, lai pārliecinātos, ka pagatavojamās un ievadāmās zāles ir Lunsumio, kas paredzēts intravenozai infūzijai, nevis Lunsumio, kas paredzēts subkutānai injekcijai.

Lunsumio nesatur konservantus un ir paredzēts lietošanai tikai vienai devai. Rīkojoties ar šīm zālēm, jāievēro atbilstoši aseptiskas noteikumi. Nekratīt.

Norādījumi par atšķaidīšanu

Lunsumio jāatšķaida veselības aprūpes speciālistam PVH vai poliolefīna (PO), piemēram, polietilēna (PE) vai polipropilēna, infūzijas maisā, kas satur 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, izmantojot aseptisku metodi.

Sagatavojot Lunsumio, jāizmanto sterila adata un šļirce. Visas neizlietotās zāles ir jāiznīcina.

Intravenozas ievadīšanas laikā ir jāizmanto tikai šai infūzijai paredzēta infūzijas sistēma.

Ievadot Lunsumio, nedrīkst izmantot sistēmu ar iebūvētu filtru.

Lunsumio ievadīšanai var izmantot sistēmas ar pilienu kameras filtriem.

Sagatavošana infūzijai

1. No infūzijas maisa atvelciet un iznīciniet tādu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām tilpumu, kas atbilst pacienta devai atbilstošajam Lunsumio tilpumam saskaņā ar 8. tabulu turpmāk.
2. Izmantojot sterilu šļirci, atvelciet no flakona nepieciešamo Lunsumio tilpumu un atšķaidiet to infūzijas maisā. Iznīciniet visu flakonā atlikušo neizlietoto daļu.

8. tabula. Lunsumio atšķaidīšana

Terapijas diena		Lunsumio deva	Lunsumio tilpums 9 mg/ml (0,9%) vai 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām	Infūzijas maisa tilpums
1. cikls	1. diena	1 mg	1 ml	50 ml vai 100 ml
	8. diena	2 mg	2 ml	50 ml vai 100 ml
	15. diena	60 mg	60 ml	100 ml vai 250 ml
2. cikls	1. diena	60 mg	60 ml	100 ml vai 250 ml
3. un turpmākie cikli	1. diena	30 mg	30 ml	100 ml vai 250 ml

3. Uzmanīgi samaisiet infūzijas maisa saturu, lēnām apgrozot maisu. Nekratiet.
4. Pārbaudiet infūziju maisu, vai tajā nav sīku daļiņu un, ja tādas ir, iznīciniet infūzijas maisu.
5. Lietošanas instrukcijai pievienoto uzlīmi pielīmējiet pie infūzijas maisa.

Norādījumus par infūzijas maisa uzglabāšanu skatīt 6.3. apakšpunktā.

Atkritumu likvidēšana

Jāsamazina zāļu izdalīšanās apkārtējā vidē. Zāles nedrīkst izliet notekūdeņos, un jāizvairās no to izmešanas sadzīves atkritumos.

Lietojot un likvidējot šļirces un citus asus medicīniskos piederumus, ir stingri jāievēro šādi nosacījumi:

- adatas un šļirces nekad nedrīkst lietot atkārtoti;
- visas izlietotās adatas un šļirces ir jāievieto aso priekšmetu tvertnē (necaurdurama un likvidējama tvertne).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2022. gada 3. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2025. gada 14. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lunsumio 5 mg šķīdums injekcijām
Lunsumio 45 mg šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Lunsumio 5 mg šķīdums injekcijām

Katrs flakons satur 5 mg mosunetuzumaba (*mosunetuzumabum*) 0,5 ml šķīduma, kas atbilst 10 mg/ml koncentrācijai.

Lunsumio 45 mg šķīdums injekcijām

Katrs flakons satur 45 mg mosunetuzumaba 1 ml šķīduma, kas atbilst 45 mg/ml koncentrācijai.

Mosunetuzumabs ir nesaīsināts, humanizēts, anti-CD20/CD3 (Ig)G1 izotipa imūnglobulīns, kas iegūts Ķīnas kāmjā olnīcu (CHO) šūnās, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs 5 mg flakons satur 0,3 mg polisorbāta 20.

Katrs 45 mg flakons satur 0,6 mg polisorbāta 20.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši brūngani dzeltens šķidrums bez konservantiem un ar pH 5,8. 5 mg mosunetuzumaba osmolalitāte ir 260–360 mOsm/kg, un 45 mg mosunetuzumaba osmolalitāte ir 275–375 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Lunsumio monoterapijā ir indicēts recidivējošas vai refraktāras folikulāras limfomas (FL) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri ir iepriekš saņēmuši vismaz divas sistēmiskas terapijas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Lunsumio jāievada tikai pretvēža terapijas lietošanā atbilstoši kvalificēta veselības aprūpes speciālista uzraudzībā, apstākļos, kad ir pieejams atbilstošs medicīniskais aprīkojums smagu reakciju, piemēram, citokīnu atbrīvošanās sindroma (*cytokine release syndrome - CRS*) un ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītā neirotoksicitātes sindroma (*Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome - ICANS*), ārstēšanai (skatīt turpmāk un 4.4. apakšpunktu).

Svarīgi pārbaudīt zāļu marķējumu, lai nodrošinātu, ka pacientam tiek ievadīta pareiza nozīmētā zāļu forma (intravenoza vai subkutāna fiksētā deva). Lunsumio subkutānā zāļu forma nav paredzēta intravenozai ievadīšanai, un tā jāievada tikai subkutānas injekcijas veidā.

Devas

Profilakse un premedikācija

Lunsumio subkutāna injekcija jāievada tikai labi hidratētiem pacientiem.

1. tabulā norādīta sīkāka informācija par ieteicamo premedikāciju CRS un ar infūziju saistītu reakciju novēršanai.

1. tabula. Pacientam ievadāmā premedikācija pirms Lunsumio subkutānas injekcijas

Pacienti, kuriem nepieciešama premedikācija	Premedikācija
1. cikls – visi pacienti Sākot no 2. cikla – pacienti, kuriem pēc iepriekšējās devas ir bijis jebkādas pakāpes CRS	Kortikosteroīdi intravenozi: 20 mg deksametazona (vēlams) vai 80 mg metilprednizolona
	Antihistamīna līdzeklis ^a : 50-100 mg difenhidramīna hidrohlorīda vai līdzvērtīga iekšķīgi vai intravenozi lietojama antihistamīna līdzekļa
	Pretdrudža līdzeklis ^a : 500-1000 mg paracetamola

^a1. un turpmākos ciklos pēc izvēles var lietot antihistamīna un pretdrudža līdzekļus

Ieteicamā Lunsumio subkutānas injekcijas deva katrā 21 dienu ilgajā ciklā ir norādīta 2. tabulā.

2. tabula. Lunsumio subkutānas injekcijas deva pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru folikulāru limfomu

Terapijas diena		Lunsumio deva
1. cikls	1. diena	5 mg
	8. diena	45 mg
	15. diena	45 mg
2. un turpmākie cikli	1. diena	45 mg

Terapijas ilgums

Lunsumio subkutānā injekcija jāievada 8 ciklus, ja vien pacientam nav nepieņemamas toksicitātes vai slimības progresēšanas.

Pacientiem, kuriem ir panākta pilnīga atbildes reakcija, terapijas turpināšana ilgāk par 8 cikliem nav nepieciešama. Pacientiem, kuriem pēc 8 ciklus ilgas terapijas ar Lunsumio ir panākta daļēja atbildes reakcija vai ir stabila slimība, papildus jāievada vēl 9 terapijas cikli (kopā 17 cikli), ja vien pacientam nav nepieņemamas toksicitātes vai slimības progresēšanas.

3. tabula. Ieteikumi Lunsumio subkutānās terapijas atsākšanai pēc devas atlikšanas

Pēdējā ievadītā deva	Laiks kopš pēdējās devas ievadīšanas	Rīcība ar nākamo(-ām) devu(-ām)
5 mg 1. cikla 1. diena	1 līdz 2 nedēļas	Jāievada 45 mg (1. cikla 8. dienā)*, pēc tam jāatsāk plānotā ārstēšanas shēma
	> 2 nedēļas	Jāatkārto 5 mg ievadīšana (1. cikla 1. dienā)*, tad jāievada 45 mg (1. cikla 8. dienā)* un jāatsāk plānotā ārstēšanas shēma
45 mg 1. cikla 8. diena	1 nedēļa līdz mazāk nekā 6 nedēļas	Jāievada 45 mg (1. cikla 15. dienā)*, pēc tam jāatsāk plānotā ārstēšanas shēma
	≥ 6 nedēļas	Jāatkārto 5 mg* ievadīšana, tad jāievada 45 mg (1. cikla 15. dienā)* pēc 7 dienām un jāatsāk plānotā ārstēšanas shēma
45 mg 1. cikla 15. diena	1 nedēļa līdz mazāk nekā 6 nedēļas	Jāievada 45 mg (2. cikla 1. dienā), pēc tam jāatsāk plānotā ārstēšanas shēma
	≥ 6 nedēļas	Jāatkārto 5 mg ievadīšana (2. cikla 1. dienā)*, pēc tam jāievada 45 mg (2. cikla 8. dienā)* un pēc tam 45 mg turpmāko ciklu 1. dienā
45 mg 2. cikls un pēc tam	3 nedēļas līdz mazāk nekā 6 nedēļas	Jāievada 45 mg, pēc tam jāatsāk plānotā ārstēšanas shēma
	≥ 6 nedēļas	Jāatkārto 5 mg* ievadīšana 1. dienā nākamā cikla laikā, pēc tam jāievada 45 mg* 8. dienā un pēc tam 45 mg turpmāko ciklu 1. dienā

*Premedikāciju jāievada atbilstoši 1. ciklam

Jāņem vērā, ka visas atsaucis uz ciklu un dienu ir atsaucis uz nominālo ciklu un dienu.

Devas pielāgošana

Pacientiem, kuriem rodas 3. vai 4. pakāpes reakcija (piemēram, būtiska infekcija, audzēja uzliesmojums, audzēja sabrukšanas sindroms), terapija jāpārtrauc līdz brīdim, kad simptomi ir izzuduši (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citokīnu atbrīvošanās sindroms

CRS nosaka, pamatojoties uz klīnisko ainu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ir jānozīmē izmeklējumi citu iespējamo drudža, hipoksijas un hipotensijas cēloņu, piemēram, infekcijas/sepses, atklāšanai un jānodrošina atbilstoša terapija. Ja ir radušās aizdomas par CRS, pacienti jāārstē atbilstoši 4. tabulā sniegtajiem ieteikumiem.

4. tabula. CRS smaguma pakāpes noteikšana¹ un ārstēšana

CRS smaguma pakāpe	CRS ārstēšana ²	Nākamā plānotā Lunsumio injekcija
1. pakāpe Drudzis $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Jānozīmē simptomātiska ārstēšana Ja CRS ilgst > 48 stundas pēc simptomātiskās terapijas: jāapsver deksametazona³ un/vai tocilizumaba^{4,5} lietošana	Jāpārlicinās, ka simptomi ir izzuduši vismaz 72 stundas pirms nākamās devas lietošanas Jāapsver premedikācija ar antihistamīna līdzekļiem, pret drudža zālēm un rūpīgi jāuzrauga CRS pazīmju parādīšanās
2. pakāpe Drudzis $\geq 38^{\circ}\text{C}$ un/vai hipotensija, kuras novēršanai nav nepieciešama vazopresoru lietošana, un/vai hipoksija, kuras novēršanai nepieciešama zemas plūsmas skābekļa ⁶ nodrošināšana, izmantojot deguna kanulu vai bezkontakta (<i>blow-by</i>) metodi	Jānozīmē simptomātiska ārstēšana Ja pēc simptomātiskās terapijas pacienta stāvoklis neuzlabojas: jāapsver deksametazona³ un/vai tocilizumaba^{4,5} lietošana	Pirms nākamās infūzijas simptomiem ir jābūt izzudušiem vismaz 72 stundas Ja nepieciešams, var pastiprināt premedikāciju ⁷ un pacienti biežāk jākontrolē
3. pakāpe Drudzis $\geq 38^{\circ}\text{C}$ un/vai hipotensija, kuras novēršanai nepieciešams vazopresors (ar vazopresīnu vai bez tā), un/vai hipoksija, kuras novēršanai nepieciešama augstas plūsmas skābekļa ⁸ nodrošināšana, izmantojot deguna kanulu, sejas masku, elpināšanas masku ar rezervuāru vai Venturi masku	Jānozīmē simptomātiska ārstēšana Jāievada deksametazons ³ un tocilizumabs ^{4,5} Ja CRS ir refraktārs pret deksametazonu un tocilizumabu: jāievada alternatīvi imūnsupresanti⁹ un metilprednizolons 1000 mg/dienā intravenozi, līdz klīniskais stāvoklis ir uzlabojies	Pirms nākamās infūzijas simptomiem ir jābūt izzudušiem vismaz 72 stundas Pacienti biežāk jākontrolē, un līdz nākamās devas ievadīšanai viņi jāhospitalizē Ja nepieciešams, var pastiprināt premedikāciju ⁷ Ja CRS rodas pēc 5 mg vai 45 mg, nākamajai devai jābūt 5 mg. Pēc atlabšanas terapijas shēma jāatsāk. Ja, lietojot nākamās devas, rodas 3. pakāpes CRS, terapija pilnīgi jāpārtrauc.

CRS smaguma pakāpe	CRS ārstēšana²	Nākamā plānotā Lunsumio injekcija
4. pakāpe Drudzis $\geq 38^{\circ}\text{C}$ un/vai hipotensija, kuras novēršanai nepieciešami vairāki vazopresori (izņemot vazopresīnu), un/vai hipoksija, kuras novēršanai nepieciešama skābekļa nodrošināšana ar pozitīvu spiedienu (piemēram, CPAP, BiPAP, intubācija un plaušu mehāniskā ventilācija)	- Terapija ar Lunsumio pilnīgi jāpārtrauc, - jānozīmē simptomātiska ārstēšana, - jāievada deksametazons³ un tocilizumabs^{4,5} Ja CRS ir refraktārs pret deksametazonu un tocilizumabu: - jāievada alternatīvi imūnsupresanti⁹ un metilprednizolons 1000 mg/diena intravenozi līdz klīniskais stāvoklis ir uzlabojies.	

¹ ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy (Amerikas Transplantācijas un šūnu terapijas biedrība). Premedikācija var maskēt drudzi, tādēļ, ja klīniskā aina atbilst CRS, lūdzam ievērot šīs terapijas vadlīnijas.

² Ja CRS ir refraktārs pret terapiju, jāapsver citi iespējamie cēloņi, tai skaitā hemofagocītiska limfohistiocitoze.

³ Deksametazons jāievada 10 mg devā intravenozi ik pēc 6 stundām (vai līdzvērtīgas zāles) līdz klīniskais stāvoklis ir uzlabojies.

⁴ Pētījumā GO29781 CRS novēršanai pēc nepieciešamības tika ievadīta tocilizumaba deva 8 mg/kg intravenozi (ne vairāk par 800 mg vienas infūzijas laikā).

⁵ Ja pēc pirmās devas CRS klīniskās pazīmes un simptomi nemazinās, ar vismaz 8 stundu starplaiku intravenozi var ievadīt otru tocilizumaba 8 mg/kg devu (ne vairāk par divām devām katrā CRS gadījumā). Katrās sešās Lunsumio terapijas nedēļās kopējais tocilizumaba devu skaits nedrīkst pārsniegt 3 devas.

⁶ Zemas plūsmas skābekļa terapija tiek definēta kā skābekļa pievade ar ātrumu $< 6 \text{ l/min}$.

⁷ Papildu informāciju skatīt 1. tabulā.

⁸ Augstas plūsmas skābekļa terapija tiek definēta kā skābekļa pievade ar ātrumu $\geq 6 \text{ l/min}$.

⁹ Riegler L et al. (2019).

Ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītā neirotoksicitātes sindroma (ICANS) smaguma pakāpe un ārstēšana

ICANS nosaka, pamatojoties uz klīnisko ainu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ir jāizslēdz citi neiroloģisko simptomu cēloņi. Ja radušās aizdomas par ICANS, pacients jāaprūpē atbilstoši 5. tabulā sniegtajiem ieteikumiem.

5. tabula. Ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītais neirotoksicitātes sindroms (ICANS)

Smaguma pakāpe ^a	Rīcība
1. pakāpe Vērtējums <i>ICE</i>^b testā ir 7–9 punkti vai samaņas līmenis ir pazemināts, bet pacients spontāni atmostas	Uz laiku jāpārtrauc Lunsumio subkutānās injekcijas veikšana un neiroloģiskās toksicitātes simptomi jākontrolē līdz brīdim, kad <i>ICANS</i> ir izzudis.^{c,d} Jānodrošina balstterapija un jāapsver neirologa konsultācija un neiroloģiskie izmeklējumi. Ja pacients nelieto citus kortikosteroīdus, jāapsver vienreizēja deksametazona 10 mg deva. Krampju profilaksei jāapsver pretkrampju līdzekļi bez sedatīvas iedarbības (piemēram, levetiracetāms).
2. pakāpe Vērtējums <i>ICE</i>^b testā ir 3–6 punkti vai samaņas līmenis ir nomākts, bet pacients atmostas reakcijā uz balsi	Uz laiku jāpārtrauc Lunsumio subkutānās injekcijas veikšana un neiroloģiskās toksicitātes simptomi jākontrolē līdz brīdim, kad <i>ICANS</i> ir izzudis.^{c,d} Jānodrošina balstterapija un jāapsver neirologa konsultācija un neiroloģiskie izmeklējumi. Ja pacients nelieto citus kortikosteroīdus, jāārstē ar intravenozi lietojama deksametazona 10 mg devu ik pēc 6 stundām līdz brīdim, kad simptomi ir samazinājušies līdz 1. pakāpei, tad deva pakāpeniski jāsamazina. Krampju profilaksei jāapsver pretkrampju līdzekļi bez sedatīvas iedarbības (piemēram, levetiracetāms).
3. pakāpe Vērtējums <i>ICE</i>^b testā ir 0–2 punkti vai samaņas līmenis ir nomākts, bet pacients atmostas reakcijā uz taktiliem stimuliem, vai jebkāda klīniska krampju lēkme, kas ātri izzūd, vai fokāla/vietēja tūska neiroradioloģiskos izmeklējumos	Uz laiku jāpārtrauc Lunsumio subkutānās injekcijas veikšana un neiroloģiskās toksicitātes simptomi jākontrolē līdz brīdim, kad <i>ICANS</i> ir izzudis.^{d,e} Jānodrošina balstterapija, kas var ietvert intensīvo terapiju, un jāapsver neirologa konsultācija un neiroloģiskie izmeklējumi. Ja pacients nelieto citus kortikosteroīdus, jāārstē ar intravenozi lietojama deksametazona 10 mg devu ik pēc 6 stundām līdz brīdim, kad simptomi ir samazinājušies līdz 1. pakāpei, tad deva pakāpeniski jāsamazina. Krampju profilaksei jāapsver terapija ar pretkrampju līdzekli bez sedatīvas iedarbības līdz brīdim, kad <i>ICANS</i> izzudis. Krampju ārstēšanā pēc vajadzības jāizmanto pretkrampju līdzekļi. Ja 3. pakāpes <i>ICANS</i> rodas atkārtoti, jāapsver Lunsumio terapijas pilnīga pārtraukšana.

Smaguma pakāpe ^a	Rīcība
4. pakāpe Vērtējums <i>ICE</i>^b testā ir 0 punkti vai pacients nereaģē uz ārējiem stimuliem vai atmostas tikai pēc intensīviem vai atkārtotiem taktiliem stimuliem, vai dzīvībai bīstama ilgstoša krampju lēkme (> 5 min), vai atkārtotas krampju lēkmes bez sākotnējā stāvokļa atjaunošanās, vai dziļš fokāls motorisks vājums, vai difūza galvas smadzeņu tūska neiroradioloģiskos izmeklējumos	Pilnīgi jāpārtrauc subkutānās injekcijas veikšana. Jānodrošina balstterapija, kas var ietvert intensīvo terapiju, un jāapsver neirologa konsultācija un neiroloģiskie izmeklējumi. Ja pacients nelieto citus kortikosteroīdus, jāārstē ar intravenozi lietojama deksametazona 10 mg devu ik pēc 6 stundām līdz brīdim, kad simptomi ir samazinājušies līdz 1. pakāpei, tad deva pakāpeniski jāsamazina. Kā alternatīvu var apsvērt intravenozi lietojama metilprednizolona 1000 mg dienas devu 3 dienas; simptomu samazināšanās gadījumā aprūpe jāveic, kā aprakstīts iepriekš. Krampju profilaksei jāapsver terapija ar pretkrampju līdzekli bez sedatīvas iedarbības līdz brīdim, kad <i>ICANS</i> izzudis. Krampju ārstēšanā pēc vajadzības jāizmanto pretkrampju līdzekļi.

^a Amerikas Transplantoloģijas un šūnu terapijas biedrības (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy – ASTCT*) saskaņotie klasifikācijas kritēriji.

^b Ja pacients reaģē uz stimuliem un spēj veikt Ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītās encefalopātijas (*Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy – ICE*) testu, jānovērtē šādi rādītāji: orientēšanās (zina gadu, mēnesi, pilsētu, slimnīcu = 4 punkti); nosaukšana (nosauc 3 objektus, piemēram, norāda uz pulksteni, pildspalvu, pogu = 3 punkti); izpilda komandas (piemēram, “parādi man 2 pirkstus” vai “aizver acis un izbāz mēli” = 1 punkts); rakstīšana (spēj uzrakstīt parastu teikumu = 1 punkts) un uzmanība (skaita atpakaļ no 100 pa desmitiem = 1 punkts). Ja pacients nereaģē uz stimuliem un nespēj izpildīt *ICE* testu (4. pakāpes *ICANS*) = 0 punktu.

^c Pirms pieņemt lēmumu par Lunsumio subkutānās injekcijas atlikšanu, jāapsver neiroloģiskās toksicitātes veids.

^d Norādījumus par Lunsumio subkutānās injekcijas atsākšanu pēc atliktas devas skatīt sadaļā “*Atlikta vai izlaista deva*”.

^e Pirms Lunsumio lietošanas atsākšanas jānovērtē ieguvuma un riska attiecība.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem ≥ 65 gadu vecumā Lunsumio subkutānās injekcijas deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Lunsumio subkutānās injekcijas lietošana nav pētīta pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Pamatojoties uz farmakokinētiku, uzskata, ka pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Lunsumio subkutānās injekcijas lietošana nav pētīta pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Pamatojoties uz farmakokinētiku, uzskata, ka deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Lunsumio drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīti.

Lietošanas veids

5 mg un 45 mg devas jāievada tikai subkutānas injekcijas veidā. Injekcija jāievada subkutāni vēdera vai augšstilba audos, mainot injekcijas vietu katras devas ievadīšanai, bet nekad neveicot injekciju vietās, kur uz ādas ir tetovējumi, dzimumzīmes vai rētas, vai vietās, kur āda ir apsārtusi, ar asinsizplūdumiem, jutīga, cieta vai bojāta.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS)

Pacientiem, kuri ir saņēmuši Lunsumio subkutānas injekcijas veidā, radās CRS, tai skaitā dzīvībai bīstamas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pazīmes un simptomi ietvēra drudzi, hipotensiju un hipoksiju, CRS epizodes radās galvenokārt 1. ciklā un bija galvenokārt saistītas ar 1. un 8. dienas devas ievadīšanu. Visbiežāk ziņotās CRS pazīmes un simptomi $\geq 10\%$ pacientu, kuri tika ārstēti ar Lunsumio subkutānu injekciju un kuriem saskaņā ar ASTCT 2019 radās jebkuras pakāpes CRS notikumi (36 pacienti), bija drudzis, hipotensija, hipoksija, drebuļi, tahikardija un galvassāpes.

Pacientiem ir jāsaņem premedikācija ar kortikosteroīdiem, pretdrudža līdzekļiem un antihistamīniem vismaz līdz 1. cikla beigām. Pirms Lunsumio subkutānas injekcijas ievadīšanas pacientiem jāsaņem atbilstoša hidratācija. Pacienti ir jākontrolē, vai nerodas CRS pazīmes vai simptomi. Pacienti jāinformē, ka CRS pazīmju vai simptomu gadījumā neatkarīgi no to rašanās brīža nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība. Ārstiem jāuzsāk atbalstoša aprūpe, tocilizumaba un/vai kortikosteroīdu lietošana atbilstoši nepieciešamībai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nopietnas infekcijas

Pacientiem, kuri ir saņēmuši Lunsumio subkutānas injekcijas veidā, ir novērota nopietnu infekciju, piemēram, pneimonijas, COVID-19 un sepses rašanās; dažos gadījumos šīs blakusparādības bija dzīvībai bīstamas vai letālas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēc Lunsumio subkutānas injekcijas pacientiem novērota febrila neutropēnija.

Lunsumio subkutānas injekcijas veidā nedrīkst ievadīt, ja ir aktīva infekcija. Apsverot Lunsumio subkutānas injekcijas lietošanu pacientiem, kuriem anamnēzē ir atkārtotas vai hroniskas infekcijas (piemēram, hroniska, aktīva Epšteina-Barra vīrusa infekcija), blakusslimības, kas var radīt noslieci uz infekciju, vai pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši nozīmīgu imūnsupresīvu terapiju, ir jāievēro piesardzība. Pacientiem, ja nepieciešams, profilaktiski jānozīmē antibakteriālie, pretvīrusu vai pretsēnīšu līdzekļi. Pirms un pēc Lunsumio subkutānas injekcijas ievadīšanas pacienti jākontrolē, vai nerodas infekcijas pazīmes un simptomi, un jānozīmē atbilstoša ārstēšana. Febrilas neutropēnijas gadījumā pacienti jāizmeklē infekcijas atklāšanai un jāārstē ar antibiotiskiem līdzekļiem, šķidrumu un citiem uzturošās terapijas pasākumiem saskaņā ar vietējām vadlīnijām.

Ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītais neirotoksicitātes sindroms (ICANS)

Lunsumio subkutānas injekcijas terapijas laikā pacientiem ir radies *ICANS*, tai skaitā nopietnas un dzīvībai bīstamas reakcijas. *ICANS* var sākties vienlaicīgi ar *CRS*, pēc *CRS* izzušanas vai bez *CRS* izpausmēm. Klīniskajos pētījumos novērotās *ICANS* izpausmes bija apjukuma stāvoklis, letargija, encefalopātija, nomākts samaņas līmenis un atmiņas traucējumi. Vairums gadījumu radās terapijas 1. cikla laikā.

Pēc Lunsumio subkutānas injekcijas ievadīšanas ir jākontrolē, vai pacientiem nerodas *ICANS* pazīmes un simptomi. Pacienti jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību, ja jebkurā brīdī rodas pazīmes vai simptomi (skatīt pacienta kartīti turpmāk).

Pacienti jāiesaka ievērot piesardzību vadot transportlīdzekļus, braucot ar velosipēdu vai apkalpojot smagus vai potenciāli bīstamus mehānismus (vai izvairīties no šīm darbībām, ja ir radušies simptomi) (skatīt 4.7. apakšpunktu).

Tiklīdz rodas *ICANS* pirmās pazīmes vai simptomi, ir jāsāk piemērota terapija atbilstoši 5. tabulā sniegtajiem norādījumiem par *ICANS* aprūpi. Atbilstoši indikācijām Lunsumio subkutānas injekcijas terapija ir uz laiku vai pilnīgi jāpārtrauc.

Hemofagocītiska limfohistiocitoze

Pacienti, kuri saņem Lunsumio, ziņots par hemofagocītisku limfohistiocitozi (HLH), tai skaitā gadījumiem ar letālu iznākumu. HLH ir dzīvībai bīstams sindroms, kam raksturīgs drudzis, hepatomegālija un citopēnijas. Ja *CRS* pazīmes ir netipiskas vai ilgstošas, jāapsver HLH. Pacienti jākontrolē, vai nerodas HLH klīniskās pazīmes un simptomi (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja ir aizdomas par HLH, Lunsumio lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk HLH ārstēšana.

Audzēja uzliesmojums

Ar Lunsumio subkutānu injekciju ārstētiem pacientiem ziņots par audzēja uzliesmojumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tā izpausmes bija pirmreizējs izsvīdums pleirā vai tā pastiprināšanās, lokalizētas sāpes un pietūkums limfomas perēkļu vietās un audzēja iekaisums. Atbilstoši Lunsumio subkutānas injekcijas darbības mehānismam audzēja uzliesmojumu, visticamāk, izraisa T limfocītu pieplūdums audzēja lokalizācijas vietās pēc Lunsumio subkutānas injekcijas ievadīšanas.

Līdz šim nav atklāti specifiski audzēja uzliesmojuma riska faktori, taču pacientiem ar apjomīgiem audzējiem, kas atrodas tuvu elpceļiem un/vai vitāliem orgāniem, ir paaugstināts negatīvas ietekmes un saslimstības risks, kas saistīts ar sekundāru audzēja masas ietekmi pēc uzliesmojuma. Ar Lunsumio subkutānu injekciju ārstētie pacienti jākontrolē un jāizvērtē audzēja uzliesmojums kritiski svarīgajos anatomiskajos apvidos.

Audzēja sabrukšanas sindroms (tumour lysis syndrome, TLS)

Ar Lunsumio subkutānu injekciju ārstētiem pacientiem ziņots par *TLS* (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms Lunsumio subkutānas injekcijas ievadīšanas pacientiem ir jānodrošina atbilstoša hidratācija. Pacienti, ja nepieciešams, jānozīmē profilaktiska antihiperurikēmiska terapija (piemēram, alopurinols, rasburikāze). Pacienti jānovēro, vai nerodas *TLS* pazīmes vai simptomi; tas īpaši attiecas uz pacientiem ar lielu audzēja slogu vai strauju audzēja proliferāciju, kā arī uz pacientiem ar vājāku nieru darbību. Pacienti jākontrolē asins bioķīmiskie rādītāji un nekavējoties jānovērš tā novirzes.

Imunizācija

Vienlaicīgi ar Lunsumio subkutānu injekciju nedrīkst ievadīt dzīvas un/vai dzīvas novājinātas vakcīnas. Pētījumi pacientiem, kuriem nesen ievadītas dzīvas vakcīnas, nav veikti.

Pacienta kartīte

Ārstējošam ārstam ar pacientu jāpārrunā Lunsumio terapijas radītais risks. Pacientam ir jāizsniedz pacienta kartīte un jānorāda, ka tā vienmēr jāņem sev līdzi. Pacienta kartītē ir aprakstītas *CRS* un *ICANS* biežākās pazīmes un simptomi, tai skaitā norādījumi par to, kādos gadījumos pacientam jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur polisorbātu 20. Katrs Lunsumio 5 mg šķīduma injekcijām flakons satur 0,3 mg polisorbāta 20 un katrs Lunsumio 45 mg šķīduma injekcijām flakons satur 0,6 mg polisorbāta 20, kas ir līdzvērtīgi 0,6 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Nevar izslēgt īslaicīgu klīniski nozīmīgu ietekmi uz CYP450 substrātiem, kuriem ir šaurs terapeitiskais indekss (piemēram, varfarīna, vorikonazolu, ciklosporīnu u. c.), jo Lunsumio subkutānas injekcijas terapijas uzsākšana izraisa pārejošu citokīnu līmeņa paaugstināšanos, kas var inhibēt CYP450 enzīmus. Uzsākot terapiju ar Lunsumio subkutānu injekciju pacientiem, kuri lieto CYP450 substrātus ar šauru terapeitisko indeksu, jāapsver terapeitiska zāļu līmeņa kontrole. Pēc vajadzības jāpielāgo vienlaikus lietoto zāļu deva.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija

Lunsumio subkutānas injekcijas lietošanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc Lunsumio pēdējās subkutānās injekcijas sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ir jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi.

Grūtniecība

Dati par Lunsumio subkutānas injekcijas lietošanu grūtniecēm nav pieejami. Dati no pētījumiem ar dzīvniekiem nav pietiekami, lai vērtētu toksisku ietekmi uz reproduktivitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Lunsumio subkutānas injekcijas veidā nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai mosunetuzumabs vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajam un/vai zīdainim. Lunsumio subkutānas injekcijas terapijas laikā jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

Fertilitāte

Dati par ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. 26 nedēļas ilgos toksicitātes pētījumos ar garastes makakiem pie iedarbības (AUC), kas līdzīga iedarbībai (AUC) pacientiem, kuri saņēma ieteicamo devu, netika novēroti vīrišķo vai sievišķo reproduktīvo orgānu bojājumi.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus

Lunsumio subkutānas injekcijas veidā būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. *ICANS* iespējamības dēļ pacientiem, kuri saņem Lunsumio subkutānas injekcijas veidā, ir pazemināta apziņas līmeņa risks (skatīt 4.4. apakšpunktu). *ICANS* iespējamības dēļ pacientiem ir

jāiesaka ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekļus, braucot ar velosipēdu vai apkalpojot smagus vai potenciāli bīstamus mehānismus (vai izvairīties no šīm darbībām, ja ir radušies simptomi).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Šajā apakšpunktā aprakstītās nevēlamās blakusparādības tika novērotas pivotālajā klīniskajā pētījumā GO29781, pacientiem, kuri saņēma terapiju ar ieteicamo intravenozo devu (n=218) un ieteicamo subkutāno devu (n=139). Pacientiem bija folikulāra limfoma (51,8%), difūza lielo B šūnu limfoma (26,9%), transformēta folikulāra limfoma (9,8%) mantijas šūnu limfoma (7,3%), Rihtera (*Richter*) transformācija (3,9%) un cita histoloģiskā tipa audzējs (0,3%). Subkutāni ievadīto Lunsumio terapijas ciklu skaita mediāna bija 8 (diapazons no 1–17), 47,5% pacientu saņēma 8 ciklus un 16,6% saņēma vairāk nekā 8 ciklus līdz 17 cikliem.

Pacienti, kuri saņēma ieteicamo intravenozo devu (n=218) un subkutāno (n=139) devu, tika apvienoti šai drošuma populācijai (n=357). Šajā apvienotajā drošuma populācijā biežāk novērotās nevēlamās reakcijas ($\geq 20\%$) bija citokīnu atbrīvošanās sindroms, neitropēnija, izsitumi un augšējo elpceļu infekcija, kā arī reakcijas injekcijas vietā pacientiem, kuri ārstēti ar mosunetuzumabu subkutāni. Biežāk novērotās nopietnās nevēlamās blakusparādības ($\geq 2\%$) bija citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS) (17% atbilstoši *ASTCT* smaguma pakāpes klasifikācijai), pireksija (3%), sepse (3%), augšējo elpceļu infekcija (3%) un pneimonija (5%). Lunsumio lietošanu nevēlamo blakusparādību dēļ pilnīgi pārtrauca 5,8% (21/357) pacientu. Pacientiem, kuri saņēma ieteicamo subkutāno devu (n=139), nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ terapiju pārtrauca vairāk nekā viens patients, bija COVID-19 1,4% gadījumu (2/139) un COVID-19 pneimonija 3,6% gadījumu (5/139).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Nevēlamās blakusparādības turpmāk ir uzskaitītas atbilstoši *MedDRA* orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK) un biežuma grupai. Biežuma grupas tiek definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži (no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk (no $\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti (no $\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

6. tabula. Ar Lunsumio ārstētiem pacientiem novērotās nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase/ieteicamais termins vai nevēlamā blakusparādība	Visas smaguma pakāpes ¹⁹	3.–4. pakāpe
Infekcijas un infestācijas		
Augšējo elpceļu infekcija ¹	Ļoti bieži	Bieži
Urīnceļu infekcija ²	Bieži	Bieži
Pneimonija ³	Bieži	Bieži
Apakšējo elpceļu infekcija ⁴	Bieži	Retāk
Sepse ⁵	Bieži	Bieži
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)		
Audzēja uzliesmojums ⁶	Bieži	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
Neitropēnija ⁷	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Anēmija	Ļoti bieži	Bieži
Trombocitopēnija ⁸	Ļoti bieži	Bieži
Febrila neitropēnija	Bieži	Bieži
Imūnās sistēmas traucējumi		
Citokīnu atbrīvošanās sindroms ⁹	Ļoti bieži	Bieži
Hemofagocītiska limfohistiocitoze ^{10,17}	Retāk	Retāk

Orgānu sistēmu klase/ieteicamais termins vai nevēlamā blakusparādība	Visas smaguma pakāpes ¹⁹	3.–4. pakāpe
Vielmaiņas un uztures traucējumi		
Hipofosfatēmija ¹¹	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipokaliēmija ¹²	Ļoti bieži	Bieži
Hipomagnēmija ¹³	Bieži	Ļoti reti
Audzēja sabrukšanas sindroms	Retāk	Retāk
Nervu sistēmas traucējumi		
Galvassāpes ¹⁴	Ļoti bieži	Retāk
Reibonis ¹⁵	Bieži	Ļoti reti
Ar imūnsistēmas efektoršūnām saistīts neirotoksicitātes sindroms ^{16,17}	Bieži	Ļoti reti
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		
Caureja	Ļoti bieži	Retāk
Slikta dūša	Ļoti bieži	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi		
Izsitumi ¹⁸	Ļoti bieži	Bieži
Nieze	Ļoti bieži	Ļoti reti
Ādas sausums	Ļoti bieži	Ļoti reti
Ādas ekfoliācija	Bieži	Ļoti reti
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā		
Pireksija	Ļoti bieži	Bieži
Drebuļi	Ļoti bieži	Retāk
Reakcijas injekcijas vietā	Ļoti bieži	Ļoti reti
Izmeklējumi		
Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	Bieži	Bieži
Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	Bieži	Bieži

¹ Augšējo elpceļu infekcija ietver augšējo elpceļu infekciju, augšējo elpceļu vīrusinfekciju, nazofaringītu, sinusītu, rinovīrusu infekciju, bakteriālu sinusītu, vīrusu sinusītu, elpceļu infekciju, COVID-19 un elpceļu vīrusinfekciju.

² Urīnceļu infekcija (UCI) ietver UCI, Escherichia izraisītu UCI, akūtu pielonefrītu.

³ Pneimonija ietver pneimoniju un COVID-19 pneimoniju.

⁴ Apakšējo elpceļu infekcija ietver apakšējo elpceļu infekciju un bronhītu.

⁵ Sepsē ietver sepsi, septisko šoku, bakteriēmiju, Kandidu sepsi.

⁶ Audzēja uzliesmojums ietver audzēja uzliesmojumu, izsvīdumu pleirā, audzēja iekaisumu un sāpes sānos.

⁷ Neitropēnija ietver neitropēniju un samazinātu neitrofilu skaitu.

⁸ Trombocitopēnija ietver trombocitopēniju un samazinātu trombocītu skaitu.

⁹ Pēc Amerikas Transplantācijas un šūnu terapijas biedrības kritērijiem.

¹⁰ Hemofagocītiskā limfohistocitoze (HLH) ietver HLH.

¹¹ Hipofosfatēmija ietver hipofosfatēmiju un pazeminātu fosfora līmeni asinīs.

¹² Hipokalēmija ietver hipokalēmiju un pazeminātu kālija līmeni asinīs.

¹³ Hipomagnēmija ietver hipomagnēmiju un pazeminātu magnija līmeni asinīs.

¹⁴ Galvassāpes ietver galvassāpes, migrēnu un diskomfortu galvā.

¹⁵ Reibonis ietver reiboni un vertigo.

¹⁶ Atbilst *ICANS* medicīniskajam konceptam saskaņā ar Amerikas Transplantoloģijas un šūnu terapijas biedrības kritērijiem un ietver apjukuma stāvokli, *ICANS*, letargiju, encefalopātiju, pazeminātu samaņas līmeni un atmiņas traucējumus.

¹⁷ Biežums aprēķināts, pamatojoties uz papildu klīnisko pētījumu datiem.

¹⁸ Izsitumi ietver izsitumus, eritematozus izsitumus, eksfoliatīvus izsitumus, makulārus izsitumus, makulopapulārus izsitumus, niezošus izsitumus, pustulozus izsitumus, eritēmu, palmāru eritēmu, dermatītu, aknei līdzīgu dermatītu, kontaktdermatītu, plaukstu un pēdu eritrodizestēziju un masaliņām līdzīgus izsitumus.

¹⁹ 5. pakāpes nevēlamās blakusparādības radās tikai saistībā ar NB terminiem HLH, pneimonija, sepse un augšējo elpceļu infekcija (t.i., COVID-19) mosuntezumaba subkutānās injekcijas gadījumā (pa vienam katram) un saistībā ar NB terminiem pneimonija un sepse mosuntezumaba intravenozas infūzijas gadījumā (pa vienam katram).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS)

Jebkādas smaguma pakāpes CRS (atbilstoši *ASTCT* klasifikācijai) radās 26% (36/139) pacientu, un 2. pakāpes CRS radās 7,2% pacientu, bet 3. pakāpes CRS radās 1,4% pacientu, kuri tika ārstēti, izmantojot Lunsumio subkutānu injekciju.

Pēc 1. cikla 1. dienas devas jebkādas pakāpes CRS radās 15,8% pacientu; pēc 1. cikla 8. dienas devas – 11,7% pacientu; pēc 1. cikla 15. dienas devas – 2,2% pacientu; 0,8% gadījumu radās pacientiem pēc 2. cikla un 0% – pēc 3. vai vēlāka cikla. Laika mediāna no zāļu ievadīšanas sākuma līdz CRS sākumam 1. cikla 1. dienā bija 17,62 stundas (diapazons: 7,2–33,4 stundas), 1. cikla 8. dienā – 51,5 stundas (diapazons: 30,3–112,5 stundas), 1. cikla 15. dienā – 46,7 stundas (diapazons: 23,2–61,5 stundas) un 2. cikla 1. dienā – 34,85 stundas (diapazons: 34,8–34,8 stundas). CRS izzuda visiem pacientiem, un CRS gadījuma ilguma mediāna bija 2 dienas (diapazons 1–15 dienas).

Starp 36 pacientiem, kuriem radās CRS, biežākās CRS pazīmes un simptomi bija pireksija (97,2%), hipotensija (22%), hipoksija (19,4%), drebuļi (13,9%), galvassāpes (11,1%) un tahikardija (11,1%).

CRS gadījumu ārstēšanai tocilizumabs un/vai kortikosteroīdi tika lietoti 12% pacientu: 5,7% saņēma tikai tocilizumabu, 4,3% saņēma tikai kortikosteroīdus, bet 1,4% saņēma gan tocilizumabu, gan kortikosteroīdus. Pacienti ar 3. pakāpes CRS saņēma tocilizumabu, kortikosteroīdus, vazopresorus un/vai skābekļa pievadi.

CRS dēļ tika hospitalizēti 11,5% pacientu un hospitalizācijas ilguma mediāna nopietniem CRS gadījumiem bija 4,0 dienas (diapazons 1–34 dienas).

Neitropēnija

Pacientiem, kuri ārstēti ar Lunsumio intravenozas infūzijas vai subkutānas injekcijas veidā, jebkādas smaguma pakāpes neitropēnija radās 26,1% (93/357) pacientu, tai skaitā 22,7% bija 3.–4. pakāpes blakusparādība. Laika mediāna līdz pirmajam neitropēnijas/samazināta neitrofilo leukocītu skaita gadījuma sākumam bija 50 dienas (diapazons: 1–280 dienas), un ilguma mediāna bija 8 dienas (diapazons: 1–487 dienas). No 93 pacientiem, kuriem bija neitropēnijas/samazināta neitrofilo leukocītu skaita epizodes, 68% (63/93) blakusparādības mazināšanai saņēma terapiju ar G-CSF.

Nopietnas infekcijas

Pacientiem, kuri ārstēti ar Lunsumio intravenozas infūzijas vai subkutānas injekcijas veidā, jebkādas pakāpes nopietnas infekcijas radās 17% (60/357) pacientu. Pieciem (1,4%) pacientiem nopietnas infekcijas radās kopā ar 3.–4. pakāpes neitropēniju. Laika mediāna līdz pirmās nopietnās infekcijas sākumam bija 92 dienas (diapazons: 1–408 dienas), un ilguma mediāna bija 15,5 dienas (diapazons: 2–174 dienas). 5. pakāpes blakusparādība radās 2,5% (9/357) pacientu; šie gadījumi ietvēra COVID-19 pneimoniju, COVID-19, pneimoniju, septisko šoku un sepsi.

Ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītais neirotoksicitātes sindroms

Plašākā klīnisko pētījumu populācijā, ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītais neirotoksicitātes sindroms (ICANS) radās 2,1% (20/949) pacientu – 19 pacientiem bija 1.–2. pakāpes blakusparādība, bet 1 pacientam bija 3. pakāpes blakusparādība. Vairums gadījumu radās terapijas pirmā cikla laikā. Vairumā gadījumu blakusparādības izpausmes izzuda. Laika mediāna no pirmās devas līdz blakusparādības sākumam bija 17 dienas (diapazons: no 1 līdz 48 dienām). Ilguma mediāna bija 3 dienas (diapazons: no 1 līdz 20 dienām). Ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītās encefalopātijas (ICE) vērtēšana netika sistemātiski veikta atsaucēs pētījuma populācijā.

Audzēja uzliesmojums

Pacientiem, kuri ārstēti ar Lunsumio intravenozas infūzijas vai subkutānas injekcijas veidā, audzēja uzliesmojums (tai skaitā izsvīdums pleirā un audzēja iekaisums) radās 3,1% (11/357) pacientu, un ietvēra 1,4% ar 2. pakāpes un 1,4% ar 3. pakāpes blakusparādībām. Laika mediāna līdz sākumam bija 13 dienas (diapazons: 2–84 dienas), bet ilguma mediāna bija 36 dienas (diapazons: 15–105 dienas).

Audzēja sabrukšanas sindroms (tumour lysis syndrome, TLS)

Pacientiem, kuri ārstēti ar Lunsumio intravenozas infūzijas vai subkutānas injekcijas veidā, TLS radās 0,6% (2/357) pacientu un bija vienlaikus ar CRS. Vienam pacientiem, kuram radās 4. pakāpes TLS, bija folikulāra limfoma leikozes fāzē. TLS sākums tika novērots 2. un 24. dienā un izzuda attiecīgi 3 un 6 dienu laikā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā pacients rūpīgi jākontrolē, vai nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes un simptomi, un jāuzsāk atbilstoša simptomātiska terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi; citas monoklonālas antivielas un antivielas-zāļu konjugāti. ATKĶ kods: L01FX25

Darbības mehānisms

Mosunetuzumabs ir bispecifiska anti-CD20/CD3 T limfocītus saistoša anti-CD20 antiviele, kas darbojas pret CD20 ekspresējošiem B limfocītiem. Tas ir nosacīts agonists; mērķtiecīga B limfocītu bojāeja tiek novērota tikai tad, ja antiviele vienlaicīgi ir piesaistījies pie CD20 uz B limfocītu virsmas un pie CD3 uz T limfocītu virsmas. Abu mosunetuzumaba fragmentu iesaistīšanas rezultātā starp mērķa B limfocītu un citotoksisko T limfocītu izveidojas imunoloģiska sinapse un tiek aktivizēts T limfocīts. T limfocīta aktivizācijai imunoloģiskajā sinapsē sekojošā virzītā perforīna un granzīmu izdalīšanās izraisa B limfocīta lizēšanos un bojāeju.

Lielākajai daļai pacientu (attiecīgi 95,2% un 94,1%) Lunsumio subkutāna injekcija izraisīja B limfocītu skaita samazināšanos (kas definēta kā CD19 B limfocītu skaits < 5 šūnas/ml) pēc

sākotnējā ievadīšanas cikla (2. cikla 1. dienā) gan intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas veidā, un šis samazinājums saglabājās visu ārstēšanas laiku.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Recidivējoša vai refraktāra B limfocītu nehodžkina limfoma

Lai vērtētu Lunsumio subkutānās (SC) zāļu formas iedarbību pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru B limfocītu nehodžkina limfomu, tika veikts atklāts, daudzcentru, vairāku kohortu pētījums (GO29781). Folikulāras limfomas (FL) subkutānās terapijas kohortā (n=94) pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru FL (1.–3A stadija) iepriekš bija jābūt ārstētiem ar vismaz diviem sistēmiskiem terapijas līdzekļiem, tai skaitā anti-CD20 monoklonālo antivielu un alkilējošu līdzekli.

Pētījumā netika iekļauti pacienti ar aktīvu autoimūnu slimību, aktīvām infekcijām (t.i., hronisku aktīvu EBV infekciju, akūtu vai hronisku C hepatītu, B hepatītu, HIV infekciju), progresējošu multifokālo leikoencefalopātiju, CNS limfomu anamnēzē, makrofāgu aktivācijas sindromu/hemofagocītisku limfohistiocitozi anamnēzē, iepriekšēju alogēnu cilmes šūnu transplantāciju vai iepriekšēju orgāna transplantāciju.

Pacienti saņēma Lunsumio subkutāni 21 dienas ciklā šādi:

- 1. cikla 1. dienā: 5 mg
- 1. cikla 8. dienā: 45 mg
- 1. cikla 15. dienā: 45 mg
- 2. un turpmāko ciklu 1 diena: 45 mg.

Ciklu skaita mediāna bija 8, 63% pacientu saņēma 8 terapijas ciklus un 14,9% saņēma vairāk nekā 8 ciklus un līdz 17 cikliem.

Vecuma mediāna bija 65 gadi (diapazons no 35 līdz 84 gadiem), 50% bija > 65 gadu vecumā, un 12,8% bija ≥ 75 gadu vecumā. Piecdesmit seši procenti bija vīrieši, 85% bija baltādainie, 11% bija aziāti, 2% bija melnādainie, 100% ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 0 vai 1, un 25% pacientu bija apjomīga slimība (vismaz viens mezgls > 6 cm). Iepriekš saņemto terapiju skaita mediāna bija 3 (diapazons: 2–9), 47% pacientu iepriekš bija saņēmuši 2 terapijas, 19% iepriekš saņēmuši 3 terapijas, bet 34% iepriekš saņēmuši vairāk nekā 3 terapijas.

Visi pacienti iepriekš bija saņēmuši terapiju ar anti-CD20 monoklonālo antivielu un alkilējošu līdzekli, 20% iepriekš bija veikta cilmes šūnu autologā transplantācija, 12% iepriekš bija saņēmuši PI3K inhibitorus, 16% saņēma terapiju ar rituksimaba un lenalidomīda kombināciju, bet 4% bija saņēmuši terapiju ar CAR-T limfocītiem. Sešdesmit septiņi procenti pacientu bija refraktāri pret iepriekšējo terapiju ar anti-CD20 monoklonālu antivielu, bet 46% bija refraktāri gan pret terapiju ar anti-CD20 monoklonālu antivielu, gan pret terapiju ar alkilējošu līdzekli. Sešdesmit trīs procenti pacientu bija refraktāri pret pēdējo iepriekšējo terapiju, un 44% slimība bija progresējusi 24 mēnešu laikā pēc pirmās sistēmiskās terapijas.

Primārais mērķis šajā grupā bija pierādīt Lunsumio subkutāno injekciju farmakokinētisko līdzvērtību (*pharmacokinetic non-inferiority* – PKNI), salīdzinot ar Lunsumio intravenozo infūziju, pamatojoties uz iedarbības mērķa kritērijiem – AUC_{0-84 dienas} un C_{trough}(Cycle 3). Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 7. tabulā.

7. tabula. Efektivitātes kopsavilkums pacientiem ar recidivējošu/refraktāru FL

Efektivitātes rādītājs	Lunsumio subkutāna injekcija N=94
Novērošanas ilguma mediāna 20,7 mēneši (diapazons 1–34 mēneši)	
Pilnīga atbildes reakcija (CR), n (%) , (95% TI)	55 (58,5) (47,9; 68,6)
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (ORR), n (%) (95% TI)	70 (74,5) (64,4; 82,9)
Daļēja atbildes reakcija (PR) n (%) (95% TI)	15 (16,0) (9,2; 25,0)
Atbildes reakcijas ilgums (DOR)¹	N=70
Pacienti ar notikumu, n (%)	26 (37,1)
Mediāna, mēneši (95% TI)	22,4 (16,8; 22,8)
Īpatsvars bez notikuma pēc K-M	
12 mēneši (95% TI)	69,9 (58,5; 81,4)
18 mēneši (95% TI)	59,6 (45,8; 73,3)
Pilnīgas atbildes reakcijas ilgums (DOCR)²	N=55
Pacienti ar notikumu, n (%)	19 (34,5)
Mediāna, mēneši (95% TI)	20,8 (18,8; NS)
Īpatsvars bez notikuma pēc K-M	
12 mēneši (95% TI)	72,4 (59,9; 84,8)
18 mēneši (95% TI)	65,6 (51,0; 80,2)

TI = ticamības intervāls; K-M=Kaplan-Meier; NS=nav sasniegts.

Klīnisko datu apkopošana: 2021. gada 27. augusts.

Hipotēzes pārbaudītas primārajam mērķa kritērijam – CR īpatsvars atbilstoši IRF novērtējumam.

¹ DOR ir definēts kā laiks no dokumentētas PR vai CR sākuma brīža līdz brīdim, kad pacientam ir notikums (dokumentēta slimības progresēšana vai jebkāda cēloņa nāve atkarībā no tā, kas rodas vispirms).

² DOCR ir definēts kā laiks no dokumentētas CR sākuma brīža līdz brīdim, kad pacientam ir notikums (dokumentēta slimības progresēšana vai jebkāda cēloņa nāve atkarībā no tā, kas rodas vispirms).

DOR novērošanas ilguma mediāna bija 16,0 mēneši. Papildu pētnieciskie efektivitātes iznākumi ietvēra laika mediānu līdz pirmajai atbildes reakcijai (2,8 mēneši, diapazons: 1–16) un laika mediānu līdz pirmajai pilnīgajai atbildes reakcijai (2,9 mēneši, diapazons: 1–14).

Imūngenitāte

Mosunetuzumaba imūngenitāte tika novērtēta, izmantojot enzīmam piesaistītā imūnsorbenta testu (ELISA). No 216 pacientiem, kuri pētījumā GO27981 D un F grupā subkutāni saņēma monoterapiju ar Lunsumio un kuriem bija iespējams noteikt antivielu pret zālēm rašanos, pozitīvas atrades antivielu testā pret mosunetuzumabu nebija nevienam pacientam. Pamatojoties uz pieejamo informāciju, antivielu pret mosunetuzumabu klīnisko nozīmi nevarēja novērtēt.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Lunsumio vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās nobriedušu B limfocītu jaunveidojumu ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Reģistrācija ar nosacījumiem

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Tika konstatēts, ka Lunsumio subkutānas monoterapijas dozēšanas shēma 5/45/45 mg pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru folikulāru limfomu ar ≥ 2 iepriekš saņemtām terapijām farmokinētiski bija līdzvērtīgs Lunsumio intravenozas infūzijas monoterapijas dozēšanas shēmai 1/2/60/30 mg. Subkutāni intravenozi ievadīta $C_{\text{troughCYC3_OBS}}$ ģeometriskā vidējā attiecība (90% TI) bija 1,39 (1,20–1,61) un $AUC_{0-84} - 1,06$ (0,92–1,21).

Līdzīgi kā Lunsumio intravenozās infūzijas gadījumā, Lunsumio subkutānas injekcijas farmakokinētiskā iedarbība palielinājās aptuveni proporcionāli devai visā pētītajā devu diapazonā. Salīdzinot ar intravenozo ievadīšanu, subkutānas ievadīšanas metode saglabāja augstu relatīvo biopieejamību, un tās uzsūkšanās bija lēnāka, kā rezultātā samazinājās C_{max} un aizkavējās T_{max} .

Pēc pirmā mosunetuzumaba ievadīšanas cikla (t. i., 21 dienas) koncentrācija serumā sasniedz C_{max} pirms mosunetuzumaba subkutānās ievadīšanas shēmas 2. cikla 1. dienas sākuma ar vidējo maksimālo koncentrāciju 3,81 $\mu\text{g/ml}$ un %CV 53,9%. Farmakokinētiskā iedarbība ir apkopota 8. tabulā.

8. tabula. Mosunetuzumaba subkutānas injekcijas iedarbības rādītāji

	Modeļa prognozētais AUC (dienā·$\mu\text{g/ml}$)¹	Modeļa prognozētais C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)¹	Modeļa prognozētais C_{through} ($\mu\text{g/ml}$)¹
1. cikls (0.–21. diena)	36,7 (57,0)	3,81 (53,9)	3,45 (54,1)
2. cikls (21.–42. diena)	82,3 (50,9)	5,16 (50,3)	2,52 (55,7)
Līdzsvara stāvoklis ²	72,8 (34,5)	4,40 (36,7)	2,41 (34,2)

¹ Vērtības ir ģeometriskais vidējais ar ģeometrisku CV%

² Līdzsvara stāvokļa vērtības ir aptuveni 4. ciklā (63.–84. diena)

Uzsūkšanās

Lunsumio tiek ievadīts subkutāni. T_{max} tika sasniegts aptuveni 4–7 dienu laikā. Subkutānu injekciju shēmas relatīvā biopieejamība (F), salīdzinot ar intravenozu infūziju shēmu, līdzsvara koncentrācijā bija 0,898 (95% TI: 0,828–0,975).

Izkliede

Populācijā aprēķinātais mosunetuzumaba izklijes centrālais tilpums pēc intravenozas Lunsumio infūzijas un subkutānas injekcijas bija 5,49 l. Tā kā mosunetuzumabs ir antiViela, pētījumi par saistīšanos ar olbaltumvielām netika veikti.

Biotransformācija

Mosunetuzumaba metabolisma ceļš nav tieši pētīts. Sagaidāms, ka mosunetuzumabs, tāpat kā citi olbaltumvielu terapeitiskie līdzekļi, kataboliskās reakcijās tiks sašķelts par īsiem peptīdiem un aminoskābēm.

Eliminācija

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, ievadot intravenozi, aprēķinātais vidējais Cl_{ss} un sākotnējais klīrenss (CL_{base}) bija attiecīgi 1,08 l/dienā un 0,584 l/dienā. Subkutānā mosunetuzumaba aprēķinātais terminālais eliminācijas pusperiods līdzsvara stāvoklī, pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas modeli, bija 16,8 dienas.

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi pacientiem 18–88 gadu vecumā (n=228), vecums neietekmēja mosunetuzumaba farmakokinētiku. Šīs vecuma grupas pacientiem netika novērotas klīniski nozīmīgas mosunetuzumaba farmakokinētikas atšķirības.

Ķermeņa masa

Līdzīgi citām terapeitiskām olbaltumvielām, arī mosunetuzumaba aprēķinātais klīrenss un izkļiedes tilpums bija pozitīvi saistīts ar ķermeņa masu. Taču, pamatojoties uz iedarbības un atbildes reakcijas analīzi, kā arī klīniskās iedarbības robežvērtībām, ņemot vērā iedarbību pacientiem ar mazu (< 50 kg) vai lielu (≥ 12 kg) ķermeņa masu, pacienta ķermeņa masas dēļ deva nav īpaši jāpielāgo.

Dzimums

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, mosunetuzumaba līdzsvara koncentrācijas klīrenss sievietēm ir nedaudz mazāks (par ~13%) nekā vīriešiem. Pamatojoties uz iedarbības un atbildes reakcijas analīzi, deva nav jāpielāgo atkarībā no dzimuma.

Rase

Rase (aziāti salīdzinot ar neaziātiem) netika identificēta kā mosunetuzumaba farmakokinētiku ietekmējoša kovariāta.

Nieru darbības traucējumi

Īpaši pētījumi par nieru darbības traucējumu ietekmi uz mosunetuzumaba farmakokinētiku, nav veikti. Sagaidāms, ka neskartas mosunetuzumaba IgG monoklonālās antivielas izvadīšana caur nierēm būs neliela un maznozīmīga.

Mosunetuzumaba subkutānas lietošanas populācijas farmakokinētiskā FK analīze liecināja, ka kreatinīna klīrenss (CrCl) neietekmē mosunetuzumaba farmakokinētiku. Mosunetuzumaba farmakokinētika pacientiem ar viegliem (CrCl no 60 līdz 89 ml/min, n=92) vai vidēji smagiem (CrCl no 30 līdz 59 ml/min, n=41) nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu nieru darbību (CrCl ≥ 90 ml/min, n=88) bija līdzīga. Dati par farmakokinētiku pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl no 15 līdz 29 ml/min) ir ierobežoti (n=1), tāpēc ieteikumus par devām nevar sniegt. Lunsumio subkutānas injekcijas lietošana nav pētīta pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā un/vai, kuriem tiek veikta dialīze.

Aknu darbības traucējumi

Īpaši pētījumi par aknu darbības traucējumu ietekmi uz mosunetuzumaba farmakokinētiku nav veikti. IgG izvadīšana notiek galvenokārt ar intracelulāru katabolismu, tādēļ aknu darbības traucējumu ietekme uz mosunetuzumaba klīrensu nav gaidāma.

Mosunetuzumaba populācijas FK analīze liecināja, ka aknu darbības traucējumi neietekmē mosunetuzumaba farmakokinētiku. Mosunetuzumaba farmakokinētika pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns no > NAR līdz 1 x NAR vai ASAT > NAR, n=35) un pacientiem ar normālu aknu darbību (n=191) bija līdzīga. To pacientu skaits, kuriem bija vidēji smagi

(kopējais bilirubīns $> 1,5-3 \times \text{NAR}$, jebkāds ASAT līmenis, $n=1$) vai smagi aknu darbības traucējumi (kopējais bilirubīns $> 3-10 \times \text{NAR}$, jebkāds ASAT līmenis, $n=2$) bija ierobežots.

Pediatriskā populācija

Pētījumi par mosunetuzumaba farmakokinētiku pediatriskā populācijā (vecumā līdz 18 gadiem) nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Sistēmiska toksicitāte

Galvenās mosunetuzumaba neklīniskās atrades līdz 26 nedēļas ilgos vienreizējas un atkārtotu devu toksicitātes pētījumos bija pārejošs CRS pēc devas ievadīšanas, kas radās galvenokārt pēc pirmās devas, iekaisuma šūnu infiltrācija asinsvados/ap asinsvadiem galvenokārt CNS un retāk citos orgānos, kas, visticamāk, bija sekundāra citokīnu atbrīvošanās un imūnās sistēmas šūnu aktivizācijas izpausme, kā arī pastiprināta uzņēmība pret infekcijām pēc hroniskas lietošanas, kas bija saistīta ar noturīgu B limfocītu deficītu.

Visas šīs atrades tika uzskatītas par saistītām ar farmakoloģisko iedarbību, un tās visas bija atgriezeniskas. Visos pētījumos tika novērota viena krampju epizode vienam dzīvniekam, ja $C_{\max}$ un AUC iedarbība (vidējā vērtība uz laika vienību 7 dienu periodā) bija attiecīgi 3,3 un 1,8 reizu lielāka nekā pacientiem, kuri pētījumā GO29781 Lunsumio saņēma ieteicamajā devā un atbilstoši ieteicamajai shēmai.

Fertilitātes traucējumi

Vīrišķo un sievišķo reproduktīvo orgānu novērtējumi tika ietverti 26 nedēļas ilgā hroniskas toksicitātes pētījumā ar seksuāli nobriedušiem garastes makakiem, kuriem zāles tika ievadītas ar intravenozu infūziju. Mosunetuzumabs neietekmēja ne vīrišķos, nedz sievišķos reproduktīvās sistēmas orgānus, ja iedarbība (AUC) bija līdzīga iedarbībai (AUC) pacientiem, kuri saņēma ieteicamo devu.

Reproduktīvā toksicitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem par mosunetuzumaba toksisko ietekmi uz attīstību nav veikti. Pamatojoties uz datiem par zemu antivielu pārnesei caur placentu pirmā trimestra laikā, darbības mehānismu un pieejamajiem datiem par mosunetuzumabu, kā arī datiem par anti-CD20 antivielu farmakoloģisko grupu, teratogenitātes risks ir zems. Mosunetuzumaba pētījumi ar dzīvniekiem, kuriem nebija iestājusies grūsnība, liecina, ka ilgstošs B limfocītu skaita samazinājums var paaugstināt oportūnistisko infekciju risku; oportūnistiskās infekcijas var izraisīt augļa zaudējumu. Ar Lunsumio ievadīšanu saistītais pārejošais CRS arī var kaitīgi ietekmēt grūtniecību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns
L-metionīns
Etiķskābe (pH pielāgošanai)
Saharoze
Polisorbāts 20 (E 432)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Lunsumio subkutānās zāļu formas nesaderība ar polipropilēna vai polikarbonāta šļircu materiālu vai nerūsējošā tērauda pārneses un injekcijas adatām un polietilēna Luer konusu aizbāžņiem nav novērota.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi

Sagatavota šļirce

Pēc pārņemšanas no flakona uz šļirci Lunsumio šķīdums injekcijām jāinjicē nekavējoties, jo zāles nesatur pretmikrobu konservantus. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs zāļu lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā, izņemot gadījumus, kad sagatavošana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Ja Lunsumio šķīdums injekcijām no flakona tiek pārņemts šļircē kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos, zāles aizvērtā šļircē var uzglabāt ledusskapī 2 °C līdz 8 °C temperatūrā līdz 28 dienām, sargājot no gaismas, un/vai 9 °C līdz 30 °C temperatūrā līdz 24 stundām istabas apgaismojumā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

5 mg šķīdums injekcijām

1. hidrolītiskās klases stikla flakons ar fluora sveķiem pārklātu gumijas aizbāzni, alumīnija aizdari un brūnu, noņemamu plastmasas vāciņu, kas satur 5 mg šķīduma injekcijām.

Iepakojumā ir viens flakons.

45 mg šķīdums injekcijām

1. hidrolītiskās klases stikla flakons ar fluora sveķiem pārklātu gumijas aizbāzni, alumīnija aizdari un gaiši violetu, noņemamu plastmasas vāciņu, kas satur 45 mg šķīduma injekcijām.

Iepakojumā ir viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi par atkritumu likvidēšanu un citi norādījumi par rīkošanos

Vispārēji piesardzības pasākumi

Lai nepieļautu kļūdas zāļu lietošanā, jāpārbauda flakona marķējums, lai pārliecinātos, ka pagatavojamās un ievadāmās zāles ir Lunsumio, kas paredzēts subkutānas injekcijas veikšanai, nevis Lunsumio, kas paredzēts intravenozas infūzijas veikšanai

Lunsumio nesatur konservantus un ir paredzēts lietošanai tikai vienai devai. Rīkojoties ar šīm zālēm, jāievēro atbilstoši aseptiskas noteikumi. Nekratīt.

Pirms Lunsumio subkutānas injekcijas ievadīšanas zāles ir vizuāli jāpārbauda, lai pārlicinātos, ka tās nesatur sīkas daļiņas un nav mainījusies krāsa. Ja flakonā redzamas sīkas daļiņas, flakons jāiznīcina.

Katrs Lunsumio flakons ir gatavs lietošanai vienas subkutānas injekcijas veikšanai, un to nedrīkst atšķaidīt. Lunsumio šķīdums subkutānām injekcijām jāievelk, izmantojot atbilstoša izmēra pārneses adatu (ieteicamais izmērs 18G–21G). Jāņem šķīduma pārneses adatu un jāpievieno atbilstoša izmēra injekcijas adatu (ieteicams pievienot 25G līdz 30G izmēra adatu). Jāizmanto mazākā šļirce, ar kuru var precīzi ievadīt injekcijas tilpumu.

Šļircei jāpielīmē uzlīme, kas pievienota lietošanas instrukcijai.

Atkritumu likvidēšana

Jāsamazina zāļu izdalīšanās apkārtējā vidē. Zāles nedrīkst izliet notekūdeņos, un jāizvairās no to izmešanas sadzīves atkritumos.

Lietojot un likvidējot šļirces un citus asus medicīniskos piederumus, ir stingri jāievēro šādi nosacījumi:

- adatas un šļirces nekad nedrīkst lietot atkārtoti;
- visas izlietotās adatas un šļirces ir jāievieto aso priekšmetu tvertnē (necaurdurama un likvidējama tvertne).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2022. gada 3. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2025. gada 14. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (*PSUR*)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums reizi 6 mēnešos.

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;

- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

RAĪ jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā izplata Lunsumio, visiem pacientiem/aprūpētajiem, kuri varētu lietot Lunsumio, ir pieejama/nodrošināta pacienta kartīte, kurā pacientiem būs sniegta informācija un skaidrojums par citokīnu atbrīvošanās sindroma (*cytokine release syndrome -CRS*) un ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītā neirotoksicitātes sindroma (*ICANS*) riskiem. Pacienta kartītei ir jāsaturs arī brīdinājums veselības aprūpes speciālistiem, kuri ir iesaistīti pacienta ārstēšanā, ka pacients saņem Lunsumio.

Pacienta kartītei ir jāsaturs šāda galvenā informācija:

- galveno CRS pazīmju un simptomu apraksts;
- galveno *ICANS* pazīmju un simptomu apraksts;
- informācija par to, kurā brīdī nekavējoties ir jākonsultējas ar ārstu, vai jāvērsas pēc medicīniskas palīdzības, ja novēro kādu no *CRS* vai *ICANS* pazīmēm vai simptomiem.
- ārstējošā ārsta kontaktinformācija.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. panta 4. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai nodrošinātu papildu pierādījumus par mosunetuzumaba drošumu un efektivitāti folikulāras limfomas ārstēšanā, RAĪ jāiesniedz klīniskā pētījuma GO42909 rezultāti - randomizēts, atklāts, daudzcentru pētījums, kurā mosunetuzumabu novērtēs kombinācijā ar lenalidomīdu, salīdzinot ar rituksimabu kombinācijā ar lenalidomīdu, pacientiem ar folikulāru limfomu, kuri iepriekš saņēmuši vismaz vienu sistēmiskas terapijas veidu	2028. gada 1. ceturksnis

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lunsumio 1 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
mosunetuzumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs flakons satur 1 mg mosunetuzumaba, kas atbilst 1 mg/ml koncentrācijai.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: L-histidīns, L-metionīns, etiķskābe, saharoze, polisorbāts 20, ūdens injekcijām.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1 mg/1 ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tikai vienreizējai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nekratīt flakonu
Neizmantojot infūzijas sistēmā ar iebūvētu filtru

Uz ārējās kastītes iekšējā atloka



Neizmantojot infūzijas sistēmā ar iebūvētu filtru
Lietošanas instrukcijai pievienotā uzlīme ir jāpielīmē infūzijas maisam

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī
Nesasaldēt
Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/22/1649/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**2 ml FLAKONS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Lunsumio 1 mg sterils koncentrāts
mosunetuzumabum
i.v. pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 mg/1 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lunsumio 30 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
mosunetuzumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs flakons satur 30 mg mosunetuzumaba, kas atbilst 1 mg/ml koncentrācijai.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: L-histidīns, L-metionīns, etiķskābe, saharoze, polisorbāts 20, ūdens injekcijām.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
30 mg/30 ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tikai vienreizējai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nekratīt flakonu
Neizmantojot infūzijas sistēmā ar iebūvētu filtru

Uz ārējās kastītes iekšējā atloka



Neizmantojot infūzijas sistēmā ar iebūvētu filtru
Lietošanas instrukcijai pievienotā uzlīme ir jāpielīmē infūzijas maisam

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī
Nesasaldēt
Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/22/1649/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**50 ml FLAKONS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Lunsumio 30 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
mosunetuzumabum
intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

30 mg/30 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lunsumio 5 mg šķīdums injekcijām
mosunetuzumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs flakons satur 5 mg mosunetuzumaba, kas atbilst 5 mg/0,5 ml koncentrācijai.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: L-histidīns, L-metionīns, etiķskābe, saharoze, polisorbāts 20, ūdens injekcijām.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
5 mg/0,5 ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tikai vienreizējai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nekratīt flakonu

Uz ārējās kastītes iekšējā atloka

5 mg
subkutāni
Lietošanas instrukcijai pievienotā uzlīme ir jāpielīmē šļircei

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī
Nesasaldēt
Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/22/1649/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**2 ml FLAKONS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Lunsumio 5 mg šķīdums injekcijām
mosunetuzumabum
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

5 mg/0,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lunsumio 45 mg šķīdums injekcijām
mosunetuzumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs flakons satur 45 mg mosunetuzumaba, kas atbilst 45 mg/ml koncentrācijai.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: L-histidīns, L-metionīns, etiķskābe, saharoze, polisorbāts 20, ūdens injekcijām.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
45 mg/ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tikai vienreizējai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nekratīt flakonu

Uz ārējās kastītes iekšējā atloka

45 mg
subkutāni
Lietošanas instrukcijai pievienotā uzlīme ir jāpielīmē šļircei

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī
Nesasaldēt
Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/22/1649/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**2 ml FLAKONS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Lunsumio 45 mg šķīdums injekcijām
mosunetuzumabum
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

45 mg/ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Lunsumio 1 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai Lunsumio 30 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai mosunetuzumabum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunu informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsu.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Lunsumio un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Lunsumio lietošanas
3. Kā lietot Lunsumio
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Lunsumio
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Lunsumio un kādam nolūkam to lieto

Lunsumio satur aktīvo vielu mosunetuzumabu, kas ir antivielu veids. Tās ir pretvēža zāles. Tās lieto, lai ārstētu pieaugušos, kuriem ir asins vēzis, ko sauc par folikulāru limfomu (FL).

FL gadījumā balto asins šūnu veids, ko sauc par B šūnām, pārvēršas par vēža šūnām. Patoloģiskas B šūnas nedarbojas pareizi un pārāk strauji aug, nomācot kaulu smadzenēs un limfmezglos normālas B šūnas, kas palīdz aizsargāt Jūs pret infekcijām.

Lunsumio saņem pacienti, kuru FL ārstēšanai jau iepriekš ir izmēģināti vismaz divi ārstēšanas veidi, un kuru vēzis nav uz tiem reaģējis vai pēc tam ir atjaunojies.

Kā Lunsumio darbojas

Lunsumio aktīvā viela mosunetuzumabs ir monoklonāla antivielu – olbaltumvielas veids, kas organismā saistās pie specifiskiem mērķiem. Šajā gadījumā mosunetuzumabs piesaistās mērķim uz B šūnām, tai skaitā ļaundabīgām B šūnām, un citam mērķim uz T šūnām – cita veida baltām asins šūnām. T šūnas ir cita organisma aizsargsistēmas daļa, kas spēj iznīcināt invāziju izraisījušās šūnas. Līdzīgi tiltam, savienojot abu veidu šūnas, Lunsumio rosina T šūnas iznīcināt ļaundabīgās B šūnas. Tas palīdz kontrolēt FL un kavēt tās izplatīšanos.

2. Kas Jums jāzina pirms Lunsumio lietošanas

Jums nedrīkst ievadīt Lunsumio šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret mosunetuzumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Neskaidrību gadījumā pirms Lunsumio lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Lunsumio ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja uz Jums attiecas kāds no turpmāk minētajiem nosacījumiem (vai neesat par to pārliecināts):

- ja Jums jebkad ir bijuši sirds, plaušu vai nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir infekcija vai ir bijušas ilgstošas vai atkārtotas infekcijas;
- ja Jums ir jāveic vakcinācija, vai arī Jūs zināt, ka tā, iespējams, drīzumā būs jāveic.

Ja kāds no iepriekš minētajiem nosacījumiem attiecas uz Jums (vai neesat par to pārliecināts), pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja ārstēšanas laikā ar Lunsumio vai pēc tās Jums rodas kāds no turpmāk uzskaitītajiem blakusparādību simptomiem. Jums var būt nepieciešama papildu medicīniska ārstēšana. Blakusparādību simptomi ir uzskaitīti 4. punktā.

- **Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS)** – stāvoklis, kas saistīts ar zālēm, kas stimulē T šūnas.
 - Pirms katras infūzijas Jums var ievadīt zāles, kas mazina iespējamās citokīnu atbrīvošanās sindroma blakusparādības.
- **Ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītais neirotoksicitātes sindroms (ICANS)** – stāvoklis, kas saistīts ar zāļu ietekmi uz nervu sistēmu. Tā simptomi var būt atmiņas, runāšanās vai spriešanas traucējumi, apjukuma sajūta un vienlaicīgi ar dezorientāciju bieži rodas halucinācijas (neesošu lietu redzēšana, dzirdēšana vai sajūšana) un nespēja koncentrēties.
- **Hemofagocītiskā limfohistiocitoze** – stāvoklis, kad imūnsistēma ražo pārāk daudz infekciju apkarojošu šūnu, ko sauc par histiocītiem un limfocītiem. Pazīmes un simptomi var pārklāties ar CRS simptomiem; ārsts pārbaudīs, vai Jums nav šī stāvokļa, ja CRS nereaģē uz ārstēšanu, vai tas ir ilgāks, nekā paredzēts.
- **Audzēja sabrukšanas sindroms** – dažiem cilvēkiem var rasties neparasti augsts dažu sāļu līmenis asinīs – to izraisa strauja vēža šūnu sabrukšana ārstēšanas laikā.
 - Ārsts vai medmāsa veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Jums nav radies šis stāvoklis. Pirms katras devas infūzijas Jums ir jābūt labi hidratētam un Jums var ievadīt zāles, kas palīdz pazemināt augstu urīnskābes līmeni. Tas var palīdzēt vājināt iespējamās audzēja sabrukšanas sindroma blakusparādības.
- **Audzēja uzliesmojums** – Jūsu vēzis tiek iznīcināts, tādēļ tas var reaģēt un šķietami pastiprināties – to sauc par “audzēja uzliesmojuma reakciju”.
- **Infekcijas** – Jums var rasties infekcijas pazīmes, kas var atšķirties atkarībā no infekcijas vietas organismā.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Tas ir tāpēc, ka nav informācijas par šo zāļu lietošanu šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Lunsumio

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, kas iegādātas bez receptes, un augu izcelsmes zālēm.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ir svarīgi pateikt ārstam pirms ārstēšanas un tās laikā, ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību. Tas nepieciešams, jo Lunsumio var kaitēt nedzimušam bērnam.

- Nelietojiet Lunsumio grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad Jūs kopā ar ārstu esat vienojusies, ka ieguvums no ārstēšanas atsver risku nedzimušajam bērnam.

Kontracepcija

Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās Lunsumio devas ir jālieto efektīva kontracepcijas metode.

- Konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu par piemērotām kontracepcijas metodēm.

Barošana ar krūti

Ārstēšanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās devas Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti. Tas ir tādēļ, ka nav zināms, vai Lunsumio izdalās mātes pienā, tā radot risku bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Lunsumio būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai lietot instrumentus un apkalpot mehānismus. *ICANS* simptomu iespējamības dēļ Jums jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekli, braucot ar velosipēdu vai apkalpojot smagus vai potenciāli bīstamus mehānismus. Ja pašlaik Jums ir šādi simptomi, izvairieties no šādu darbību veikšanas un sazinieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu. Sīkāku informāciju par blakusparādībām skatīt 4. punktā.

Lunsumio satur polisorbātu

Šīs zāles satur šādu polisorbāta 20 daudzumu, kas ir līdzvērtīgi 0,6 mg/ml:

- Lunsumio 1 mg: katrs flakons satur 0,6 mg polisorbāta 20
- Lunsumio 30 mg: katrs flakons satur 18 mg polisorbāta 20

Polisorbāts 20 var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā lietot Lunsumio

Lunsumio ievada šādu zāļu lietošanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā. Ievērojiet ārsta izskaidroto ārstēšanas grafiku. Neskaidrību gadījumā vaicājiņiet ārstam.

Kā Lunsumio tiek ievadīts

Tas tiek ievadīts vēnā, pilinot (infūzijas veidā).

- Pirmajā ciklā tā ievadīšana ilgs 4 stundas. Katrs cikls ilgst 21 dienu, un pirmajā ciklā Jūs saņemsiet četru stundu ilgu infūziju 1. dienā, 8. dienā un 15. dienā.
- Ja blakusparādības nav pārāk smagas, nākamajos ciklos devu var ievadīt divu stundu laikā.

Zāles, kas Jums jālieto pirms Lunsumio ievadīšanas

No 30 līdz 60 minūtēm pirms Lunsumio ievadīšanas Jums var dot citas zāles. Tās palīdzēs novērst infūzijas reakcijas un drudzi. Šīs citas zāles var būt:

- kortikosteroīdi, piemēram, deksametazons vai metilprednizolons;
- paracetamols;
- antihistamīna līdzeklis, piemēram, difenhidramīns.

Cik daudz Lunsumio tiks ievadīts

Parasti Lunsumio tiek ievadīts 21 dienas ciklu veidā. Ieteicamais ārstēšanas ilgums ir vismaz astoņi cikli. Tomēr, ņemot vērā blakusparādības un slimības reakciju uz ārstēšanu, Jūs varētu saņemt līdz 17 cikliem.

1. ciklā Jūs 21 dienas laikā saņemsiet trīs Lunsumio devas.

- 1. dienā: 1 mg;
- 8. dienā: 2 mg;
- 15. dienā: 60 mg.

2. ciklā Jūs saņemsiet tikai vienu devu:

- 1. dienā: 60 mg.

3.–17. ciklā Jūs saņemsiet tikai vienu devu:

- 1. dienā: 30 mg.

Ja esat izlaidis kādu Lunsumio devu

Ja esat izlaidis apmeklējumu, nekavējoties vienojieties par nākamo apmeklējumu. Lai ārstēšana būtu maksimāli efektīva, ir ļoti svarīgi neizlaist nevienu devu.

Ja pārtraucat lietot Lunsumio

Nepārtrauciet ārstēšanu ar Lunsumio, ja vien neesat to pārrunājis ar ārstu. Tas nepieciešams, jo ārstēšanas pārtraukšanas gadījumā Jūsu stāvoklis var pasliktināties.

Ja Jums ir vēl kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no tālāk minēto nopietno blakusparādību simptomiem. Jums var rasties viens vai vairāki šie simptomi.

Citokīnu atbrīvošanās sindroms

Iespējamie simptomi ir:

- drudzis (38 °C vai augstāka temperatūra);
- drebuļi;
- auksta vai bāla, mikla āda;
- apgrūtināta elpošana;
- reibonis vai reibuma sajūta;
- ātra vai neritmiska sirdsdarbība;
- apjukums;
- stiprs nogurums vai vājums;
- ģībonis;
- redzes miglošanās;
- galvassāpes.

Hemofagocītiskā limfohistiocitoze

Iespējamie simptomi ir:

- drudzis;
- palielinātas aknas un/vai liesa;
- izsitumi uz ādas;
- palielināti limfmezgli;
- viegla zilumu veidošanās;
- nieru pataloģijas;
- elpošanas traucējumi;
- sirdsdarbības traucējumi.

Audzēja sabrukšanas sindroms

Iespējamie simptomi ir:

- drudzis;
- drebuļi;
- slikta dūša vai vemšana;
- apjukums;
- elpas trūkums;
- krampji (lēkmes);
- neritmiska sirdsdarbība;
- tumšs vai duļķains urīns;
- neparasti stiprs nogurums;
- muskuļu vai locītavu sāpes.

Asins analīzēs ir:

- paaugstināts kālija, fosfāta vai urīnskābes līmenis, kas var izraisīt nieru darbības traucējumus (audzēja sabrukšanas sindroma daļa).

Audzēja uzliesmojums

Iespējamie simptomi ir:

- jutīgi, palielināti limfmezgli;
- sāpes krūškurvī;
- klepus vai apgrūtināta elpošana;
- sāpes audzēja atrašanās vietā.

Infekcijas

Iespējamie simptomi ir:

- drudzis;
- klepus;
- sāpes krūškurvī;
- nogurums;
- elpas trūkums;
- sāpīgi izsitumi;
- sāpes rīklē;
- dedzinošas sāpes urinēšanas laikā;
- vājums vai slikta vispārējā pašsajūta.

Ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītais neirotoksicitātes sindroms (ICANS)

Simptomi var rasties vairākas dienas vai nedēļas pēc infūzijas, un sākotnēji tie var būt ļoti neizteikti.

Iespējamie simptomi ir:

- apjukums/dezorientācija;
- nogurums;
- psihiskā stāvokļa izmaiņas;
- pazemināts sāpju līmenis;
- atmiņas traucējumi.

Ja pēc Lunsumio ievadīšanas Jums ir radies kāds no šiem simptomiem, nekavējoties informējiet par to ārstu. Jums var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:

- izsitumi;
- ādas nieze;
- ādas sausums;
- caureja;

- galvassāpes;
- drudzis;
- drebuļi;
- citokīnu atbrīvošanās sindroms.

Asins analīzēs ir:

- mazs dažu balto asins šūnu skaits (neitropēnija);
- mazs sarkano asins šūnu skaits, kas izraisa nogurumu un elpas trūkumu;
- mazs trombocītu skaits, kā dēļ var vieglāk rasties zilumi vai asiņošana (trombocitopēnija);
- zems fosfāta, kālija vai magnija līmenis;
- augsts alanīna aminotransferāzes līmenis asinīs.

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- plaušu infekcija;
- augšējo elpceļu infekcija (deguna, rīkles, deguna blakusdobumu infekcija);
- urīnceļu infekcija;
- drudzis samazināta neitrofilo leukocītu (noteikta veida balto asins šūnu) skaita dēļ;
- audzēja uzliesmojums;
- nopietna imūnreakcija, kas ietekmē nervu sistēmu (ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītais neirotoksicitātes sindroms).

Asins analīzēs ir:

- paaugstināts aknu enzīmu līmenis, kas var liecināt par aknu darbības traucējumiem.

Retāk: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem:

- strauja audzēja šūnu sabrukšana, kas var izraisīt bioķīmiskas izmaiņas asinīs un orgānu, tai skaitā nieru, sirds un aknu, bojājumu (audzēja sabrukšanas sindroms);
- stāvoklis, kad imūnsistēma ražo pārāk daudz infekciju apkarojošu šūnu, ko sauc par histiocītiem un limfocītiem (hemofagocītiskā limfohistiocitoze).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Lunsumio

Lunsumio uzglabās veselības aprūpes speciālisti slimnīcā vai klīnikā. Norādījumi par uzglabāšanu, kas tiem jāievēro:

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas ir norādīts uz kastītes un flakona pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).
- Nesasaldēt.
- Atšķaidītu šķīdumu nedrīkst uzglabāt ilgāk par 24 stundām 2 °C–8 °C vai 24 stundām 9 °C–30 °C temperatūrā.
- Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Veselības aprūpes speciālists pareizi iznīcinās nevajadzīgās zāles. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Lunsumio satur

Aktīvā viela ir mosunetuzumabs.

- Lunsumio 1 mg: katrs flakons satur 1 miligramu (mg) mosunetuzumaba 1 ml šķīduma, kas atbilst 1 mg/ml koncentrācijai.
- Lunsumio 30 mg: katrs flakons satur 30 miligramus (mg) mosunetuzumaba 30 ml šķīduma, kas atbilst 1 mg/ml koncentrācijai.
- Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, L-metionīns, etiķskābe, saharoze, polisorbāts 20 (E432), ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu "Lunsumio satur polisorbātu").

Lunsumio ārējais izskats un iepakojums

Lunsumio ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts). Tas ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums, kas ir pildīts stikla flakonā.

Katrā Lunsumio iepakojumā ir viens flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<https://www.ema.europa.eu/>

Turpmāk sniegtā informācija ir paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Jāņem vērā pareizas procedūras rīcībai ar pretvēža zālēm un to iznīcināšanai.

Norādījumi par atšķaidīšanu

1. No infūzijas maisa atvelciet un iznīciniet tādu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām tilpumu, kas atbilst pacienta devai atbilstošajam Lunsumio tilpumam saskaņā ar tabulu zemāk.
2. Izmantojot sterilu šļirci, atvelciet no flakona nepieciešamo Lunsumio tilpumu un atšķaidiet to infūziju maisā. Iznīciniet flakonā atlikušo neizlietoto daļu.

1. tabula. Lunsumio atšķaidīšana

Terapijas diena		Lunsumio deva	Lunsumio tilpums 9 mg/ml (0,9%) vai 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām	Infūzijas maisa tilpums
1. cikls	1. diena	1 mg	1 ml	50 ml vai 100 ml
	8. diena	2 mg	2 ml	50 ml vai 100 ml
	15. diena	60 mg	60 ml	100 ml vai 250 ml
2. cikls	1. diena	60 mg	60 ml	100 ml vai 250 ml
3. un turpmākie cikli	1. diena	30 mg	30 ml	100 ml vai 250 ml

3. Maigi samaisiet infūzijas maisa saturu, lēnām apgrozot maisu. Nekratiet.
4. Pārbaudiet vai infūzijas maisā nav sīku daļiņu; ja tādas ir, iznīciniet infūzijas maisu.
5. Lietošanas instrukcijai pievienoto uzlīmi pielīmējiet pie infūzijas maisa.

Atšķaidītais šķīdums

Sagatavotās zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu lietošanas laikā un apstākļiem līdz zāļu lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā, izņemot gadījumus, kad atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.



Uzlīme

Pievienotā uzlīme ir jāuzlīmē infūzijas maisam

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Lunsumio 5 mg šķīdums injekcijām Lunsumio 45 mg šķīdums injekcijām mosunetuzumabum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunu informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsei.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Lunsumio un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Lunsumio lietošanas
3. Kā lietot Lunsumio
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Lunsumio
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Lunsumio un kādam nolūkam to lieto

Lunsumio satur aktīvo vielu mosunetuzumabu, kas ir antivielu veids. Tās ir pretvēža zāles. Tās lieto, lai ārstētu pieaugušos, kuriem ir asins vēzis, ko sauc par folikulāru limfomu (FL).

FL gadījumā balto asins šūnu veids, ko sauc par B šūnām, pārvēršas par vēža šūnām. Patoloģiskas B šūnas nedarbojas pareizi un pārāk strauji aug, nomācot kaulu smadzenēs un limfmezglos normālas B šūnas, kas palīdz aizsargāt Jūs pret infekcijām.

Lunsumio saņem pacienti, kuru FL ārstēšanai jau iepriekš ir izmēģināti vismaz divi ārstēšanas veidi, un kuru vēzis nav uz tiem reaģējis vai pēc tam ir atjaunojies.

Kā Lunsumio darbojas

Lunsumio aktīvā viela mosunetuzumabs ir monoklonāla antivielu – olbaltumvielas veids, kas organismā saistās pie specifiskiem mērķiem. Šajā gadījumā mosunetuzumabs piesaistās mērķim uz B šūnām, tai skaitā ļaundabīgām B šūnām, un citam mērķim uz T šūnām – cita veida baltām asins šūnām. T šūnas ir cita organisma aizsargsistēmas daļa, kas spēj iznīcināt invāziju izraisījušās šūnas. Līdzīgi tiltam, savienojot abu veidu šūnas, Lunsumio rosina T šūnas iznīcināt ļaundabīgās B šūnas. Tas palīdz kontrolēt FL un kavēt tās izplatīšanos.

2. Kas Jums jāzina pirms Lunsumio lietošanas

Jums nedrīkst ievadīt Lunsumio šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret mosunetuzumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Neskaidrību gadījumā pirms Lunsumio lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Lunsumio ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja uz Jums attiecas kāds no turpmāk minētajiem nosacījumiem (vai neesat par to pārliecināts):

- ja Jums jebkad ir bijuši sirds, plaušu vai nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir infekcija vai ir bijušas ilgstošas vai atkārtotas infekcijas;
- ja Jums ir jāveic vakcinācija, vai arī Jūs zināt, ka tā, iespējams, drīzumā būs jāveic.

Ja kāds no iepriekš minētajiem nosacījumiem attiecas uz Jums (vai neesat par to pārliecināts), pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja ārstēšanas laikā ar Lunsumio vai pēc tās Jums rodas kāds no turpmāk uzskaitītajiem blakusparādību simptomiem. Jums var būt nepieciešama papildu medicīniska ārstēšana. Blakusparādību simptomi ir uzskaitīti 4. punktā.

- **Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS)** – stāvoklis, kas saistīts ar zālēm, kas stimulē T šūnas.
 - Pirms katras injekcijas Jums var ievadīt zāles, kas mazina iespējamās citokīnu atbrīvošanās sindroma blakusparādības.
- **Ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītais neirotoksicitātes sindroms (ICANS)** – stāvoklis, kas saistīts ar zāļu ietekmi uz nervu sistēmu. Tā simptomi var būt atmiņas, runāšanās vai spriešanas traucējumi, apjukuma sajūta un vienlaicīgi ar dezorientāciju bieži rodas halucinācijas (neesošu lietu redzēšana, dzirdēšana vai sajušana) un nespēja koncentrēties.
- **Hemofagocītiskā limfohistiocitoze** – stāvoklis, kad imūnsistēma ražo pārāk daudz infekciju apkarojošu šūnu, ko sauc par histiocītiem un limfocītiem. Pazīmes un simptomi var pārklāties ar CRS simptomiem; ārsts pārbaudīs, vai Jums nav šī stāvokļa, ja CRS nereaģē uz ārstēšanu, vai tas ir ilgāks, nekā paredzēts.
- **Audzēja sabrukšanas sindroms** – daži cilvēki var rasties neparasti augsts dažu sāļu līmenis asinīs – to izraisa strauja vēža šūnu sabrukšana ārstēšanas laikā.
 - Ārsts vai medmāsa veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Jums nav radies šis stāvoklis. Pirms katras injekcijas Jums ir jābūt labi hidratētam un Jums var ievadīt zāles, kas palīdz pazemināt augstu urīnskābes līmeni. Tas var palīdzēt vājināt iespējamās audzēja sabrukšanas sindroma blakusparādības.
- **Audzēja uzliesmojums** – Jūsu vēzis tiek iznīcināts, tādēļ tas var reaģēt un šķietami pastiprināties – to sauc par “audzēja uzliesmojuma reakciju”.
- **Infekcijas** – Jums var rasties infekcijas pazīmes, kas var atšķirties atkarībā no infekcijas vietas organismā.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Tas ir tāpēc, ka nav informācijas par šo zāļu lietošanu šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Lunsumio

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, kas iegādātas bez receptes, un augu izcelsmes zālēm.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ir svarīgi pateikt ārstam pirms ārstēšanas un tās laikā, ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību. Tas nepieciešams, jo Lunsumio var kaitēt nedzimušam bērnam.

- Nelietojiet Lunsumio grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad Jūs kopā ar ārstu esat vienojusies, ka ieguvums no ārstēšanas atsvēr risku nedzimušajam bērnam.

Kontracepcija

Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās Lunsumio devas ir jālieto efektīva kontracepcijas metode.

- Konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu par piemērotām kontracepcijas metodēm.

Barošana ar krūti

Ārstēšanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās devas Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti. Tas ir tādēļ, ka nav zināms, vai Lunsumio izdalās mātes pienā, tā radot risku bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Lunsumio būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai lietot instrumentus un apkalpot mehānismus. *ICANS* simptomu iespējamības dēļ Jums jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekli, braucot ar velosipēdu vai apkalpojot smagus vai potenciāli bīstamus mehānismus. Ja pašlaik Jums ir šādi simptomi, izvairieties no šādu darbību veikšanas un sazinieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu. Sīkāku informāciju par blakusparādībām skatīt 4. punktā.

Lunsumio satur polisorbātu

Šīs zāles satur šādu polisorbāta 20 daudzumu, kas ir līdzvērtīgi 0,6 mg/ml:

- Lunsumio 5 mg: katrs flakons satur 0,3 mg polisorbāta 20
- Lunsumio 45 mg: katrs flakons satur 0,6 mg polisorbāta 20

Polisorbāts 20 var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā lietot Lunsumio

Lunsumio ievada šādu zāļu lietošanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā. Ievērojiet ārsta izskaidroto ārstēšanas grafiku. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam.

Kā Lunsumio tiek ievadīts

Lunsumio šķīdums injekcijām (5 mg un 45 mg).

To ievada injekcijas veidā zem ādas.

Zāles, kas Jums jālieto pirms Lunsumio ievadīšanas

No 30 līdz 60 minūtēm pirms Lunsumio ievadīšanas Jums var dot citas zāles. Tās palīdzēs novērst infūzijas reakcijas un drudzi. Šīs citas zāles var būt:

- kortikosteroīdi, piemēram, deksametazons vai metilprednizolons;
- paracetamols;
- antihistamīna līdzeklis, piemēram, difenhidramīns.

Cik daudz Lunsumio tiks ievadīts

1. ciklā Jūs 21 dienas laikā saņemsiet trīs Lunsumio devas.

- 1. dienā: 5 mg;
- 8. dienā: 45 mg;
- 15. dienā: 45 mg.

2.–17. ciklā Jūs saņemsiet tikai vienu devu:

- 1. dienā: 45 mg.

Ja esat izlaidis kādu Lunsumio devu

Ja esat izlaidis apmeklējumu, nekavējoties vienojieties par nākamo apmeklējumu. Lai ārstēšana būtu maksimāli efektīva, ir ļoti svarīgi neizlaist nevienu devu.

Ja pārtraucat lietot Lunsumio

Nepārtrauciet ārstēšanu ar Lunsumio, ja vien neesat to pārrunājis ar ārstu. Tas nepieciešams, jo ārstēšanas pārtraukšanas gadījumā Jūsu stāvoklis var pasliktināties.

Ja Jums ir vēl kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no tālāk minēto nopietno blakusparādību simptomiem. Jums var rasties viens vai vairāki šie simptomi.

Citokīnu atbrīvošanās sindroms

Iespējamie simptomi ir:

- drudzis (38 °C vai augstāka temperatūra);
- drebuļi;
- auksta vai bāla, mikla āda;
- apgrūtināta elpošana;
- reibonis vai reibuma sajūta;
- ātra vai neritmiska sirdsdarbība;
- apjukums;
- stiprs nogurums vai vājums;
- gēibonis;
- redzes miglošanās;
- galvassāpes.

Hemofagocītiskā limfohistiocitoze

Iespējamie simptomi ir:

- drudzis;
- palielinātas aknas un/vai liesa;
- izsitumi uz ādas;
- palielināti limfmezgli;
- viegla zilumu veidošanās;
- nieru pataloģijas;
- elpošanas traucējumi;
- sirdsdarbības traucējumi.

Audzēja sabrukšanas sindroms

Iespējamie simptomi ir:

- drudzis;
- drebuļi;
- slikta dūša vai vemšana;
- apjukums;
- elpas trūkums;
- krampji (lēkmes);

- neritmiska sirdsdarbība;
- tumšs vai duļķains urīns;
- neparasti stiprs nogurums;
- muskuļu vai locītavu sāpes.

Asins analīzēs ir:

- paaugstināts kālija, fosfāta vai urīnskābes līmenis, kas var izraisīt nieru darbības traucējumus (audzēja sabrukšanas sindroma daļa).

Audzēja uzliesmojums

Iespējamie simptomi ir:

- jutīgi, palielināti limfmezgli;
- sāpes krūškurvī;
- klepus vai apgrūtināta elpošana;
- sāpes audzēja atrašanās vietā.

Infekcijas

Iespējamie simptomi ir:

- drudzis;
- klepus;
- sāpes krūškurvī;
- nogurums;
- elpas trūkums;
- sāpīgi izsitumi;
- sāpes rīklē;
- dedzinošas sāpes urinēšanas laikā;
- vājums vai slikta vispārējā pašsajūta.

Ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītais neirotoksicitātes sindroms (ICANS)

Simptomi var rasties vairākas dienas vai nedēļas pēc infūzijas, un sākotnēji tie var būt ļoti neizteikti.

Iespējamie simptomi ir:

- apjukums/dezorientācija;
- nogurums;
- psihiskā stāvokļa izmaiņas;
- pazemināts samaņas līmenis;
- atmiņas traucējumi.

Ja pēc Lunsumio ievadīšanas Jums ir radies kāds no šiem simptomiem, nekavējoties informējiet par to ārstu. Jums var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:

- izsitumi;
- ādas nieze;
- ādas sausums;
- caureja;
- galvassāpes;
- drudzis;
- drebuļi;
- citokīnu atbrīvošanās sindroms;
- reakcija injekcijas vietā (tikai ievadot zem ādas).

Asins analīzēs ir:

- mazs dažu balto asins šūnu skaits (neitropēnija);
- mazs sarkano asins šūnu skaits, kas izraisa nogurumu un elpas trūkumu;
- mazs trombocītu skaits, kā dēļ var vieglāk rasties zilumi vai asiņošana (trombocitopēnija);
- zems fosfāta, kālija vai magnija līmenis;

- augsts alanīna aminotransferāzes līmenis asinīs.

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- plaušu infekcija;
- augšējo elpceļu infekcija (deguna, rīkles, deguna blakusdobumu infekcija);
- urīnceļu infekcija;
- drudzis samazināta neitrofilo leukocītu (noteikta veida balto asins sūnu) skaita dēļ;
- audzēja uzliesmojums;
- nopietna imūnreakcija, kas ietekmē nervu sistēmu (ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītais neirotoksicitātes sindroms).

Asins analīzēs ir:

- paaugstināts aknu enzīmu līmenis, kas var liecināt par aknu darbības traucējumiem.

Retāk: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem:

- strauja audzēja šūnu sabrukšana, kas var izraisīt bioķīmiskas izmaiņas asinīs un orgānu, tai skaitā nieru, sirds un aknu, bojājumu (audzēja sabrukšanas sindroms);
- stāvoklis, kad imūnsistēma ražo pārāk daudz infekciju apkarojošu šūnu, ko sauc par histiocītiem un limfocītiem (hemofagocītiskā limfohistiocitoze).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Lunsumio

Lunsumio uzglabās veselības aprūpes speciālisti slimnīcā vai klīnikā. Norādījumi par uzglabāšanu, kas tiem jāievēro:

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas ir norādīts uz kastītes un flakona pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).
- Nesasaldēt.
- Subkutānai injekcijai sagatavotā šļirce jāievada nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, aizvērtu šļirci nedrīkst uzglabāt ilgāk par 28 dienām 2 °C–8 °C temperatūrā un 24 stundām 9 °C–30 °C temperatūrā.
- Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Veselības aprūpes speciālists pareizi iznīcinās nevajadzīgās zāles. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Lunsumio satur

- Aktīvā viela ir mosunetuzumabs.
- Lunsumio 5 mg: katrs flakons satur 5 miligramus (mg) mosunetuzumaba 0,5 ml šķīduma, kas atbilst 10 mg/ml koncentrācijai.
- Lunsumio 45 mg: katrs flakons satur 45 miligramus (mg) mosunetuzumaba 1 ml šķīduma, kas atbilst 45 mg/ml koncentrācijai.

- Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, L-metionīns, etiķskābe, saharoze, polisorbāts 20 (E432), ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu "Lunsumio satur polisorbātu").

Lunsumio ārējais izskats un iepakojums

Lunsumio ir šķīdums injekcijām (sterils šķīdums). Tas ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši brūngani dzeltens šķidrums, kas ir iepildīts stikla flakonā.

Katrā Lunsumio iepakojumā ir viens flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<https://www.ema.europa.eu>

Turpmāk sniegtā informācija ir paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Jāņem vērā pareizas procedūras rīcībai ar pretvēža zālēm un to iznīcināšanu.

Norādījumi par sagatavošanu

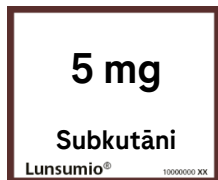
1. Izņemiet no ledusskapja vienu 5 mg vai 45 mg Lunsumio flakonu. NEKRATIET flakonu.
2. Ievelciet nepieciešamo Lunsumio šķīduma daudzumu no flakona šļircē.
3. Marķējiet šļirci ar zāļu nosaukumu, devu (5 mg vai 45 mg), datumu un laiku.
4. Uzlīmējiet šļircei uzlīmi, kas pievienota lietošanas instrukcijai.
5. Izmetiet flakonu un neizlietoto Lunsumio daudzumu saskaņā ar vietējām prasībām.

Sagatavota šļirce

Pēc pārņemšanas no flakona uz šļirci Lunsumio šķīdums injekcijām jāinjicē nekavējoties, jo zāles nesatur pretmikrobu konservantus. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs zāļu lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā, izņemot gadījumus, kad sagatavošana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Ja Lunsumio šķīdums injekcijām no flakona tiek pārņemts šļircē kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos, zāles aizvērtā šļircē var uzglabāt ledusskapī 2 °C līdz 8 °C temperatūrā līdz 28 dienām, sargājot no gaismas, un/vai 9 °C līdz 30 °C temperatūrā līdz 24 stundām istabas apgaismojumā.

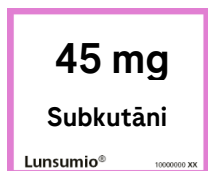
Izmantojot 5 mg/0,5 ml formu



Uzlīme

Pievienotā uzlīme ir jāuzlīmē šļircei

Izmantojot 45 mg/ml formu



Uzlīme

Pievienotā uzlīme ir jāuzlīmē šļircei