

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lunsumio 1 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Lunsumio 30 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Lunsumio 1 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 1 mg mosunetuzumab i 1 ml, med en konsentrasjon på 1 mg/ml.

Lunsumio 30 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 30 mg mosunetuzumab i 30 ml, med en konsentrasjon på 1 mg/ml.

Mosunetuzumab er en full-lengde, isotype av humanisert anti-CD20/CD3 immunglobulin (Ig) G1 som er produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-celler) ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Lunsumio som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært follikulært lymfom (FL) som har fått minst to tidligere systemiske behandlinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Lunsumio skal bare administreres under tilsyn av kvalifisert helsepersonell med erfaring innen kreftbehandling, i et miljø med tilstrekkelige medisinske ressurser for behandling av alvorlige reaksjoner, slik som cytokinfrigjøringssyndrom (CRS) og immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS) (se nedenfor og pkt. 4.4).

Dosering

Profylakse og premedisinering

Pasientene skal være godt hydrerte før behandling med Lunsumio.

Anbefalt premedisinering med tanke på CRS og infusjonsrelaterte reaksjoner er vist i tabell 1.

Tabell 1 Premedisinering til pasienter før infusjon med Lunsumio

Pasienter som trenger premedisinering	Premedisinering	Administrasjon
Syklus 1 og 2: alle pasienter	Intravenøse kortikosteroider: deksametason 20 mg eller metylprednisolon 80 mg	Fullført minst 1 time før infusjon med Lunsumio
Syklus 3 og etterfølgende sykluser: pasienter som ved foregående dose opplevde CRS av enhver grad.	Antihistamin: 50-100 mg difenhydraminhydroklorid eller tilsvarende oralt eller intravenøst antihistamin	Minst 30 minutter før infusjon med Lunsumio
	Antipyretikum: 500-1000 mg paracetamol	

Anbefalt dose av Lunsumio for hver 21-dagers syklus er angitt i tabell 2.

Tabell 2 Dose Lunsumio for pasienter med residivert eller refraktært follikulært lymfom

Behandlingsdag		Dose Lunsumio	Infusjonshastighet
Syklus 1	Dag 1	1 mg	I syklus 1 skal Lunsumio-infusjonene administreres over minst 4 timer.
	Dag 8	2 mg	
	Dag 15	60 mg	
Syklus 2	Dag 1	60 mg	Hvis infusjonene i syklus 1 var godt tolerert, kan etterfølgende infusjoner med Lunsumio administreres over 2 timer.
Syklus 3 og etterfølgende sykluser	Dag 1	30 mg	

Behandlingsvarighet

Lunsumio skal gis i 8 sykluser, med mindre pasienten opplever uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon.

Pasienter som oppnår komplett respons behøver ikke å behandles i mer enn 8 sykluser. Pasienter som etter 8 sykluser oppnår delvis respons eller har stabil sykdom som respons på behandling med Lunsumio, skal få ytterligere 9 behandlingssykluser (totalt 17 sykluser), med mindre pasienten opplever uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon.

Forsinket eller uteblitt dose

Hvis en dose i syklus 1 er forsinket i > 7 dager, skal foregående tolererte dose gjentas før man gjenopptar det planlagte behandlingsregimet.

Hvis det oppstår et behandlingsavbrudd mellom syklus 1 og 2 som fører til et behandlingsfritt intervall på ≥ 6 uker, skal Lunsumio gis med 1 mg på dag 1, 2 mg på dag 8, og deretter gjenopptas den planlagte behandlingen for syklus 2 på 60 mg på dag 15.

Hvis et behandlingsavbrudd fører til et behandlingsfritt intervall på ≥ 6 uker mellom noen av syklusene fra og med syklus 3, skal Lunsumio gis med 1 mg på dag 1, 2 mg på dag 8, og deretter gjenopptas det planlagte behandlingsregimet med 30 mg på dag 15.

Dosejustering

Hos pasienter som opplever grad 3- eller grad 4-reaksjoner (f.eks. alvorlig infeksjon, tumoroppblussing/"Tumor flare-reaksjon" (TFR), tumorlysesyndrom), skal man gjøre et midlertidig opphold i behandlingen inntil symptomene opphører (se pkt. 4.4).

Cytokinfrigjøringsyndrom

CRS-diagnosen skal baseres på klinisk presentasjon (se pkt. 4.4). Pasienter skal undersøkes og behandles for andre årsaker til feber, hypoksi og hypotensjon, som f.eks infeksjoner eller sepsis. Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) kan være klinisk umulig å skjelne fra manifestasjoner av CRS. Ved mistanke om CRS eller IRR skal pasientene behandles i henhold til anbefalingene i Tabell 3.

Tabell 3 Gradering¹ og håndtering av CRS

CRS-grad	Håndtering av CRS ²	Neste planlagte infusjon med Lunsumio
Grad 1 Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Hvis CRS oppstår under infusjon: • Infusjonen skal avbrytes og symptomene behandles • Infusjonen skal gjenopptas med samme hastighet straks symptomene opphører • Hvis symptomene kommer tilbake når administrasjon gjenopptas, skal den pågående infusjonen avbrytes Hvis CRS oppstår etter infusjon: • Gi symptomatisk behandling Hvis CRS varer > 48 timer etter symptomatisk behandling: • Deksametason³ og/eller tocilizumab^{4,5} skal vurderes	Pasienten skal ha vært symptomfri i minst 72 timer før neste infusjon gis Pasienten skal kontrolleres med tettere intervall
Grad 2 Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ og/eller hypotensjon som ikke krever vasopressorer og/eller hypoksi som krever lav oksygentilførsel ⁶ med nesekateter eller ”blow-by”	Hvis CRS oppstår under infusjon: • Infusjonen skal avbrytes og symptomene behandles • Infusjonen skal gjenopptas med 50 % hastighet straks symptomene opphører • Hvis symptomene kommer tilbake når administrasjon gjenopptas, skal den pågående infusjonen avbrytes Hvis CRS oppstår etter infusjon: • Gi symptomatisk behandling Hvis symptomatisk behandling ikke fører til bedring: • Deksametason³ og/eller tocilizumab^{4,5} skal vurderes	Pasienten skal ha vært symptomfri i minst 72 timer før neste infusjon gis Premedisinering skal maksimeres på egnet vis ⁷ Vurder å gi neste infusjon med 50 % hastighet, og med hyppigere kontroller av pasienten
Grad 3 Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ og/eller hypotensjon som krever vasopressor (med eller uten vasopressin) og/eller hypoksi som krever høy oksygentilførsel ⁸ med nesekateter, oksygenmaske,	Hvis CRS oppstår under infusjon: • Pågående infusjon skal avbrytes • Gi symptomatisk behandling • Deksametason³ og tocilizumab^{4,5} skal administreres Hvis CRS oppstår etter infusjon: • Gi symptomatisk behandling • Deksametason³ og tocilizumab^{4,5} skal administreres	Pasienten skal ha vært symptomfri i minst 72 timer før neste infusjon gis Pasienten skal legges inn på sykehus ved neste infusjon Premedisinering skal maksimeres på egnet vis ⁷ Neste infusjon skal administreres med 50 % hastighet

CRS-grad	Håndtering av CRS ²	Neste planlagte infusjon med Lunsumio
reservoirmaske eller Venturimaske	Hvis CRS er refraktær mot deksametason og tocilizumab: Alternative immunsuppressiva⁹ og 1000 mg/dag med intravenøs metylprednisolon skal administreres inntil klinisk bedring ses	
Grad 4 Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ og/eller hypotensjon som krever flere vasopressorer (ikke vasopressin) og/eller hypoksi som krever oksygentilførsel med overtrykk (f.eks. CPAP, BiPAP, intubering og mekanisk ventilasjon)	Hvis CRS oppstår under eller etter infusjon: - Behandling med Lunsumio skal seponeres permanent - Gi symptomatisk behandling - Deksametason³ og tocilizumab^{4,5} skal administreres Hvis CRS er refraktær mot deksametason og tocilizumab: - Alternative immunsuppressiva⁹ og 1000 mg/dag med intravenøs metylprednisolon skal administreres inntil klinisk bedring ses	

¹ ASTCT = "American Society for Transplant and Cellular Therapy". Premedisinering kan maskere feber. Hvis det kliniske bildet tyder på CRS skal derfor disse retningslinjene for behandling følges

² Hvis CRS er refraktært mot behandling, vurder andre årsaker slik som hemofagocytisk lymfohistiocytose

³ 10 mg deksametason skal administreres intravenøst hver 6. time (eller tilsvarende) inntil klinisk bedring ses

⁴ I studie GO29781, ble tocilizumab administrert intravenøst med dosen 8 mg/kg (og skulle ikke overstige 800 mg per infusjon), etter behov ved håndtering av CRS

⁵ Hvis ingen klinisk bedring av tegn og symptomer på CRS ses etter første dose, kan ytterligere en dose med 8 mg/kg tocilizumab gis intravenøst med minst 8 timers intervall (maks 2 doser per CRS-hendelse). I løpet av hver 6-ukersperiode med Lunsumio-behandling, bør total mengde tocilizumab ikke overstige 3 doser

⁶ Lav oksygentilførsel er definert som oksygentilførsel < 6 liter/minutt

⁷ Se tabell 1 for ytterligere informasjon

⁸ Høy oksygentilførsel er definert som oksygentilførsel ≥ 6 liter/minutt

⁹ Riegler L et al. (2019)

Gradering og behandling av immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS)

ICANS bør identifiseres basert på klinisk presentasjon (se pkt. 4.4.). Utelukk andre årsaker til nevrologiske symptomer. Hvis det er mistanke om ICANS, bør det håndteres i henhold til anbefalingene i Tabell 4.

Tabell 4
Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS)

Grad ^a	Handling
Grad 1 ICE^b 7-9 eller nedsatt bevissthetsnivå, men våkner spontant	Hold tilbake Lunsumio og overvåk nevrologiske toksisitetssymptomer inntil ICANS går over.^{c,d} Gi støttende behandling og vurder nevrologisk konsultasjon og evaluering. Vurder en enkeltdose med deksametason 10 mg, hvis det ikke gis andre kortikosteroider. Vurder ikke-sederende anfallsdempende legemidler (f.eks. levetiracetam) for anfallsprofylakse.
Grad 2 ICE^b 3-6 eller nedsatt bevissthetsnivå, men våkner av stemmer	Hold tilbake Lunsumio og overvåk nevrologiske toksisitetssymptomer inntil ICANS går over.^{c,d} Gi støttende behandling og vurder nevrologisk konsultasjon og evaluering. Behandle med deksametason 10 mg intravenøst hver 6. time, hvis det ikke gis andre kortikosteroider, inntil bedring til grad 1, og trapp deretter ned. Vurder ikke-sederende anfallsdempende legemidler (f.eks. levetiracetam) for anfallsprofylakse.
Grad 3 ICE^b 0-2 eller nedsatt bevissthetsnivå, men våkner til taktil stimuli, eller ethvert klinisk anfall som går raskt over, eller fokalt/lokalt ødem på nevroimaging	Hold tilbake Lunsumio og overvåk nevrologiske toksisitetssymptomer inntil ICANS går over.^{d,e} Gi støttende behandling, som kan omfatte intensivbehandling, og vurder nevrologisk konsultasjon og evaluering. Behandle med deksametason 10 mg intravenøst hver 6. time, hvis det ikke gis andre kortikosteroider, inntil bedring til grad 1, og trapp deretter ned. Vurder ikke-sederende anfallsdempende legemidler for anfallsprofylakse inntil ICANS opphører. Bruk anfallsdempende legemidler for anfallsbehandling etter behov. Ved tilbakevendende grad 3 ICANS, vurder permanent seponering av Lunsumio.

Grad 4 ICE^b er 0 eller pasienten er ukontaktbar eller krever kraftig eller repetitiv taktill stimuli, eller livstruende langvarig anfall (> 5 min), eller repeterende anfall uten tilbakegang til baseline, eller dyp fokal motorisk svakhet, eller diffust cerebralt ødem på nevroimaging	Seponer Lunsumio permanent. Gi støttende behandling, som kan omfatte intensivbehandling, og vurder nevrologisk konsultasjon og evaluering. Behandle med deksametason 10 mg intravenøst hver 6. time, hvis det ikke gis andre kortikosteroider, inntil bedring til grad 1, og trapp deretter ned. Alternativt kan man vurdere å gi metylprednisolon 1000 mg per dag intravenøst i 3 dager og deretter behandle som beskrevet ovenfor hvis symptomene bedrer seg. Vurder ikke-sederende anfallsdempende legemidler for anfallsprofylakse inntil ICANS opphører. Bruk anfallsdempende legemidler for anfallsbehandling etter behov.
--	---

^a American Society for Transplant and Cellular Therapy (ASTCT) sine konsensuskriterier for gradering.

^b Hvis pasienten er kontaktbar og i stand til å utføre ICE-vurdering (vurdering av immuneffektorcelle-assosiert encefalopati, skal følgende vurderes: Orientering (orienterer seg etter år, måned, by, sykehus = 4 poeng); benevning (benevn 3 objekter, f.eks. pek på klokke, penn, knapp = 3 poeng); følge kommandoer (f.eks. «vis meg 2 fingre» eller «lukk øynene og strekk ut tungen» = 1 poeng); skriving (evne til å skrive en standard setning = 1 poeng); og oppmerksomhet (tell baklengs fra 100 med ti = 1 poeng). Hvis pasienten ikke er kontaktbar og ikke i stand til å gjennomgå ICE-vurdering (grad 4 ICANS) = 0 poeng.

^c Vurder typen nevrologisk toksisitet før beslutning om å holde tilbake Lunsumio.

^d Se *Forsinket eller glemt dose* for veiledning om gjenoppstart av Lunsumio etter doseforsinkelse.

^e Vurder nytte/risiko før ny oppstart med Lunsumio.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering av Lunsumio er ikke nødvendig hos pasienter ≥ 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Lunsumio har ikke blitt undersøkt hos pasienter med kraftig nedsatt nyrefunksjon. Basert på legemiddelets farmakokinetikk er ikke dosejusteringer ansett som nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon, (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Lunsumio har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Basert på legemiddelets farmakokinetikk er ikke dosejusteringer ansett som nødvendig (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Lunsumio hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Lunsumio er kun til intravenøs bruk.

Lunsumio må fortynnes med aseptisk teknikk under tilsyn av helsepersonell. Dette legemidlet skal administreres som en intravenøs infusjon via en separat infusjonsslange. In-line-filter skal ikke brukes for å administrere Lunsumio. Dråpekammerfiltre kan brukes for å administrere Lunsumio.

Den første behandlingssyklusen med Lunsumio skal administreres som intravenøs infusjon over minst 4 timer. Hvis infusjonene er godt tolererte i syklus 1, kan etterfølgende infusjoner gis over 2 timer.

Lunsumio skal ikke administreres som intravenøs støt- eller bolusdose.

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS)

CRS, inkludert livstruende reaksjoner, har forekommet hos pasienter som får Lunsumio (se pkt. 4.8). Tegn og symptomer inkluderer pyreksi, frysninger, hypotensjon, takykardi, hypoksi og hodepine. Infusjonsrelaterte reaksjoner kan være klinisk umulig å skjelne fra manifestasjoner av CRS. CRS forekom for det meste i syklus 1 og var hovedsakelig forbundet med dosene på dag 1 og dag 15.

Pasienter skal premedisineres med kortikosteroider, antipyretika og antihistaminer minst inntil syklus 2 er avsluttet. Pasienter må få tilstrekkelig med væske før administrasjon av Lunsumio. Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på CRS. Pasienter skal oppfordres til å alltid oppsøke øyeblikkelig medisinsk hjelp ved tegn eller symptomer på CRS, uansett når dette skulle oppstå. Legen skal initiere støttende behandling med tocilizumab og/eller kortikosteroider som indisert (se pkt. 4.2).

Hemofagocytisk lymfocytose (HLH), inkludert fatale tilfeller, er rapportert hos pasienter behandlet med Lunsumio. HLH er et livstruende syndrom kjennetegnet av feber, hepatomegali og cytopenier. HLH bør vurderes dersom presentasjon av CRS er atypisk eller forlenget. Pasienter bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på HLH (se pkt. 4.2). Ved mistanke om HLH skal Lunsumio-behandling avbrytes og behandling for HLH igangsettes.

Alvorlige infeksjoner

Alvorlige infeksjoner som pneumoni, bakteriemi, og sepsis eller septisk sjokk har forekommet hos pasienter som får Lunsumio. Noen av disse hendelsene var livstruende eller fatale (se pkt. 4.8). Febril nøytropeni ble observert hos pasienter etter Lunsumio-infusjon.

Lunsumio skal ikke administreres ved pågående infeksjon. Forsiktighet skal utvises om Lunsumio vurderes til pasienter med tilbakevendende eller kroniske infeksjoner i anamnesen (f.eks. kronisk, aktivt Epstein-Barr-virus), pasienter med underliggende tilstander som kan predisponere for infeksjoner, og pasienter som tidligere har fått kraftig immunsupprimerende behandling. Pasienter skal få profylaktisk behandling med antibakterielle-, antivirale- og/eller antifungale- legemidler, hvis hensiktsmessig. Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på infeksjon før og etter

administrasjon av Lunsumio, og behandles på hensiktsmessig måte. Ved febril nøyтроpeni skal pasienten utredes for infeksjon, og behandles med antibiotika, væskeerstatning og andre støttende tiltak i henhold til lokale retningslinjer.

Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS)

ICANS har forekommet hos pasienter som får Lunsumio, inkludert alvorlige og livstruende reaksjoner. ICANS kan oppstå samtidig med CRS, etter oppløsning av CRS eller i fravær av CRS. Manifestasjoner av ICANS rapportert i kliniske studier inkluderte forvirringstilstand, døsighet, encefalopati, nedsatt bevissthetsnivå og hukommelsessvikt. De fleste tilfellene forekom i løpet av syklus 1.

Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på ICANS etter administrering av Lunsumio. Pasientene må rådes til å oppsøke lege umiddelbart dersom tegn eller symptomer oppstår på noe tidspunkt (se Pasientkort nedenfor).

Pasientene skal rådes til å utvise forsiktighet under (eller unngå ved symptomer) bilkjøring, sykling eller bruk av tunge eller potensielt farlige maskiner (se pkt. 4.7).

Ved de første tegn eller symptomer på ICANS skal behandling utføres i henhold til ICANS-veiledningen i tabell 4. Behandling med Lunsumio skal holdes tilbake eller seponeres permanent som anbefalt.

Tumoroppblussing/”Tumor flare-reaksjon” (TFR)

TFR har vært rapportert hos pasienter behandlet med Lunsumio (se pkt. 4.8). Manifestasjoner på dette inkluderte ny eller forverret pleuraeffusjon, lokalisert smerte og hevelse på området med lymfomlesjoner, samt tumorinflammasjon. I samsvar med virkningsmekanismen til Lunsumio, oppstår TFR sannsynligvis på grunn av tilstrømming av T-celler til tumorstedet etter administrasjon av Lunsumio.

Ingen spesifikke risikofaktorer for TFR er identifisert. Det er imidlertid økt risiko for forverret helsetilstand og sykелighet som følge av de sekundære effektene av TFR hos pasienter med bulky tumorer i nærheten av luftveier og/eller vitale organer. Pasienter som behandles med Lunsumio, skal overvåkes og undersøkes for TFR i kritiske anatomiske områder.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS har vært rapportert hos pasienter behandlet med Lunsumio (se pkt. 4.8). Pasienter må være tilstrekkelig hydrert før Lunsumio administreres. Pasienter skal få profylaktisk behandling mot hyperurikemi (f.eks. allopurinol, rasburikase) hvis hensiktsmessig. Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på TLS, særlig pasienter med høy tumorbyrde eller raskt prolifererende tumorer, samt pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Monitorer blodkjemi og håndter avvik omgående.

Vaksinasjon

Levende og/eller levende svekkede vaksiner skal ikke gis samtidig med Lunsumio. Det er ikke utført studier hos pasienter som nylig har fått levende vaksiner.

Pasientkort

Forskrivende lege må diskutere risikoene ved Lunsumio-behandling med pasienten. Pasienten skal få pasientkortet og oppfordres til å alltid ha det med seg. Pasientkortet beskriver vanlige tegn og symptomer på CRS og ICANS, inkludert informasjon om når pasienten skal oppsøke medisinsk hjelp.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

En forbigående klinisk relevant effekt på CYP450-substrater med smal terapeutisk indeks (f.eks. warfarin, vorikonazol, cyklosporin, etc), kan imidlertid ikke utelukkes. Årsaken til dette er at oppstart av behandling med Lunsumio forårsaker midlertidig økte cytokinnivåer som kan forårsake hemming av CYP450-enzymene. Ved oppstart av behandling med Lunsumio hos pasienter som behandles med CYP450-substrater med smal terapeutisk indeks, bør terapeutisk monitorering vurderes. Dosen av det samtidige legemidlet skal justeres ved behov.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon

Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 3 måneder etter siste infusjon med Lunsumio.

Graviditet

Det finnes ingen data fra bruk av Lunsumio hos gravide kvinner. Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Lunsumio anbefales ikke under graviditet eller til fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om mosunetuzumab/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med Lunsumio.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på human fertilitet. Det ble ikke observert noen svekkelse av reproduksjonsorganer hos hanner eller hunner i en 26 uker lang toksisitetsstudie med cynomolgus-aper ved eksponering (AUC) tilsvarende eksponering hos pasienter som fikk anbefalt dose.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lunsumio har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. På grunn av mulighet for ICANS er det risiko for at pasienter som får Lunsumio opplever nedsatt bevissthetsnivå (se pkt. 4.4). På grunn av potensialet for ICANS bør pasienter rådes til å utvise forsiktighet ved (eller unngå hvis symptomatisk) bilkjøring, sykling eller bruk av tunge eller potensielt farlige maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene som er beskrevet i dette avsnittet ble observert under behandling av pasienter med anbefalt dose (n = 218) i den pivotale kliniske studien GO29781. Pasientene hadde follikulært lymfom (41,3 %), diffust storcellet B-cellelymfom / transformert follikulært lymfom (40,4 %), mantelcellelymfom (11,5 %), Richters transformasjon (6,4 %) og andre histologier (0,5 %). Median antall sykkluser med Lunsumio var 8 (variasjon 1-17). 37 % av pasientene fikk 8 sykkluser. 15 % fikk mer enn 8 sykkluser og opptil 17 sykkluser.

De vanligste bivirkningene (≥ 20 %) var cytokinfrigjøringssyndrom, nøytropeni, pyreksi, hypofosfatemi og hodepine. De vanligste alvorlige bivirkningene (≥ 2 %) inkluderte cytokinfrigjøringssyndrom (CRS) (21 % etter ASTCT-graderingssystem), pyreksi (5 %) og pneumoni

(3 %). 9 av 218 pasienter (4,1 %) avbrøt Lunsumio-behandlingen på grunn av en bivirkning. CRS var den eneste bivirkningen som førte til seponering hos mer enn én pasient (2 pasienter [0,9 %]).

Bivirkningstabell

Bivirkningene er listet opp nedenfor i henhold til MedDRA organklasser (SOC) og frekvenskategori. Frekvenskategoriene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvenskategori presenteres bivirkningene etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 5 Bivirkninger som oppstod hos pasienter behandlet med Lunsumio

Organklasser / foretrukket begrep eller bivirkning	Alle grader	Grad 3 – 4
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
Øvre luftveisinfeksjon	Vanlige	Vanlige
Urinveisinfeksjon	Vanlige	Vanlige
Pneumoni	Vanlige	Vanlige
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)		
Tumor flare-reaksjon (TFR)	Vanlige	Vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Nøytropeni ¹	Svært vanlige	Svært vanlige
Anemi	Svært vanlige	Vanlige
Trombocytopeni ²	Svært vanlige	Vanlige
Febril nøytropeni	Vanlige	Vanlige
Hemofagocytisk lymfocytose ⁵	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet		
Cytokinfrigjøringsyndrom ³	Svært vanlige	Vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Hypofosfatemi	Svært vanlige	Svært vanlige
Hypokalemi	Svært vanlige	Vanlige
Hypomagnesemi	Svært vanlige	Svært sjeldne
Tumorlysesyndrom	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer		
Hodepine	Svært vanlige	Mindre vanlige

Organklasser / foretrukket begrep eller bivirkning	Alle grader	Grad 3 – 4
Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoxisitetssyndrom ^{4,5}	Vanlige	Svært sjeldne
Gastrointestinale sykdommer		
Diaré	Svært vanlige	Svært sjeldne
Hud- og underhudssykdommer		
Utslett	Svært vanlige	Mindre vanlige
Kløe	Svært vanlige	Svært sjeldne
Tørr hud	Svært vanlige	Svært sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Pyreksi	Svært vanlige	Vanlige
Frysninger	Svært vanlige	Mindre vanlige
Undersøkelser		
Økt alaninaminotransferase	Svært vanlige	Vanlige
Økt aspartataminotransferase	Vanlige	Vanlige

¹ Nøytropeni inkluderer nøytropeni og nedsatt nøytrofiltall

² Trombocytopeni inkluderer trombocytopeni og nedsatt blodplatetall

³ Etter «American Society for Transplant and Cellular Therapy»

⁴ I samsvar med det medisinske begrepet ICANS i henhold til American Society for Transplant and Cellular Therapy og inkluderer forvirringstilstand, ICANS, døsighet, encefalopati, nedsatt bevissthetsnivå og hukommelsessvikt

⁵ Frekvensberegningen er basert på flere kliniske studier

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Cytokinfrigjøringssyndrom (CRS)

CRS av enhver grad (ASTCT-graderingssystem) forekom hos 39 % av pasientene (86/218) som ble behandlet med Lunsumio. Grad 2 forekom hos 14 %, grad 3 forekom hos 2,3 % og grad 4 forekom hos 0,5 % av pasientene. Den eneste pasienten som opplevde grad 4-hendelse hadde FL i leukemisk fase, og opplevde også samtidig TLS.

CRS av enhver grad forekom hos 15 % av pasientene etter dosen på dag 1 i syklus 1, hos 5 % etter dosen på dag 8 i syklus 1, hos 33 % etter dosen på dag 15 i syklus 1, hos 5 % av pasientene i syklus 2, og hos 1 % i syklus 3 og etterfølgende sykluser. Median tid til CRS oppstod fra administreringsstart på dag 1 i syklus 1 var 5 timer (variasjon: 1-73 timer). På dag 8 i syklus 1 var mediantiden til CRS oppstod 28 timer (variasjon: 5-81 timer), på dag 15 i syklus 1 var tiden 25 timer (variasjon: 0,1-391 timer) og på dag 1 av syklus 2 var tiden 46 timer (variasjon: 12-82 timer). CRS gikk over hos alle pasientene og varigheten av CRS var i median 3 dager (variasjon: 1-29 dager).

Hos de 86 pasientene som fikk CRS var de vanligste tegnene og symptomene på CRS; pyreksi (98 %), frysninger (36 %), hypotensjon (35 %), takykardi (24 %), hypoksi (22 %) og hodepine (16 %).

Tocilizumab og/eller kortikosteroider ble brukt til behandling av CRS-hendelse hos 16 % av pasientene: 6 % fikk kun tocilizumab, 6 % fikk kun kortikosteroider og 4 % fikk både tocilizumab og kortikosteroider. Blant de 10 % av pasientene som fikk tocilizumab (med eller uten et kortikosteroid), fikk 86 % kun én dose tocilizumab, med høyst to doser tocilizumab administrert ved en enkelt CRS-hendelse. Blant pasientene som opplevde CRS av grad 2, ble 48 % av pasientene behandlet symptomatisk uten kortikosteroider eller tocilizumab, 18 % fikk kun tocilizumab, 21 % fikk kun kortikosteroider og 12 % fikk både kortikosteroider og tocilizumab. Pasienter med CRS av grad 3 eller grad 4 fikk tocilizumab, kortikosteroider, vasopressorer og/eller oksygentilførsel. 3 % av pasientene opplevde hypotensjon og/eller hypoksi uten feber etter administrasjon av Lunsumio. 2 % av pasientene fikk tocilizumab og/eller kortikosteroider uten at de hadde feber.

21 % av pasientene ble lagt inn på sykehus på grunn av CRS. Median varighet av sykehusinnleggelse var 5 dager (variasjon: 0-30 dager).

Nøytropeni

Nøytropeni av enhver grad forekom hos 28 % av pasientene, inkludert 24 % hendelser av grad 3-4. Median tid til nøytropeni/redsatt nøytrofiltall oppstod for første gang var 48 dager (variasjon: 1-280 dager). Median varighet var 8 dager (variasjon: 1-314 dager). Av de 60 pasientene som fikk nøytropeni/redsatt nøytrofiltall ble 68 % behandlet med G-CSF for denne bivirkningen.

Alvorlige infeksjoner

Alvorlige infeksjoner av enhver grad forekom hos 17 % av pasientene. 1,8 % av pasientene fikk alvorlige infeksjoner samtidig med nøytropeni av grad 3-4. Median tid til første alvorlige infeksjon oppstod var 50 dager (variasjon: 1-561 dager), med median varighet på 12 dager (variasjon: 2-174 dager). Grad 5-hendelser forekom hos 0,9 % av pasientene, og inkluderte pneumoni og sepsis.

Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom

Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS) forekom hos 2,1 % (20/949) av pasientene, 19 pasienter hadde hendelser av grad 1-2 og 1 pasient hadde en grad 3-hendelse. De fleste hendelsene oppstod i løpet av den første behandlingssyklusen. Flertallet av tilfellene gikk over. Median tid til debut fra første dose var 17 dager (variasjon: 1 til 48 dager). Median varighet var 3 dager (variasjon: 1-20 dager).

Tumoroppblussing/Tumor flare-reaksjon (TFR)

TFR (inkludert pleuraeffusjon og tumorinflammasjon) forekom hos 4 % av pasientene, og inkluderte 1,8 % grad 2-hendelser og 2,3 % grad 3-hendelser. Median tid til hendelsen oppstod var 13 dager (variasjon: 5-84 dager). Median varighet var 10 dager (variasjon: 1-77 dager).

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS forekom hos 0,9 % av pasientene, samtidig med CRS. Én pasient med follikulært lymfom som var i leukemisk fase, opplevde TLS av grad 4. TLS oppstod på dag 2 og 24, og gikk over i løpet av henholdsvis 4 og 6 dager.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved overdose skal pasienten overvåkes nøye for tegn og symptomer på bivirkninger, og hensiktsmessig symptomatisk behandling igangsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Mosunetuzumab er et T-celle aktiverende bispesifikt antistoff (anti-CD20/CD3) som binder spesifikt til B-celler med CD20-ekspresjon. Antistoffet er en agonist under visse forutsetninger; målrettet drap av B-celler observeres bare ved samtidig binding til CD20 på B-celler og CD3 på T-celler. Involvering av begge armene på mosunetuzumab-molekylet resulterer i dannelse av en immunsynapse mellom B-cellen og den cytotoxiske T-cellen, som fører til T-celleaktivering. Aktivisering av T-cellene fører videre til frigjøring av perforin og granzym, som induserer lysis av B-celler som fører til celledød.

Lunsumio fører til depleksjon av B-celler (definert som antall CD19 B-celler $< 0,07 \times 10^9/l$) og hypogammaglobulinemi (definert som IgG-nivåer $< 500 \text{ mg/dl}$).

Klinisk effekt og sikkerhet

Residivert eller refraktært Non-Hodgkins B-cellelymfom

En åpen, multisenterstudie med flere kohorter (GO29781) ble utført for å undersøke Lunsumio hos pasienter med residivert eller refraktært Non-Hodgkins B-cellelymfom i tilfeller der det ikke var tilgjengelig behandling som forventet å forbedre overlevelsen. I kohorten med follikulært lymfom (FL) (n = 90), måtte pasienter med residivert eller refraktært FL (grad 1-3A) ha fått minst to tidligere systemiske behandlinger, inkludert et monoklonalt anti CD20-antistoff og et alkyliserende legemiddel. Pasienter som ved studieinkludering hadde FL av grad 3B eller transformert FL kunne ikke delta. Pasienter med transformert FL i anamnesen, men som ved studieinkludering hadde FL av grad 1-3A, ble inkludert i FL-kohorten.

Studien ekskluderte pasienter med Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funksjonsstatus ≥ 2 , signifikant kardiovaskulær sykdom (som f.eks. hjertesykdom av klasse III eller IV i henhold til «New York Heart Association», hjerteinfarkt i løpet av de siste 6 månedene, ustabile arytmier eller ustabil angina), signifikant aktiv lungesykdom, nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CrCl] $< 60 \text{ ml/min}$ med forhøyet serumkreatinin), aktiv autoimmun sykdom som krevde immunsupprimerende behandling, aktive infeksjoner (dvs. kronisk aktiv EBV, akutt eller kronisk hepatitt C, hepatitt B, hiv), progressiv multifokal leukoencefalopati, pågående eller tidligere CNS-lymfom eller CNS-sykdom, makrofagaktiveringssyndrom / hemofagocytisk lymfohistiocytose i anamnesen, tidligere allogen stamcelletransplantasjon eller tidligere organtransplantasjon.

Pasientene fikk Lunsumio intravenøst i 21-dagers sykluser som følger:

- Syklus 1 dag 1: 1 mg
- Syklus 1 dag 8: 2 mg
- Syklus 1 dag 15: 60 mg
- Syklus 2 dag 1: 60 mg
- Syklus 3 og etterfølgende sykluser dag 1: 30 mg

Median antall sykluser var 8. 59 % fikk 8 sykluser. 18 % fikk mer enn 8 sykluser og opptil 17 sykluser.

Median alder var 60 år (variasjon 29 til 90 år). 31 % av pasientene var > 65 år og 7,8 % var ≥ 75 år. 61% var menn, 82 % var av europeisk etnisk opprinnelse, 9 % var av asiatisk etnisk opprinnelse og 4 % var av afrikansk etnisk opprinnelse. Samtlige pasienter (100%) hadde ECOG-funksjonsstatus 0 eller 1. 34 % av pasientene hadde bulky sykdom (minst en lesjon > 6 cm). Median antall tidligere behandlinger var 3 (variasjon: 2-10). 38 % hadde fått 2 tidligere behandlinger, 31% hadde fått 3 tidligere behandlinger og 31 % hadde fått mer enn 3 tidligere behandlinger.

Alle pasientene hadde tidligere blitt behandlet med anti-CD20 antistoff og alkylende middel. 21 % hadde fått autolog stamcelletransplantasjon, 19 % hadde fått PI3K-hemmere, 9 % hadde fått rituksimab pluss lenalidomid, og 3 % hadde fått CAR-T-behandling. 79 % av pasientene var refraktære overfor tidligere behandling med monoklonale anti CD20-antistoffer. 53 % var refraktære mot både monoklonale CD20-antistoffer og alkylende middel. 69 % av pasientene var refraktære mot sin siste behandling, og 52 % hadde sykdomsprogresjon innen 24 måneder etter første systemiske behandling.

Det primære effektendepunktet var komplett respons (CR) vurdert av en uavhengig komité (independent review facility, IRF) i henhold til standardkriterier for NHL (Cheson 2007). Effekteresultater er oppsummert i tabell 6.

Tabell 6 Oppsummering av effekt hos pasienter med residivert/refraktært FL

Effektparameter	Lunsumio N = 90
Median observasjonstid 18,3 måneder (variasjon 2 – 27 måneder)	
Komplett Respons (CR), n (%) , (95 % KI)	54 (60,0) (49,1, 70,2)
Objektiv Responstrate (ORR), n (%) (95 % KI)	72 (80,0) (70,3, 87,7)
Delvis respons (PR) n (%) (95 % KI)	18 (20,0) (12,3, 29,8)
Varighet av Respons (DOR)¹	
Pasienter med hendelse, n (%)	29 (40,3)
Median, måneder (95 % KI)	22,8 (9,7, NR)
Andel uten hendelse (K-M)	
12 måneder (95 % KI)	61,8 (50,0, 73,7)
18 måneder (95 % KI)	56,9 (44,1, 69,6)
Varighet av Komplett Respons (DOCR)²	
Pasienter med hendelse, n (%)	16 (29,6)
Median, måneder (95 % KI)	NR (14,6, NR)
Andel uten hendelse (K-M)	
12 måneder (95 % KI)	71,4 (57,9, 84,9)
18 måneder (95 % KI)	63,7 (48,0, 79,4)

KI = konfidensintervall; K-M = Kaplan-Meier; NR = ikke oppnådd (not reached)

Klinisk cut-off: 27. August 2021

Hypotesetesting ble utført for det primære endepunktet av IRF-vurdert CR-rate.

¹ DOR er definert som tid fra første dokumenterte PR eller CR til pasienten opplever en hendelse (det som oppstår først av dokumentert sykdomsprogresjon eller død av hvilken som helst årsak).

² DOCR er definert som tid fra første dokumenterte CR til pasienten opplever en hendelse (det som oppstår først av dokumentert sykdomsprogresjon eller død av hvilken som helst årsak).

Median oppfølgingstid for DOR var 14,9 måneder. Ytterligere eksplorative effektutfall inkluderte median tid til første respons (1,4 måneder, variasjon: 1,1 – 8,9) og median tid til første komplette respons (3,0 måneder, variasjon: 1,1 – 18,9).

Immunogenisitet

Immunogenisiteten til mosunetuzumab ble vurdert ved bruk av ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). Ingen pasienter testet positivt for anti-mosunetuzumab-antistoffer blant de 418 ADA-evaluerbare pasientene som fikk intravenøst Lunsumio som monoterapi i GO27981-studien. Basert på tilgjengelig informasjon, kan ikke den kliniske relevansen av anti-mosunetuzumab-antistoffer bedømmes.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Lunsumio i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved modne B-celle-neoplasier (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetisk eksponering for mosunetuzumab økte omtrent doseproporsjonalt over doseintervallet som ble studert, fra 0,05 til 60 mg. Populasjonsfarmakokinetikk etter intravenøs administrasjon av Lunsumio ble beskrevet ved en 2-kompartment farmakokinetisk-modell. I modellen ble tidsavhengig clearance (Cl), med parametre som viste nedgang til et steady-state-platå (Cl_{ss}) fra en baselineverdi (Cl_{base}) ved behandlingsstart, basert på en overgangshalveringstid på 16,3 dager. Moderat til høy farmakokinetisk variabilitet ble observert for mosunetuzumab. Inter-individuell variabilitet ble karakterisert, med variabilitetskoeffisienter (CV) på mellom 18 % til 86 % for mosunetuzumabs farmakokinetiske parametre; Cl_{base} (63 % CV), sentralt distribusjonsvolum (31 % CV), perifert distribusjonsvolum (25 % CV), Cl_{ss} (18 % CV) og overgangshalveringstid (86 % CV).

Etter de to første syklusene (dvs. 42 dager) med intravenøs infusjon av Lunsumio, ble maksimal serumkonsentrasjon, C_{max} , nådd på slutten av dosen på dag 1 av syklus 2. Gjennomsnittlig maksimal konsentrasjon var 17,9 mikrog/ml og CV var 49,6 %. Gjennomsnittlig total eksponering for mosunetuzumab, AUC, over to sykluser (42 dager) var 126 dag • mikrog/ml med % CV på 44,4 %.

Absorpsjon

Lunsumio administreres intravenøst.

Distribusjon

Populasjonsestimatet for det sentrale distribusjonsvolumet for mosunetuzumab var 5,49 l ved intravenøs infusjon med Lunsumio. Fordi mosunetuzumab er et antistoff, ble ikke proteinbindingsstudier utført.

Biotransformasjon

Den metabolske nedbrytingsveien for mosunetuzumab er ikke direkte studert. Som for andre terapeutiske proteiner, forventes katabolsk nedbrytning av mosunetuzumab til små peptider og aminosyrer.

Eliminasjon

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse, er estimert gjennomsnittlig CL_{ss} og baseline clearance (CL_{base}) henholdsvis 1,08 l/dag og 0,584 l/dag. Terminal halveringstid er estimert til 16,1 dager ved steady-state basert på estimerer fra farmakokinetisk populasjonsmodell. Resultatene fra studien GO29781 viser at C_{max} for mosunetuzumab nås på slutten av den intravenøse infusjonen, og avtar biekspensielt.

Spesielle populasjoner

Eldre

Alder hadde ingen effekt på farmakokinetikken til mosunetuzumab basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse med pasienter i alderen 19-96 år ($n = 439$). Ingen klinisk viktige forskjeller ble observert i farmakokinetikken til mosunetuzumab for pasienter i denne aldersgruppen.

Kroppsvekt

Som for andre terapeutiske proteiner, er det en positiv assosiasjon mellom kroppsvekt og estimert clearance og distribusjonsvolum for mosunetuzumab. Dosejustering er imidlertid ikke nødvendig ut fra kroppsvekt, basert på analyse av eksponering-respons og kliniske eksponeringsmarginer hvor eksponering i pasienter med enten "lav" (< 50 kg) eller "høy" (≥ 112 kg) vekt er tatt i betraktning.

Kjønn

Clearance av mosunetuzumab ved steady-state er marginalt lavere hos kvinner (~13 %) enn hos menn, basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse. Dosejustering er ikke nødvendig ut fra kjønn, basert på analyse av eksponering-respons.

Etnisitet

Etnisitet (asiatisk opprinnelse vs. ikke-asiatisk) ble ikke identifisert som en kovariabel som påvirker farmakokinetikken til mosunetuzumab.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført dedikerte studier for å avgjøre hvordan effekten av nedsatt nyrefunksjon påvirker mosunetuzumabs farmakokinetikk. Renal eliminasjon av intakt mosunetuzumab, som er et IgG monoklonalt antistoff, forventes å være lav og av mindre betydning.

Den farmakokinetiske populasjonsanalysen viste at kreatininclearance ($CrCl$) ikke påvirker farmakokinetikken til mosunetuzumab. Farmakokinetikken til mosunetuzumab hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon ($CrCl$ 60 til 89 ml/min, $n = 178$) eller moderat nedsatt nyrefunksjon ($CrCl$ 30 til 59 ml/min, $n = 53$) var tilsvarende som hos pasienter med normal nyrefunksjon ($CrCl \geq 90$ ml/min, $n = 200$). Farmakokinetiske data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($CrCl$ 15 til 29 ml/min) er begrensede ($n = 1$), og ingen doseanbefalinger kan derfor gis. Lunsumio er ikke undersøkt hos pasienter med terminal nyresykdom og/eller som står på dialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført dedikerte studier for å avgjøre hvordan effekten av nedsatt leverfunksjon påvirker mosunetuzumabs farmakokinetikk. IgG-antistoffer elimineres hovedsakelig via intracellulær katabolisme. Nedsatt leverfunksjon forventes ikke å påvirke clearance av mosunetuzumab.

Den farmakokinetiske populasjonsanalysen viste at nedsatt leverfunksjon ikke påvirker farmakokinetikken til mosunetuzumab. Farmakokinetikken til mosunetuzumab hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin > ULN til 1,5 x ULN eller ASAT > ULN, n = 53) var tilsvarende som hos pasienter med normal leverfunksjon (n = 384). Antallet pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon var begrenset (totalbilirubin > 1,5–3 x ULN, enhver ASAT, n = 2). Ingen pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon har blitt studert.

Pediatrisk populasjon

Ingen studier er utført for å undersøke farmakokinetikken til mosunetuzumab i den pediatriske populasjonen (< 18 år).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Systemisk toksisitet

Hovedfunn i prekliniske toksisitetsstudier av mosunetuzumab med enkeltdoser og gjentatt dosering i opptil 26 uker, inkluderte forbigående CRS etter dosering, som hovedsakelig var begrenset til første dose, vaskulære/perivaskulære infiltrater av betennelsesceller, som hovedsakelig var i CNS og mindre vanlig i andre organer, og som sannsynligvis var sekundært til cytokinfrigjøring og aktivering av immunceller og økt mottakelighet for infeksjon etter langtidsdosering på grunn av vedvarende B-celledepleksjon.

Alle funn ble vurdert som legemiddelrelaterte og reversible. På tvers av studier var det et enkelt tilfelle av kramper i ett dyr ved C_{max} og AUC-eksponeringer (gjennomsnittlig over 7 dager) som var henholdsvis 3,3 og 1,8 ganger høyere enn hos pasienter som fikk anbefalt dose og doseringsregime av Lunsumio i studien GO29781.

Nedsatt fertilitet

En undersøkelse av reproduksjonsorganer hos hanner og hunner inngikk i en 26-uker lang studie på kronisk toksisitet med kjønnsmodne cynomolgus-aper som fikk intravenøse infusjoner. Mosunetuzumab hadde ingen effekt på reproduksjonsorganer hos verken hanner eller hunner ved eksponeringer (AUC) tilsvarende eksponering hos pasienter som fikk anbefalt dose.

Reproduksjonstoksitet

Det har ikke blitt utført dyrestudier på utviklingstoksitet med mosunetuzumab. Risikoen for teratogenitet er lav basert på lav passering av antistoffer over placenta i første trimester, virkningsmekanismen, data for mosunetuzumab og data for klassen av anti-CD20-antistoffer. Mosunetuzumabstudier av ikke-drektige dyr har vist at langvarig B-celledepleksjon kan føre til økt risiko for opportunistiske infeksjoner, som kan føre til tap av foster. Forbigående CRS forbundet med administrasjon av Lunsumio kan også være skadelig for graviditetsforløpet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

L-histidin
L-metionin
Eddiksyre (til pH-justering)
Sukrose
Polysorbat 20 (E 432)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

- Lunsumio skal ikke blandes med eller administreres i samme infusjonsslange som andre legemidler.
- Ikke bruk andre oppløsningsvæsker enn 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning til injeksjon eller 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridoppløsning til injeksjon til å fortynne Lunsumio, ettersom slik bruk ikke er undersøkt.
- Ingen uforlikeligheter er observert mellom Lunsumio og intravenøse infusjonsposer som inneholder materialer av polyvinylklorid (PVC), eller polyolefiner (PO) slik som polyetylen (PE) og polypropylen (PP). Uforlikeligheter er heller ikke observert med infusjonssett eller infusjonshjelpemidler som inneholder PVC, PE, polyuretan (PUR), polybutadien (PBD), silikon, akrylnitrilbutadienstyren (ABS), polykarbonat (PC), polyeteruretan (PEU), fluorinert etylenpropylen (FEP), polytetrafluoretylen (PTFE) eller dråpekammer-filtermembraner som består av polyamid (PA).
- In-line-filter skal ikke brukes.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år

Fortynnet oppløsning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i 24 timer ved 2 °C – 8 °C og 24 timer ved 9 °C – 30 °C.

Av mikrobiologiske hensyn skal produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er varighet for oppbevaring og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar, og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hetteglass av type 1-glass med propp av butylgummi og aluminiumsforsegling med mørkegrå «flip-off» plasthette, som inneholder 1 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Pakning med ett hetteglass.

30 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hetteglass av type 1-glass med propp av butylgummi og aluminiumsforsegling med lyseblå «flip-off» plasthette, som inneholder 30 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Pakning med ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Generelle forholdsregler

Lunsumio inneholder ikke konserveringsmidler og er kun ment brukt til én dose. Korrekt aseptisk teknikk skal brukes ved all håndtering av dette legemidlet. Skal ikke ristes.

Instruksjoner for fortynning

Lunsumio skal fortynnes før administrasjon i en infusjonspose av PVC eller polyolefin (PO) slik som polyetylen (PE) og polypropylen, som inneholder 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning til injeksjon eller 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridoppløsning til injeksjon. Fortynning skal utføres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk.

Steril kanyler og sprøyter skal brukes til å klargjøre Lunsumio. Ikke anvendt legemiddel kasseres.

En separat infusjonsslange skal brukes til den intravenøse administrasjonen.

Ikke bruk in-line-filter ved administrasjon av Lunsumio.

Dråpekammer-filtre kan brukes ved administrasjon av Lunsumio.

Forberedelse til infusjon

1. Trekk opp og kasser et volum fra 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning til injeksjon eller 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridoppløsning til injeksjon fra infusjonsposen som tilsvarer det volumet Lunsumio som skal benyttes til pasientens dose. Se tabell 7 under.
2. Trekk opp riktig volum av Lunsumio fra hetteglasset ved bruk av steril sprøyte og fortynn dette i infusjonsposen. Gjenværende legemiddel i hetteglasset kasseres.

Tabell 7: Fortynning av Lunsumio

Behandlingsdag		Dose Lunsumio	Volum Lunsumio i 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridoppløsning til injeksjon	Størrelse infusjonspose
Syklus 1	Dag 1	1 mg	1 ml	50 ml eller 100 ml
	Dag 8	2 mg	2 ml	50 ml eller 100 ml
	Dag 15	60 mg	60 ml	100 ml eller 250 ml
Syklus 2	Dag 1	60 mg	60 ml	100 ml eller 250 ml
Syklus 3 og etterfølgende sykluser	Dag 1	30 mg	30 ml	100 ml eller 250 ml

3. Bland forsiktig innholdet i infusjonsposen ved å sakte vende posen. Infusjonsposen skal ikke ristes.
4. Undersøk infusjonsposen og kasser den om det fins synlige partikler.
5. Dra av etiketten i pakningsvedlegget og sett den på infusjonsposen.

For oppbevaringsbetingelser for infusjonsposen, se pkt. 6.3.

Destruksjon

Utslipp av legemidler til miljøet skal minimeres. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall.

Følgende punkter angående bruk og destruksjon av sprøyter og annet spisst/skarpt medisinsk utstyr, skal følges nøye:

- Kanyler og sprøyter skal aldri brukes på nytt.
- Kast alle brukte kanyler og sprøyter i en beholder for skarpt avfall (stikksikker beholder).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/22/1649/001

EU/1/22/1649/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 3 juni 2022

Dato for siste fornyelse: 19. april 2024

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).>

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EF) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6 måned

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal, i hvert medlemsland Lunsumio er markedsført, sørge for at alle pasienter/omsorgspersoner som forventes å bruke Lunsumio har tilgang til/får pasientkortet som informerer og forklarer pasienter om risikoene for/ved cytokinfrigjøringssyndrom (CRS) og immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS). I tillegg inkluderer pasientkortet en advarsel til helsepersonell som behandler pasienten, om at pasienten bruker Lunsumio.

Pasientkortet skal inneholde følgende hovedbudskap:

- En beskrivelse av de viktigste tegnene og symptomene på CRS
- En beskrivelse av de viktigste tegnene og symptomene på ICANS
- En beskrivelse av når man skal oppsøke øyeblikkelig tilsyn av helsepersonell, eller søke akutthjelp dersom tegn og symptomer på CRS eller ICANS oppstår.
- Forskrivende leges kontaktdetaljer

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å gi ytterligere bevis på effekt og sikkerhet av mosunetuzumab ved follikulært lymfom, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen gi resultatene fra studie GO42909. Dette er en randomisert, åpen, multisenterstudie som evaluerer mosunetuzumab i kombinasjon med lenalidomid, sammenlignet med rituksimab i kombinasjon med lenalidomid, hos pasienter med follikulært lymfom som har fått minst én tidligere systemisk behandlingslinje.	Q3 2026

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lunsumio 1 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
mosunetuzumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hvert hetteglass inneholder 1 mg mosunetuzumab med konsentrasjonen 1 mg/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-histidin, L-metionin, eddiksyre, sukrose, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 mg/1 ml
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Kun til engangsbruk
Les pakningsvedlegget før bruk
Til intravenøs bruk etter fortynning

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Hetteglasset skal ikke ristes
In-line-filter skal ikke brukes

På den indre fliken av ytterkartongen



In-line-filter skal ikke brukes
Den avtagbare etiketten i vedlagte pakningsvedlegg skal påføres infusjonsposen

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Skal ikke fryses
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/22/1649/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

2 ml HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Lunsumio 1 mg sterilt konsentrat
mosunetuzumab
Til i.v. bruk etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 mg/1 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lunsumio 30 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
mosunetuzumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hvert hetteglass inneholder 30 mg mosunetuzumab med konsentrasjonen 1 mg/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-histidin, L-metionin, eddiksyre, sukrose, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
30 mg/30 ml
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Kun til engangsbruk
Les pakningsvedlegget før bruk
Til intravenøs bruk etter fortynning

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Hetteglasset skal ikke ristes
In-line-filter skal ikke brukes

På den indre fliken av ytterkartongen



In-line-filter skal ikke brukes
Den avtagbare etiketten i vedlagte pakningsvedlegg skal påføres infusjonsposen

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Skal ikke fryses
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/22/1649/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

50 ml HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Lunsumio 30 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
mosunetuzumab
Til intravenøs bruk etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

30 mg/30 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Lunsumio 1 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning Lunsumio 30 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning mosunetuzumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Lunsumio er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Lunsumio
3. Hvordan Lunsumio gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Lunsumio
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Lunsumio er og hva det brukes mot

Lunsumio inneholder virkestoffet mosunetuzumab, som er en type antistoff. Dette er et legemiddel mot kreft. Det brukes for å behandle voksne som har en form for blodkreft kalt follikulært lymfom (FL).

Ved FL blir en type hvite blodceller kalt "B-celler", til kreftceller (ondartede B-celler). De unormale B-cellene fungerer ikke slik de skal. De vokser for raskt, og de utkonkurrerer de normale B-cellene i benmargen og i lymfeknutene som skal beskytte deg fra infeksjoner.

Lunsumio blir gitt til pasienter som tidligere har prøvd minst to typer behandling mot FL, der kreften enten ikke har respondert, eller den har kommet tilbake.

Hvordan Lunsumio virker:

Det aktive virkestoffet i Lunsumio, mosunetuzumab, er et monoklonalt antistoff. Dette er en type protein som binder seg til spesifikke mål i kroppen. I dette tilfellet binder mosunetuzumab seg til en målsubstans som finnes på B-celler (også ondartede B-celler), og til et annet mål som befinner seg på en annen type hvite blodceller, kalt "T-celler". T-celler er en annen del av kroppens forsvarssystem, som kan ødelegge invaderende celler. Ved å binde disse to celletypene sammen som en bro, oppfordrer Lunsumio T-cellene til å ødelegge de ondartede B-cellene. Dette bidrar til å kontrollere FL, og til å forhindre spredning.

2. Hva du må vite før du bruker Lunsumio

Du skal ikke få Lunsumio:

- dersom du er allergisk overfor mosunetuzumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Dersom du ikke er sikker, snakk med lege eller sykepleier før du får Lunsumio.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du får Lunsumio dersom noen av punktene under gjelder deg (eller dersom du ikke er sikker):

- du noen gang har hatt problemer med hjertet, lungene eller nyrene
- du har en infeksjon, eller har hatt en tidligere infeksjon som varte lenge eller som stadig kommer tilbake
- du planlegger å vaksinere deg eller vet at du snart vil trenge en vaksine.

Dersom noe av det over gjelder deg (eller du ikke er sikker), snakk med lege eller sykepleier før du får dette legemidlet.

Snakk med lege umiddelbart dersom du får symptomer på noen av bivirkningene som er listet opp nedenfor under eller etter behandling med Lunsumio. Du kan trenge ytterligere medisinsk behandling. Symptomene på hver bivirkning er listet opp i avsnitt 4.

- **Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS)** – en tilstand som assosieres med legemidler som stimulerer T-celler.
 - Før hver infusjon kan det hende at du får andre legemidler som bidrar til å minske risikoen for CRS.
 - Hemofagocytisk lymfohistiocytose er en tilstand der immunsystemet danner for mange infeksjonsbekjempende celler kalt histiocyter og lymfocytter. Tegn og symptomer kan overlappe med CRS, og legen vil undersøke deg for denne tilstanden dersom CRS ikke responderer på behandling eller varer lengre enn forventet.
- **Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS)** – en tilstand forbundet med effekter på nervesystemet. Symptomene omfatter forvirring, problemer med hukommelse, språk eller dømmekraft, desorientering og forvirring, ofte ledsaget av hallusinasjoner (å se, høre eller føle ting som ikke er der), og konsentrasjonsvansker.
- **Tumorlysesyndrom (TLS)** – enkelte personer kan få unormale verdier av noen salter i blodet – dette på grunn av rask nedbrytning av kreftceller under behandling.
 - Lege eller sykepleier vil ta blodprøver for å kontrollere dette. Før hver infusjon skal du være godt hydrert, og det kan hende at du får legemidler som skal bidra til å redusere høye nivåer av urinsyre. Disse bidrar til å minske risikoen for TLS.
- **Tumoroppblussing** – mens kreften din bekjempes, kan den reagere og se ut til å forverres – dette kalles også ‘tumor flare-reaksjon (TFR)’.
- **Infeksjoner** – du kan få tegn på infeksjon. Disse kan variere, avhengig av hvor i kroppen infeksjonen befinner seg.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke brukes til barn og ungdom under 18 år. Grunnen til dette er at det ikke finnes noen informasjon om bruk i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Lunsumio

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler og plantebaserte legemidler.

Graviditet og amming

Det er viktig at du snakker med lege før du tar dette legemidlet, samt under behandlingen, dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Grunnen til dette er at Lunsumio kan påvirke fosteret.

- Ikke bruk Lunsumio under graviditet, med mindre det etter samtale med lege er enighet om at fordelene med behandlingen oppveier risikoen for fosteret.

Prevensjon

Kvinner som kan bli gravide skal bruke sikker prevensjon under behandlingen – og i minst 3 måneder etter siste dose med Lunsumio.

- Snakk med lege eller sykepleier om egnede prevensjonsmetoder.

Amming

Du skal ikke amme under og i minst 3 måneder etter avsluttet behandling. Det er ukjent om Lunsumio går over i morsmelk, og vil derfor kunne påvirke barnet.

Kjøring og bruk av maskiner

Lunsumio har stor påvirkning på evnen til å kjøre, sykle eller bruke verktøy eller maskiner. På grunn av de mulige symptomene på ICANS, bør du være forsiktig når du kjører bil, sykler eller bruker tunge eller potensielt farlige maskiner. Hvis du har slike symptomer, bør du unngå disse aktivitetene og kontakte lege, sykepleier eller apotek. Se avsnitt 4 for mer informasjon om bivirkninger.

3. Hvordan Lunsumio gis

Lunsumio gis under tilsyn av en lege som har erfaring med slike behandlinger. Følg behandlingsplanen som legen har forklart deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Hvordan Lunsumio gis

Dette legemidlet gis i en vene (blodåre) som drypp (infusjon).

- Det gis over 4 timer i den første syklusen. Hver syklus varer i 21 dager, og i den første syklusen vil du bli gitt 4-timers infusjonen på dag 1, dag 8 og dag 15.
- Dersom bivirkningene ikke er for alvorlige, kan dosen gis over 2 timer i påfølgende sykluser.

Legemidler som gis før behandling med Lunsumio

Det kan hende at du får andre legemidler 30 til 60 minutter før du får Lunsumio. Dette for å forhindre at du får reaksjoner på infusjonen og feber. Disse andre legemidlene kan være:

- kortikosteroider (“kortison”) – som deksametason og metylprednisolon
- paracetamol
- et antihistamin – som difenhydramin

Hvor mye Lunsumio gis?

Lunsumio blir vanligvis gitt i sykluser på 21 dager. Anbefalt varighet på behandlingen er minst 8 behandlingssykluser. Avhengig av bivirkninger og hvordan sykdommen responderer på behandlingen, kan du imidlertid få opptil 17 sykluser.

I syklus 1 vil du bli gitt 3 doser med Lunsumio i løpet av 21 dager:

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

I syklus 2 vil du kun bli gitt én dose:

- Dag 1: 60 mg

I sykluser 3 til 17 vil du kun bli gitt én dose:

- Dag 1: 30 mg

Dersom du går glipp av en dose med Lunsumio

Dersom du går glipp av en timeavtale, må du umiddelbart avtale ny tid. For at behandlingen skal ha full effekt, er det viktig at ingen doser uteblir.

Dersom du avbryter behandling med Lunsumio

Ikke avbryt behandling med Lunsumio med mindre du har snakket med legen om dette. Sykdommen din kan bli verre dersom du avbryter behandlingen.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Snakk med lege umiddelbart dersom du merker symptomer på noen av de alvorlige bivirkningene under. Det kan hende du bare får ett eller noen av disse symptomene.

Cytokinfrigjøringsyndrom

Symptomer kan inkludere:

- feber (38 °C eller høyere)
- frysninger eller frysninger med skjelving
- kald eller blek, klam hud
- problemer med å puste
- svimmelhet eller ørhet
- raske eller uregelmessige hjerteslag
- forvirring
- følelse av å være veldig trøtt eller svak
- besvimelse
- tåkesyn
- hodepine

Hemofagocytisk lymfocytose

Symptomer kan inkludere:

- feber
- forstørret lever og/eller milt
- utslett
- forstørrede lymfeknuter

- at man lett får blåmerker
- unormaliteter i nyrer
- pusteproblemer
- hjerteproblemer

Tumorlysesyndrom

Symptomer kan inkludere:

- feber
- frysninger
- kvalme eller oppkast
- forvirring
- kortpustethet
- krampeanfall
- uregelmessige hjerteslag
- mørk eller uklar urin
- uvanlig trøtthet
- muskel- eller leddsmerter.

Påvist i blodprøver

- økt nivå av kalium, fosfat eller urinsyre – som kan føre til nyreproblemer (del av tumorlysesyndrom)

Tumoroppblussing

Symptomer kan inkludere:

- ømme, hovne lymfeknuter
- brystmerter
- hoste eller pusteproblemer
- smerte på stedet der tumor/kreft er.

Infeksjoner

Symptomer kan inkludere:

- feber
- hoste
- brystmerter
- trøtthet
- kortpustethet
- smertefullt utslett
- sår hals
- brennende svie ved urinering
- svakhet eller generell sykdomsfølelse

Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS)

Symptomene kan oppstå dager eller uker etter at du har fått infusjonen, og kan i utgangspunktet være diskrete. Symptomene kan inkludere:

- forvirring/desorientering
- tretthet
- endret mental tilstand
- nedsatt mental tilstand
- svekket hukommelse

Snakk med lege umiddelbart dersom du får noen av disse symptomene etter behandling med Lunsumio. Du kan trenge medisinsk behandling.

Andre bivirkninger

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- utslett
- kløende hud
- tørr hud
- diaré
- hodepine
- feber
- frysninger
- cytokinfrigjøringssyndrom

Påvist i blodprøver

- lavt nivå av noen typer hvite blodceller (nøytropeni)
- lavt antall røde blodceller, noe som kan gi trøtthet og kortpustethet
- lavt antall blodplater, noe som kan gjøre at du lettere får blåmerker eller blødninger (trombocytopeni)
- lavt nivå av fosfat, kalium eller magnesium
- høyt nivå av alanin-aminotransferase i blodet

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- lungebetennelse (lungeinfeksjon)
- øvre luftveisinfeksjon (infeksjon i nese, hals og bihuler)
- urinveisinfeksjon
- feber på grunn av lavt antall nøytrofile (en type hvite blodceller)
- tumoroppblussing
- en alvorlig immunreaksjon som påvirker nervesystemet (immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom)

Påvist i blodprøver

- økte nivåer av leverenzymmer, som kan være tegn på leverproblemer

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- rask nedbrytning av kreftceller, som fører til kjemiske forandringer i blodet og organskader på nyrer, hjerte og lever (tumorlysesyndrom.)
- en tilstand der immunsystemet danner for mange infeksjonsbekjempende celler kalt histiocytter og lymfocytter (hemofagocytisk lymfohistiocytose)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Lunsumio

Lunsumio oppbevares av helsepersonell på sykehuset eller klinikken. Oppbevaringsbetingelsene de må ta hensyn til er som følger:

- Oppbevares utilgjengelig for barn.

- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
- Skal ikke fryses.
- Fortynnet oppløsning skal ikke oppbevares i mer enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C og 24 timer ved romtemperatur på 9 °C – 30 °C.
- Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Helsepersonell vil på passende måte kassere legemiddel som ikke lenger brukes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Lunsumio

- Virkestoff er mosunetuzumab.
- Lunsumio 1 mg: Hvert hetteglass inneholder 1 milligram (mg) mosunetuzumab i 1 ml, med en konsentrasjon på 1 mg/ml.
- Lunsumio 30 mg: Hvert hetteglass inneholder 30 milligram (mg) mosunetuzumab i 30 ml, med en konsentrasjon på 1 mg/ml.
- Andre innholdsstoffer er: L-histidin, L-metionin, eddiksyre, sukrose, polysorbat 20 (E 432), vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Lunsumio ser ut og innholdet i pakningen

Lunsumio er et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat). Det er en klar, fargeløs væske som leveres i et hetteglass av glass.

Hver pakning med Lunsumio inneholder ett hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

Irreferi għall-Irlanda

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Prosedyrer for korrekt håndtering og destruksjon av legemidler mot kreft skal vurderes.

Instruksjoner for fortynning

1. Trekk opp og kasser et volum fra 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning til injeksjon eller 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridoppløsning til injeksjon fra infusjonsposen som tilsvarer det volumet Lunsumio som skal benyttes til pasientens dose. Se tabellen under.
2. Trekk opp riktig volum av Lunsumio fra hetteglasset ved bruk av steril sprøyte og fortynn dette i infusjonsposen. Gjenværende legemiddel i hetteglasset kasseres.

Tabell 1: Fortynning av Lunsumio

Behandlingsdag		Dose Lunsumio	Volum Lunsumio i 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridoppløsning til injeksjon	Størrelse infusjonspose
Syklus 1	Dag 1	1 mg	1 ml	50 ml eller 100 ml
	Dag 8	2 mg	2 ml	50 ml eller 100 ml
	Dag 15	60 mg	60 ml	100 ml eller 250 ml
Syklus 2	Dag 1	60 mg	60 ml	100 ml eller 250 ml
Syklus 3 og etterfølgende sykluser	Dag 1	30 mg	30 ml	100 ml eller 250 ml

3. Bland forsiktig innholdet i infusjonsposen ved å sakte vende posen. Infusjonsposen skal ikke ristes.
4. Undersøk infusjonsposen og kassér den om det finnes synlige partikler.
5. Dra av etiketten i pakningsvedlegget og sett den på infusjonsposen.

Fortynnet oppløsning

Produktet skal anvendes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er varighet for oppbevaring og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar, og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Avtagbar etikett



Ta av og plasser denne etiketten på infusjonsposen