

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Lunsumio 1 mg koncentrát na infúzny roztok
Lunsumio 30 mg koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Lunsumio 1 mg koncentrát na infúzny roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 mg mosunetuzumabu v 1 ml v koncentrácii 1 mg/ml.

Lunsumio 30 mg koncentrát na infúzny roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 30 mg mosunetuzumabu v 30 ml v koncentrácii 1 mg/ml.

Mosunetuzumab je neskrátená (*full-length*) humanizovaná anti-CD20/CD3 protilátka podtriedy imunoglobulín (Ig)G1, ktorá je vyrobená technológiou rekombinantnej deoxyribonukleovej kyseliny (DNA) v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (*Chinese hamster ovary*, CHO).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 1 mg injekčná liekovka obsahuje 0,6 mg polysorbátu 20.
Každá 30 mg injekčná liekovka obsahuje 18 mg polysorbátu 20.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

Číra, bezfarebná tekutina s pH 5,8 a osmolalitou 240 – 356 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Lunsumio v monoterapii je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym folikulovým lymfómom (FL), ktorí dostali aspoň dve predchádzajúce systémové liečby.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Lunsumio musí byť podávaný iba pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka, ktorý je kvalifikovaný na používanie protinádorových liekov, a to v prostredí s vhodným medicínskym vybavením na zvládnutie závažných reakcií, napríklad syndrómu uvoľnenia cytokínov (*cytokine release syndrome*, CRS) a syndrómu neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (*Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*, ICANS) (pozri nižšie a časť 4.4).

Je dôležité skontrolovať označenia lieku, aby sa zaistilo, že pacientovi sa podáva správna lieková forma (intravenózna alebo subkutánna fixná dávka) podľa predpisu. Intravenózna lieková forma Lunsumia nie je určená na subkutánne podanie a má sa podávať výhradne formou intravenózne infúzie.

Dávkovanie

Profylaxia a premedikácia

Lunsumio má byť podávaný dostatočne hydratovaným pacientom.

V tabuľke 1 sú uvedené podrobné údaje o odporúčanej premedikácii na predchádzanie vzniku CRS a reakcií súvisiacich s infúziou.

Tabuľka 1 Premedikácia, ktorá sa má podať pacientom pred infúziou Lunsumia

Pacienti vyžadujúci premedikáciu	Premedikácia	Podanie
1. a 2. cyklus: všetci pacienti 3. cyklus a ďalšie cykly: pacienti, u ktorých sa pri predchádzajúcej dávke vyskytol CRS akéhokoľvek stupňa	Intravenózne kortikosteroidy: dexametazón 20 mg (preferovaná voľba) alebo metylprednizolón 80 mg	Ukončené aspoň 1 hodinu pred infúziou Lunsumia
	Antihistaminikum: 50 - 100 mg difenhydramínium-chlorid alebo ekvivalentné perorálne alebo intravenózne antihistaminikum	Aspoň 30 minút pred infúziou Lunsumia
	Antipyretikum: 500 - 1 000 mg paracetamol	

Odporúčaná dávka Lunsumia pre každý 21-dňový cyklus je uvedená v tabuľke 2.

Tabuľka 2 Dávka Lunsumia pre pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym folikulovým lymfómom

Deň liečby	Dávka Lunsumia	Rýchlosť infúzie
1. cyklus	1. deň	Infúzie Lunsumia v 1. cykle majú byť podávané počas minimálne 4 hodín.
	8. deň	
	15. deň	
2. cyklus	1. deň	Ak sú infúzie v 1. cykle dobre tolerované, nasledujúce infúzie Lunsumia môžu byť podávané počas 2 hodín.
3. cyklus a ďalšie cykly	1. deň	

Dĺžka trvania liečby

Lunsumio má byť podávaný počas 8 cyklov, pokiaľ sa u pacienta nevyskytne neprijateľná toxicita alebo progresia ochorenia.

U pacientov, ktorí dosiahnu kompletnú remisiu, nie je po 8 cykloch potrebná ďalšia liečba. Pacienti, ktorí dosiahnu parciálnu remisiu alebo stabilizáciu ochorenia ako odpoveď na liečbu Lunsumiom po 8 cykloch, majú dostať ďalších 9 cyklov liečby (celkovo 17 cyklov), pokiaľ sa u pacienta nevyskytne neprijateľná toxicita alebo progresia ochorenia.

Oneskorená alebo vynechaná dávka

Tabuľka 3: Odporúčania pre opätovné začatie liečby intravenóznou infúziou Lunsumia po odložení dávky

Posledná podaná dávka	Čas od podania poslednej dávky	Postup pri nasledujúcej(-ich) dávke(-ach)
1 mg 1. deň 1. cyklu	1 až 2 týždne	Podajte 2 mg (8. deň 1. cyklu) a potom pokračujte v plánovanej liečebnej schéme.
	Viac ako 2 týždne	Opakujte 1 mg (1. deň 1. cyklu), potom podajte 2 mg (8. deň 1. cyklu) a pokračujte v plánovanej liečebnej schéme.
2 mg 8. deň 1. cyklu	1 až 2 týždne	Podajte 60 mg lieku (15. deň 1. cyklu), potom pokračujte v plánovanej liečebnej schéme.
	Viac ako 2 týždne ale menej ako 6 týždňov	Opakujte 2 mg (8. deň 1. cyklu), potom podajte 60 mg (15. deň 1. cyklu) a pokračujte v plánovanej liečebnej schéme.
	6 týždňov a viac	Opakujte 1 mg (1. deň 1. cyklu) a 2 mg (8. deň 1. cyklu), potom podajte 60 mg (15. deň 1. cyklu) a pokračujte v plánovanej liečebnej schéme.
60 mg 15. deň 1. cyklu	1 týždeň ale menej ako 6 týždňov	Podajte 60 mg (1. deň 2. cyklu), potom pokračujte v plánovanej liečebnej schéme.
	6 týždňov a viac	Opakujte 1 mg (1. deň 2. cyklu) a 2 mg (8. deň 2. cyklu), potom podajte 60 mg (15. deň 2. cyklu), následne 30 mg (1. deň 3. cyklu) a potom pokračujte v plánovanej liečebnej schéme.
60 mg 1. deň 2. cyklu	3 týždne ale menej ako 6 týždňov	Podajte 30 mg (1. deň 3. cyklu), potom pokračujte v plánovanej liečebnej schéme.
	6 týždňov a viac	Opakujte 1 mg (1. deň 3. cyklu) a 2 mg (8. deň 3. cyklu), potom podajte 30 mg (15. deň 3. cyklu)*, následne 30 mg (1. deň 4. cyklu) a potom pokračujte v plánovanej liečebnej schéme.
30 mg 3. cyklus a ďalšie cykly	3 týždne ale menej ako 6 týždňov	Podajte 30 mg, potom pokračujte v plánovanej liečebnej schéme.
	6 týždňov a viac	Opakujte 1 mg v 1. deň a 2 mg v 8. deň počas ďalšieho cyklu, potom podajte 30 mg v 15. deň*, následne 30 mg v 1. deň nasledujúcich cyklov.

*Pre dávky na 1. deň, 8. deň a 15. deň ďalšieho cyklu podajte všetkým pacientom premedikáciu podľa tabuľky 1

Treba poznamenať, že všetky odkazy na cyklus a deň sú na nominálny cyklus a deň.

Úprava dávky

U pacientov, u ktorých sa vyskytnú reakcie 3. alebo 4. stupňa (napr. závažná infekcia, vzplanutie nádoru, syndróm z rozpadu nádoru), sa má liečba dočasne prerušiť, až kým príznaky neodznejú (pozri časť 4.4).

Syndróm uvoľnenia cytokínov

CRS má byť identifikovaný na základe klinického obrazu (pozri časť 4.4). Je potrebné zistiť, či u pacientov neexistujú iné príčiny horúčky, hypoxie a hypotenzie, akými sú napríklad infekcie/sepsa, a majú sa náležite liečiť. Reakcie súvisiace s infúziou (*infusion related reactions*, IRR) môžu byť klinicky nerozlíšiteľné od prejavov CRS. V prípade podozrenia na CRS alebo IRR majú byť pacienti liečení v súlade s odporúčaniami v tabuľke 4.

Tabuľka 4 Stupne závažnosti¹ CRS a liečba CRS

Stupeň závažnosti CRS	Liečba ² CRS	Ďalšia plánovaná infúzia Lunsumia
1. stupeň Horúčka $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$	Ak sa CRS vyskytne počas podávania infúzie: • Podávanie infúzie sa má prerušiť a príznaky sa majú liečiť • Infúzia sa má znovu začať podávať rovnakou rýchlosťou, keď príznaky odznejú • Ak sa príznaky znovu vyskytnú po opätovnom začatí infúzie, jej podávanie sa má ukončiť Ak sa CRS vyskytne po podaní infúzie: • Príznaky sa majú liečiť Ak CRS trvá > 48 hodín po začatí liečby príznakov: • Má sa zvážiť podávanie dexametazónu³ a/alebo tocilizumabu^{4,5}	Príznaky musia odzniet' aspoň 72 hodín pred ďalšou infúziou Pacient má byť častejšie sledovaný
2. stupeň Horúčka $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ a/alebo hypotenzia nevyžadujúca vazopresory a/alebo hypoxia vyžadujúca podávanie kyslíka s nízkym prietokom ⁶ pomocou nosovej kanyly (tzv. kyslíkových okuliarov) alebo voľným pridržaním aplikátora kyslíka pred nosom a ústami (blow-by)	Ak sa CRS vyskytne počas podávania infúzie: • Podávanie infúzie sa má prerušiť a príznaky sa majú liečiť • Infúzia sa má znovu začať podávať rýchlosťou zníženou o 50 %, keď príznaky odznejú • Ak sa príznaky znovu vyskytnú po opätovnom začatí infúzie, jej podávanie sa má ukončiť Ak sa CRS vyskytne po podaní infúzie: • Príznaky sa majú liečiť Ak po liečbe príznakov nedôjde k žiadnemu zlepšeniu: • Má sa zvážiť podávanie dexametazónu³ a/alebo tocilizumabu^{4,5}	Príznaky musia odzniet' aspoň 72 hodín pred ďalšou infúziou Podávanie premedikácie sa má maximalizovať, ak je to vhodné⁷ Má sa zvážiť podávanie ďalšej infúzie rýchlosťou zníženou o 50 %, s častejším sledovaním pacienta

Stupeň závažnosti CRS	Liečba ² CRS	Ďalšia plánovaná infúzia Lunsumia
3. stupeň Horúčka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ a/alebo hypotenzia vyžadujúca vazopresor (s vazopresínom alebo bez neho) a/alebo hypoxia vyžadujúca podávanie kyslíka s vysokým prietokom ⁸ pomocou nosovej kanyly (tzv. kyslíkových okuliarov), tvárovej masky, masky bez spätného vdychovania alebo Venturiho masky	Ak sa CRS vyskytne počas podávania infúzie: • Podávanie tejto infúzie sa má ukončiť • Príznaky sa majú liečiť • Má sa podávať dexametazón³ a tocilizumab^{4,5} Ak sa CRS vyskytne po podaní infúzie: • Príznaky sa majú liečiť • Má sa podávať dexametazón³ a tocilizumab^{4,5} Ak CRS nereaguje na liečbu dexametazónom a tocilizumabom: • Majú sa intravenózne podávať alternatívne imusupresíva⁹ a metylprednizolón 1 000 mg/deň až do zlepšenia klinického stavu	Príznaky musia odzniet' aspoň 72 hodín pred ďalšou infúziou Pacienti majú byť hospitalizovaní pre podanie ďalšej infúzie Podávanie premedikácie sa má maximalizovať, ak je to vhodné⁷ Ďalšia infúzia sa má podávať rýchlosťou zníženou o 50 %
4. stupeň Horúčka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ a/alebo hypotenzia vyžadujúca viaceré vazopresory (okrem vazopresínu) a/alebo hypoxia vyžadujúca podávanie kyslíka pomocou pozitívnej pretlakovej ventilácie (napr. ventilácia s kontinuálnym pozitívnym pretlakom v dýchacích cestách [<i>continuous positive airway pressure</i> , CPAP], ventilácia s dvojúrovňovým pozitívnym pretlakom v dýchacích cestách [<i>biphasic positive airway pressure</i> , BiPAP], intubácia a mechanická ventilácia)	Ak sa CRS vyskytne počas podávania infúzie alebo po jej podaní: • Liečba Lunsumiom sa má natrvalo ukončiť • Príznaky sa majú liečiť • Má sa podávať dexametazón³ a tocilizumab^{4,5} Ak CRS nereaguje na liečbu dexametazónom a tocilizumabom: • Majú sa intravenózne podávať alternatívne imusupresíva⁹ a metylprednizolón 1 000 mg/deň až do zlepšenia klinického stavu	

¹ ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy (Americká spoločnosť pre transplantáciu a bunkovú liečbu). Premedikácia môže maskovať horúčku, preto ak klinický obraz zodpovedá CRS, riad'te sa, prosím, týmito odporúčaniami na liečbu CRS.

² Ak CRS nereaguje na liečbu, zvážte iné príčiny vrátane hemofagocytovej lymfohistiocytózy

³ Dexametazón sa má podávať intravenózne v dávke 10 mg každých 6 hodín (alebo ekvivalentný liek) až do zlepšenia klinického stavu

⁴ V štúdií GO29781 bol tocilizumab podávaný intravenózne v dávke 8 mg/kg (nemá sa prekročiť 800 mg na infúziu), ako je to potrebné na liečbu CRS

⁵ Ak nenastane klinické zlepšenie v prejavoch a príznakoch CRS po prvej dávke, môže byť podaná druhá intravenózna dávka tocilizumabu 8 mg/kg aspoň s 8-hodinovým časovým odstupom (maximálne 2 dávky na jednu epizódu CRS). V každom 6-týždňovom časovom období v priebehu liečby Lunsumiom nemá celkový počet dávok tocilizumabu prekročiť 3 dávky.

⁶ Podávanie kyslíka s nízkym prietokom je definované ako prietok kyslíka < 6 l/minútu

⁷ Ďalšie informácie, pozri tabuľku 1

⁸ Podávanie kyslíka s vysokým prietokom je definované ako prietok kyslíka $\geq$ 6 l/minútu

⁹ Riegler L et al. (2019)

Stupeň závažnosti a liečba syndrómu neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS)

ICANS má byť identifikovaný na základe klinického obrazu (pozri časť 4.4). Vylúčte iné príčiny neurologických príznakov. V prípade podozrenia na ICANS sa má postupovať podľa odporúčaní v tabuľke 5.

Tabuľka 5 Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS)

Stupeň závažnosti ^a	Odporúčaný postup
1. stupeň Skóre ICE ^b 7 - 9 alebo znížená úroveň vedomia, ale prebúdza sa spontánne	Prerušte liečbu Lunsumiom a sledujte príznaky neurologickej toxicity, až kým ICANS neodznej. ^{c,d} Poskytnite podpornú liečbu a zvážte konzultáciu a vyhodnotenie neurológom. Zvážte podanie jednorazovej 10 mg dávky dexametazónu, ak nie sú užívané iné kortikosteroidy. Zvážte nesedatívne lieky proti záchvatom (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov.
2. stupeň Skóre ICE ^b 3 - 6 alebo znížená úroveň vedomia, ale prebúdza sa na hlas	Prerušte liečbu Lunsumiom a sledujte príznaky neurologickej toxicity, až kým ICANS neodznej. ^{c,d} Poskytnite podpornú liečbu a zvážte konzultáciu a vyhodnotenie neurológom. Liečte 10 mg dexametazónu podávanými intravenózne každých 6 hodín, ak nie sú užívané iné kortikosteroidy, až do úpravy stavu na 1. stupeň, potom postupne znižujte jeho dávku do vysadenia. Zvážte nesedatívne lieky proti záchvatom (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov.

Stupeň závažnosti ^a	Odporúčaný postup
3. stupeň Skóre ICE^b 0 - 2 alebo znížená úroveň vedomia, ale prebúdza sa na dotkový podnet, alebo akýkoľvek klinický záchvat, ktorý rýchlo odznej, alebo fokálny/lokálny edém pri neurozobrazovaní	Prerušte liečbu Lunsumiom a sledujte príznaky neurologickej toxicity, až kým ICANS neodznej.^{d,e} Poskytnite podpornú liečbu, ktorá môže zahŕňať intenzívnu starostlivosť a zväžte konzultáciu a vyhodnotenie neurológom. Liečte 10 mg dexametazónu podávanými intravenózne každých 6 hodín, ak nie sú užívané iné kortikosteroidy, až do úpravy stavu na 1. stupeň, potom postupne znižujte jeho dávku do vysadenia. Zväžte nesesatívny liek proti záchvatom na profylaxiu záchvatov až do odznenia ICANS. Podľa potreby použite liek proti záchvatom na zvládnutie záchvatov. Pri opakovanom výskyte ICANS 3. stupňa zväžte trvalé ukončenie liečby Lunsumiom.
4. stupeň Skóre ICE^b je 0 alebo pacienta nie je možné prebrať alebo na prebratie sú potrebné silné alebo opakované dotkové podnety, alebo život ohrozujúci dlhotrvajúci záchvat (> 5 minút), alebo opakujúce sa záchvaty bez návratu do východiskového stavu medzi záchvatmi, alebo hlboká fokálna motorická slabosť, alebo difúzny edém mozgu pri neurozobrazovaní	Liečbu Lunsumiom natrvalo ukončite. Poskytnite podpornú liečbu, ktorá môže zahŕňať intenzívnu starostlivosť a zväžte konzultáciu a vyhodnotenie neurológom. Liečte 10 mg dexametazónu podávanými intravenózne každých 6 hodín, ak nie sú užívané iné kortikosteroidy, až do úpravy stavu na 1. stupeň, potom postupne znižujte jeho dávku do vysadenia. Alebo zväžte intravenózne podávanie metylprednizolónu 1 000 mg denne počas 3 dní, ak sa príznaky zlepšia, potom postupujte tak, ako je uvedené vyššie. Zväžte nesesatívny liek proti záchvatom na profylaxiu záchvatov až do odznenia ICANS. Podľa potreby použite liek proti záchvatom na zvládnutie záchvatov.

^a Skórovací systém ASTCT (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy* - Americká spoločnosť pre transplantáciu a bunkovú liečbu).

^b Ak sa dá pacient prebrať a je schopný podstúpiť hodnotenie encefalopatie súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (*Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*, ICE), vyhodnoťte: orientáciu (orientovaný, pokiaľ ide o rok, mesiac, mesto, nemocnicu = 4 body); pomenovanie (dokáže pomenovať 3 objekty, napr. ukáže na hodiny, pero, gombík = 3 body); splnenie príkazov (napr. „ukážte mi 2 prsty“ alebo „zavrite si oči a vyplazte jazyk“ = 1 bod); písanie (dokáže napísať štandardnú vetu = 1 bod); a pozornosť (počítanie od 100 nadol po desiatich = 1 bod). Ak sa pacient nedá prebrať a nie je schopný podstúpiť hodnotenie ICE (4. stupeň ICANS) = 0 bodov.

^c Zväžte typ neurologickej toxicity predtým, ako sa rozhodnete prerušiť liečbu Lunsumiom.

^d Odporúčania na opätovné začatie liečby Lunsumiom po odložení dávky, pozri *Oneskorená alebo vynechaná dávka*.

^e Pred opätovným začatím liečby Lunsumiom vyhodnoťte pomer prínosu a rizika.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky Lunsumia (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Lunsumio nebol skúmaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa úpravy dávky nepovažujú za potrebné na základe farmakokinetiky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Lunsumio nebol skúmaný u pacientov s poruchou funkcie pečene. Úpravy dávky sa nepovažujú za potrebné na základe farmakokinetiky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Lunsumia u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené.

Spôsob podávania

Lunsumio je len na intravenózne použitie.

Lunsumio sa musí zriediť za použitia aseptickkej techniky pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka. Má sa podávať intravenóznou infúziou cez osobitnú infúznú hadičku. Na podanie Lunsumia nepoužívajte zabudovaný (*in-line*) filter. Na podanie Lunsumia sa môžu použiť filtre v kvapkovej komôrke.

Lunsumio sa má v prvom cykle podávať intravenóznou infúziou počas minimálne 4 hodín. Ak sú infúzie v 1. cykle dobre tolerované, infúzie v nasledujúcich cykloch môžu byť podávané počas 2 hodín.

Lunsumio sa nesmie podávať formou pretlakovej infúzie (tzv. i.v. *push*) ani intravenózne bolusovej injekcie.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať obchodný názov a číslo šarže podaného lieku.

Syndróm uvoľnenia cytokínov (cytokine release syndrome, CRS)

U pacientov, ktorým bol podávaný Lunsumio, sa vyskytol CRS vrátane život ohrozujúcich reakcií (pozri časť 4.8). Prejavy a príznaky zahŕňali pyrexiu, zimnicu, hypotenziu, tachykardiu, hypoxiu a bolesť hlavy. Reakcie súvisiace s infúziou môžu byť klinicky nerozlíšiteľné od prejavov CRS. Prípady CRS sa vyskytli predovšetkým v 1. cykle a súviseli hlavne s podaním dávky na 1. deň a 15. deň.

Pacientom má byť podávaná premedikácia kortikosteroidmi, antipyretikami a antihistaminikami aspoň do a vrátane druhého cyklu. U pacientov sa musí zaistiť dostatočná hydratácia pred podaním Lunsumia. U pacientov sa majú sledovať prejavy alebo príznaky CRS. Pacienti majú byť poučení, aby vyhľadali okamžitú lekársku pomoc, ak sa u nich kedykoľvek vyskytnú prejavy alebo príznaky CRS. Lekári majú začať podpornú liečbu a podávať tocilizumab a/alebo kortikosteroidy, ak je to indikované (pozri časť 4.2).

Závažné infekcie

U pacientov, ktorým bol podávaný Lunsumio, sa vyskytli závažné infekcie, napríklad pneumónia, bakterémia a sepsa alebo septický šok, z ktorých niektoré boli život ohrozujúcimi alebo smrteľnými udalosťami (pozri časť 4.8). Po podaní infúzie Lunsumia bola u pacientov pozorovaná febrilná neutropénia.

Lunsumio sa nemá podávať v prítomnosti aktívnych infekcií. Je potrebná obozretnosť, keď sa uvažuje o použití Lunsumia u pacientov s opakujúcimi sa alebo chronickými infekciami v anamnéze (napr. chronická aktívna infekcia vírusom Epsteina-Barrovej), so základnými stavmi, ktoré ich môžu predisponovať na infekcie alebo u pacientov, ktorí sú po predchádzajúcej intenzívnej imunosupresívnej liečbe. Pacientom majú byť profylakticky podávané antibakteriálne lieky, antivirotiká a/alebo antimykotiká, ak je to vhodné. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky infekcie, pred podaním Lunsumia a po jeho podaní, a majú sa náležite liečiť. V prípade febrilnej neutropénie sa má zistiť, či u pacientov nie je prítomná infekcia a majú sa liečiť podávaním antibiotík, tekutín a inej podpornej liečby v súlade s lokálnymi odporúčaniami.

Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS)

U pacientov liečených Lunsumiom sa vyskytol ICANS vrátane závažných a život ohrozujúcich reakcií. ICANS sa môže objaviť súbežne s CRS, po odznení CRS alebo v neprítomnosti CRS. Prejavy ICANS hlásené v klinických skúšaniach zahŕňali stav zmätenosti, letargiu, encefalopatiu, zníženú úroveň vedomia a zhoršenie pamäti. Väčšina prípadov sa vyskytla počas 1. cyklu.

U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky ICANS po podaní Lunsumia. Pacienti majú byť poučení, aby vyhľadali okamžitú lekársku pomoc, ak sa u nich kedykoľvek vyskytnú prejavy alebo príznaky ICANS (pozri nižšie Karta pacienta).

Pacientom sa má odporučiť, aby boli obozretní pri vedení vozidiel, bicyklovaní alebo obsluhovaní ťažkých a potenciálne nebezpečných strojov (alebo aby sa týmto činnostiam vyhli, ak majú príznaky) (pozri časť 4.7).

Pri prvých prejavoch alebo príznakoch ICANS postupujte podľa odporúčaní uvedených v tabuľke 5. Na základe odporúčaní sa má liečba Lunsumiom prerušiť alebo natrvalo ukončiť.

Hemofagocytová lymfohistiocytóza

U pacientov užívajúcich Lunsumio bola hlásená hemofagocytová lymfohistiocytóza (HLH), vrátane smrteľných prípadov. HLH je život ohrozujúci syndróm charakterizovaný horúčkou, hepatomegáliou a cytopéniou. HLH sa má brať do úvahy, keď je prítomnosť CRS atypická alebo dlhotrvajúca. U pacientov sa majú sledovať klinické prejavy a príznaky HLH (pozri časť 4.2). Pri podozrení na HLH sa musí liečba Lunsumiom prerušiť a má sa zahájiť liečba HLH.

Vzplanutie nádoru

U pacientov liečených Lunsumiom bolo hlásené vzplanutie nádoru (*tumour flare*) (pozri časť 4.8). Prejavy zahŕňali novovzniknuté alebo zhoršujúce sa pleurálne výpotky, lokalizovanú bolesť a opuch v miestach lymfómových lézií a zápal nádoru. V zhode s mechanizmom účinku Lunsumia je vzplanutie nádoru pravdepodobne spôsobené influxom (vstupom) T-lymfocytov do miest výskytu nádoru po podaní Lunsumia.

Neboli identifikované žiadne špecifické rizikové faktory pre vzplanutie nádoru, avšak existuje zvýšené riziko poškodenia a morbidita v dôsledku tzv. *mass efektu* (t. j. vplyvu nádorovej masy na okolité štruktúry), ktorý je sekundárne spôsobený vzplanutím nádoru u pacientov s veľkou nádorovou (*bulky*) masou lokalizovanou v tesnej blízkosti dýchacích ciest a/alebo vitálneho orgánu. Pacienti liečení Lunsumiom majú byť sledovaní a vyšetrovaní z dôvodu možného vzplanutia nádoru v kritických anatomických lokalitách.

Syndróm z rozpadu nádoru (*tumour lysis syndrome*, TLS)

U pacientov, ktorým bol podávaný Lunsumio, bol hlásený TLS (pozri časť 4.8). Pacienti musia byť dostatočne hydratovaní pred podaním Lunsumia. Pacientom má byť podaná profylaktická antihyperurikemická liečba (napr. alopurinol, rasburikáza), ak je to vhodné. U pacientov sa majú sledovať prejavy alebo príznaky TLS, najmä u pacientov s vysokou nádorovou záťažou alebo s rýchlo proliferujúcim nádorom a u pacientov so zníženou funkciou obličiek. U pacientov sa majú vyšetrovať biochemické parametre v krvi a abnormality sa majú promptne korigovať.

Imunizácia

Živé a/alebo živé atenuované (oslabené) očkovacie látky sa nemajú podávať súbežne s Lunsumiom. Neuskutočnili sa štúdie u pacientov, ktorým boli v nedávnom období podané živé očkovacie látky.

Karta pacienta

Predpisujúci lekár musí s pacientom prediskutovať riziká súvisiace s liečbou Lunsumiom. Pacientovi má byť poskytnutá karta pacienta a má byť poučený, aby túto kartu nosil vždy so sebou. Karta pacienta opisuje časté prejavy a príznaky CRS a ICANS vrátane pokynov, kedy má pacient vyhľadať lekársku pomoc.

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje polysorbát 20. Každá injekčná liekovka Lunsumia 1 mg koncentrát na infúzny roztok obsahuje 0,6 mg polysorbátu 20 a každá injekčná liekovka Lunsumia 30 mg koncentrát na infúzny roztok 18 mg polysorbátu 20, čo zodpovedá 0,6 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Nedá sa vylúčiť prechodný klinicky významný vplyv na substráty CYP450 s úzkym terapeutickým indexom (napr. warfarín, vorikonazol, cyklosporín atď.), keďže začatie liečby Lunsumiom spôsobuje prechodné zvýšenie hladín cytokínov, ktoré môže spôsobiť inhibíciu enzýmov CYP450. Po začatí liečby Lunsumiom u pacientov liečených substrátmi CYP450 s úzkym terapeutickým indexom sa má zvážiť monitorovanie terapeutických hladín liečiv. Dávka súbežne podávaného lieku sa má v prípade potreby upraviť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby Lunsumiom a počas aspoň 3 mesiacov po poslednej infúzii Lunsumia.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití Lunsumia u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Lunsumio sa neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa mosunetuzumab/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Dojčenie má byť počas liečby Lunsumiom ukončené.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa fertility u ľudí. V 26-týždňových štúdiách toxicity na opiciach rodu *Cynomolgus* sa pri expozíciách (AUC) podobných expozícii (AUC) dosiahnutej u pacientov, ktorým je podávaná odporúčaná dávka, nepozorovalo žiadne poškodenie samčích alebo samičích reprodukčných orgánov.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lunsumio má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na možnosť vzniku ICANS sú pacienti liečení Lunsumiom vystavení riziku zníženej úrovne vedomia (pozri časť 4.4). Vzhľadom na možnosť vzniku ICANS sa má pacientom odporučiť, aby boli obozretní pri vedení vozidiel, bicyklovaní alebo obsluhovaní ťažkých a potenciálne nebezpečných strojov (alebo aby sa týmto činnostiam vyhli, ak majú príznaky).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie opísané v tejto časti boli identifikované v pivotnom klinickom skúšaní GO29781 u pacientov liečených odporúčanou intravenóznou dávkou (n = 218) a odporúčanou subkutánnou dávkou (n = 139). Pacienti mali folikulový lymfóm (51,8 %), difúzny veľkobunkový lymfóm z B-buniek (26,9 %), transformovaný folikulový lymfóm (9,8 %) lymfóm z plášťových buniek (7,3 %), Richterov syndróm (3,9 %) a nádory iných histologických typov (0,3 %). Medián počtu intravenózne podaných cyklov liečby Lunsumiom bol 8 (rozmedzie 1 - 17), 37 % pacientov dostalo 8 cyklov a 15 % dostalo viac ako 8 cyklov a maximálne 17 cyklov.

Pacienti, ktorí dostali odporúčanú intravenóznou dávkou (n = 218) a subkutánnu dávkou (n = 139), sa zlúčili pre túto populáciu na určenie bezpečnosti (n = 357). V tejto súhrnnej populácii na určenie bezpečnosti boli najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie (≥ 20 %) syndróm uvoľnenia cytokínov, neutropénia, vyrážka a infekcia horných dýchacích ciest. Najčastejšie pozorované závažné nežiaduce reakcie (≥ 2 %) zahŕňali syndróm uvoľnenia cytokínov (CRS) (17 % podľa skórovacieho systému ASTCT), pyrexia (3 %), sepsu (3 %), infekciu horných dýchacích ciest (3 %) a pneumóniu (5 %). Trvalé ukončenie liečby Lunsumiom z dôvodu nežiaducej reakcie sa vyskytlo u 5,8 % (21/357) pacientov. U pacientov, ktorí dostávali intravenóznou dávkou (n = 218), bol CRS jedinou nežiaducou reakciou, ktorá viedla k ukončeniu liečby u viac ako jedného pacienta (u 2 pacientov [0,9 %]).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov (*system organ class*, SOC) MedDRA a kategórií frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 6 Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u pacientov liečených Lunsumiom

Trieda orgánových systémov / uprednostňovaný výraz alebo nežiaduca reakcia	Všetky stupne závažnosti¹⁹	3. – 4. stupeň závažnosti
Infekcie a nákazy		
Infekcia horných dýchacích ciest ¹	Veľmi časté	Časté
Infekcia močových ciest ²	Časté	Časté
Pneumónia ³	Časté	Časté
Infekcia dolných dýchacích ciest ⁴	Časté	Menej časté
Sepsa ⁵	Časté	Časté
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		
Vzplanutie nádoru ⁶	Časté	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému		
Neutropénia ⁷	Veľmi časté	Veľmi časté
Anémia	Veľmi časté	Časté
Trombocytopénia ⁸	Veľmi časté	Časté
Febrilná neutropénia	Časté	Časté
Poruchy imunitného systému		
Syndróm uvoľnenia cytokínov ¹⁰	Veľmi časté	Časté
Hemofagocytová lymfohistiocytóza ^{9,17}	Menej časté	Menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy		
Hypofosfatémia ¹¹	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypokaliémia ¹²	Veľmi časté	Časté
Hypomagneziémia ¹³	Časté	Veľmi zriedkavé
Syndróm z rozpadu nádoru	Menej časté	Menej časté
Poruchy nervového systému		
Bolesť hlavy ¹⁴	Veľmi časté	Menej časté

Trieda orgánových systémov / uprednostňovaný výraz alebo nežiaduca reakcia	Všetky stupne závažnosti¹⁹	3. – 4. stupeň závažnosti
Závrat ¹⁵	Časté	Menej časté
Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami ^{16,17}	Časté	Veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Hnačka	Veľmi časté	Menej časté
Nevoľnosť	Veľmi časté	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
Vyrážka ¹⁸	Veľmi časté	Časté
Pruritus	Veľmi časté	Veľmi zriedkavé
Suchosť kože	Veľmi časté	Veľmi zriedkavé
Exfoliácia kože	Časté	Veľmi zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Pyrexia	Veľmi časté	Časté
Zimnica	Veľmi časté	Menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		
Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	Časté	Časté
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Časté	Časté

¹ Infekcia horných dýchacích ciest zahŕňa infekciu horných dýchacích ciest, vírusovú infekciu horných dýchacích ciest, nazofaryngitídu, sínusitídu, rinovírusovú infekciu, bakteriálnu sínusitídu, vírusovú sínusitídu, infekciu dýchacích ciest, COVID-19 a vírusovú infekciu dýchacích ciest

² Infekcia močových ciest zahŕňa infekciu močových ciest, infekciu močových ciest spôsobenú baktériou *Escherichia*, akútnu pyelonefritídu

³ Pneumónia zahŕňa pneumóniu a pneumóniu spôsobenú ochorením COVID-19

⁴ Infekcia dolných dýchacích ciest zahŕňa infekciu dolných dýchacích ciest a bronchitídu

⁵ Sepsa zahŕňa sepsu, septický šok, bakterémiu, sepsu spôsobenú kvasinkou *Candida*

⁶ Vzplanutie nádoru zahŕňa vzplanutie nádoru, pleurálny výpotok, zápal nádoru a bolesť v boku

⁷ Neutropénia zahŕňa neutropéniu a znížený počet neutrofilov

⁸ Trombocytopenia zahŕňa trombocytopéniu a znížený počet krvných doštičiek

⁹ Hemofagocytová lymfohistiocytóza (HLH) zahŕňa HLH

¹⁰ Podľa American Society for Transplantation and Cellular Therapy (Americkéj spoločnosti pre transplantáciu a bunkovú liečbu)

¹¹ Hypofosfatémia zahŕňa hypofosfatémiu a zníženú hladinu fosforu v krvi

¹² Hypokaliémia zahŕňa hypokaliémiu a zníženú hladinu draslíka v krvi

¹³ Hypomagneziémia zahŕňa hypomagneziémiu a zníženú hladinu horčíka v krvi

¹⁴ Bolesť hlavy zahŕňa bolesť hlavy, migrénu a diskomfort v hlave

¹⁵ Závrat zahŕňa závrat a vertigo

¹⁶ Zodpovedá medicínskemu pojmu ICANS podľa American Society for Transplantation and Cellular Therapy (Americkéj spoločnosti pre transplantáciu a bunkovú liečbu) a zahŕňa stav zmätenosti, ICANS, letargiu, encefalopatiu, zníženú úroveň vedomia a zhoršenie pamäti

¹⁷ Výpočet frekvencie je založený na ďalších klinických štúdiách

¹⁸ Vyrážka zahŕňa vyrážku, erytematóznu vyrážku, exfoliatívnu vyrážku, makulárnu vyrážku, makulopapulárnu vyrážku, pruritickú vyrážku, pustulárnu vyrážku, erytém, palmárny erytém, dermatitídu, akneformnú dermatitídu, kontaktnú dermatitídu, palmárno-plantárnu erytrodyzestéziu a morbiliformnú vyrážku

¹⁹ Nežiaduce udalosti 5. stupňa sa vyskytli len v prípade nežiaducich liekových reakcií HLH, pneumónie, sepsy a infekcie horných dýchacích ciest (t.j. COVID- 19) pri subkutánnej injekcii mosuntezumabu (každá po 1) a v prípade nežiaducich liekových reakcií pneumónie a sepsy pri intravenóznej infúzii mosuntezumabu (každá po 1)

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Syndróm uvoľnenia cytokínov (cytokine release syndrome, CRS)

U pacientov liečených intravenóznou infúziou Lunsumia sa CRS (skórovací systém ASTCT) akéhokoľvek stupňa závažnosti vyskytol u 39 % (86/218) pacientov, pričom ako udalosť 2. stupňa sa vyskytol u 14 %, ako udalosť 3. stupňa sa vyskytol u 2,3 % a ako udalosť 4. stupňa sa vyskytol u 0,5 % pacientov liečených Lunsumiom. Jedným pacientom s udalosťou 4. stupňa bol pacient s FL v leukemickej fáze, u ktorého sa súbežne vyskytoval aj TLS.

CRS akéhokoľvek stupňa závažnosti sa vyskytol u 15 % pacientov po dávke podanej na 1. deň 1. cyklu; u 5 % po dávke podanej na 8. deň 1. cyklu; u 33 % po dávke podanej na 15. deň 1. cyklu, u 5 % pacientov sa vyskytol po 2. cykle a u 1 % v 3. cykle a ďalších cykloch. Medián času do nástupu CRS od začiatku podávania lieku na 1. deň 1. cyklu bol 5 hodín (rozmedzie: 1 – 73 hodín), na 8. deň 1. cyklu to bolo 28 hodín (rozmedzie: 5 – 81 hodín), na 15. deň 1. cyklu to bolo 25 hodín (rozmedzie: 0,1 – 391 hodín) a na 1. deň 2. cyklu to bolo 46 hodín (rozmedzie: 12 – 82 hodín). CRS odznel u všetkých pacientov a medián trvania CRS bol 3 dni (rozmedzie 1 – 29 dní).

U 86 pacientov, u ktorých sa vyskytol CRS, najčastejšie prejavy a príznaky CRS zahŕňali pyrexiiu (98 %), zimnicu (36 %), hypotenziu (35 %), tachykardiu (24 %), hypoxiu (22 %) a bolesť hlavy (16 %).

Tocilizumab a/alebo kortikosteroidy sa použili na zvládnutie CRS u 16 % pacientov: 6 % dostalo samotný tocilizumab, 6 % dostalo samotné kortikosteroidy a 4 % dostali tocilizumab aj kortikosteroidy. U 10 % pacientov, ktorí dostali tocilizumab (s kortikosteroidom alebo bez neho), bola 86 % pacientov podaná iba jedna dávka tocilizumabu a na jednu epizódu CRS boli podané najviac dve dávky tocilizumabu. U pacientov, u ktorých sa vyskytol CRS 2. stupňa, bolo 48 % pacientov liečených symptomaticky bez kortikosteroidov alebo tocilizumabu, 18 % dostalo samotný tocilizumab, 21 % dostalo samotné kortikosteroidy a 12 % dostalo kortikosteroidy aj tocilizumab. Pacienti s CRS 3. stupňa alebo 4. stupňa dostali tocilizumab, kortikosteroidy, vazopresory a/alebo doplnkovú liečbu kyslíkom. U 3 % pacientov sa vyskytla hypotenzia a/alebo hypoxia bez horúčky po podaní Lunsumia; 2 % pacientov dostali tocilizumab a/alebo kortikosteroidy pri neprítomnosti horúčky.

K hospitalizácii z dôvodu CRS došlo u 21 % pacientov a medián trvania hospitalizácie bol 5 dní (rozmedzie 0 – 30 dní).

Neutropénia

U pacientov liečených intravenóznou infúziou alebo subkutánnou injekciou Lunsumia sa neutropénia akéhokoľvek stupňa závažnosti vyskytla u 26,1 % (93/357) pacientov, pričom u 22,7 % z nich sa vyskytla ako udalosť 3. – 4. stupňa. Medián času do nástupu prvej neutropénie/prvého poklesu počtu neutrofilov bol 50 dní (rozmedzie: 1 – 280 dní), s mediánom trvania 8 dní (rozmedzie: 1 – 487 dní). Neutropénia/pokles počtu neutrofilov sa ako nežiaduce udalosti vyskytli u 93 pacientov, pričom 68 % (63/93) z nich dostalo na liečbu týchto udalostí G-CSF (faktor stimulujúci kolónie granulocytov).

Závažné infekcie

U pacientov liečených intravenóznou infúziou alebo subkutánnou injekciou Lunsumia sa závažné infekcie akéhokoľvek stupňa závažnosti vyskytli u 17 % (60/357) pacientov. U piatich (1,4 %) pacientov sa vyskytli závažné infekcie súbežne s neutropéniou 3. – 4. stupňa. Medián času do nástupu prvej závažnej infekcie bol 92 dní (rozmedzie: 1 – 408 dní), s mediánom trvania 15,5 dňa (rozmedzie: 2 – 174 dní). Udalosti 5. stupňa sa vyskytli u 2,5 % (9/357) pacientov a zahŕňali pneumóniu spôsobenú ochorením COVID-19, COVID-19, pneumóniu, septický šok a sepsu.

Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami

V širšej populácii klinického skúšania sa syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS) vyskytol u 2,1 % (20/949) pacientov, u 19 pacientov ako udalosť 1. - 2. stupňa a u 1 pacienta ako udalosť 3. stupňa. Väčšina udalostí sa vyskytla počas prvého cyklu liečby. ICANS vo väčšine prípadov odznel. Medián času do jeho nástupu od podania prvej dávky bol 17 dní (rozmedzie: 1 až 48 dní). Medián trvania bol 3 dni (rozmedzie: 1 - 20 dní). Hodnotenie encefalopatie súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICE) sa v referenčnej populácii skúšania systematicky nevykonávalo.

Vzplanutie nádoru

U pacientov liečených intravenóznou infúziou alebo subkutánnou injekciou Lunsumia sa vzplanutie nádoru (zahŕňajúce pleurálny výpotok a zápal nádoru) vyskytlo u 3,1 % (11/357) pacientov, čo zahŕňalo 1,4 % pacientov s udalosťou 2. stupňa a 1,4 % pacientov s udalosťou 3. stupňa. Medián času do nástupu bol 13 dní (rozmedzie 2 – 84 dní) a medián trvania bol 36 dní (rozmedzie 15 – 105 dní).

Syndróm z rozpadu nádoru (tumour lysis syndrome, TLS)

U pacientov liečených intravenóznou infúziou alebo subkutánnou injekciou Lunsumia sa TLS vyskytol u 0,6 % (2/357) pacientov, a to súbežne s CRS. Jeden pacient s folikulovým lymfómom bol v leukemickej fáze, keď sa u neho vyskytol TLS 4. stupňa. Nástup TLS bol u jedného pacienta na 2. deň a u druhého pacienta na 24. deň a odznel do 3 dní a 6 dní, v uvedenom poradí.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akéhokoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa má u pacientov pozorne sledovať výskyt prejavov alebo príznakov nežiaducich reakcií a začať vhodná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká; iné monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom. ATC kód: L01FX25

Mechanizmus účinku

Mosunetuzumab je bispecifická anti-CD20/CD3 protilátka typu BiTE (*bispecific T-cell engager*) zacielená na B-lymfocyty exprimujúce CD20. Je to podmienenčne pôsobiaci agonista; cielené usmrčovanie B-lymfocytov je pozorované až po simultánnej väzbe na CD20 na B-lymfocytoch

a CD3 na T-lymfocytoch. Výsledkom zapojenia oboch ramien mosunetuzumabu je vytvorenie imunologickej synapsy medzi cieľovým B-lymfocytom a cytotoxickým T-lymfocytom, čo vedie k aktivácii T-lymfocytu. Následné riadené uvoľňovanie perforínu a granzýmov v dôsledku aktivácie T-lymfocytu sprostredkovanej imunologickou synapsou navodzuje lýzu B-lymfocytu, čo vedie k smrti bunky.

Lunsumio spôsobil u väčšiny pacientov depléciu B-lymfocytov (definovanú počtom CD19 B-lymfocytov < 5 buniek/ μ l) po počiatočnom cykle podávania (1. deň 2. cyklu) intravenóznou aj subkutánnou cestou podávania (95,2 % a 94,1 %, v uvedenom poradí) a deplécia sa udržala počas trvania liečby.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Relabujúci alebo refraktérny non-Hodgkinov lymfóm z B-buniek

Uskutočnila sa otvorená, multicentrická, multikohortová štúdia (GO29781) hodnotiaca Lunsumio u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym non-Hodgkinovým lymfómom z B-buniek, pre ktorých nebola dostupná liečba, ktorá by zlepšila ich prežívanie. V kohorte s folikulovým lymfómom (FL kohorta) (n = 90) sa vyžadovalo, aby pacienti s relabujúcim alebo refraktérnym FL (stupeň 1 – 3A) dostali aspoň dve predchádzajúce systémové liečby zahŕňajúce anti-CD20 monoklonálnu protilátku a alkylačnú látku. Pacienti s FL stupňa 3B a pacienti s transformovaným FL pri vstupe do štúdie neboli vhodní na zaradenie do štúdie; pacienti s transformovaným FL, ale FL stupňa 1 – 3A v anamnéze pri vstupe do štúdie boli zahrnutí do FL kohorty.

Zo štúdie boli vylúčení pacienti s výkonnostným stavom podľa ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) ≥ 2 , so závažným kardiovaskulárnym ochorením (napríklad srdcové ochorenie triedy III alebo IV podľa klasifikácie NYHA [*New York Heart Association*], infarkt myokardu v uplynulých 6 mesiacoch, nestabilné arytmie alebo nestabilná angina pectoris), so závažným aktívnym pľúcny ochorením, s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CrCl] < 60 ml/min so zvýšenou hladinou kreatinínu v sére), s aktívnym autoimunitným ochorením vyžadujúcim imunosupresívnu liečbu, s aktívnymi infekciami (t. j. chronická aktívna infekcia vírusom Epstein-Barrvej [EBV], akútna alebo chronická hepatitída C, hepatitída B, infekcia vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti [HIV]), s progresívnou multifokálnou leukoencefalopatiou, s lymfómom centrálnej nervovej sústavy (CNS) alebo ochorením CNS v súčasnosti alebo v minulosti, so syndrómom aktivácie makrofágov/hemofagocytovou lymfohistiocytózou v anamnéze, po predchádzajúcej alogénnej transplantácii kmeňových buniek alebo po predchádzajúcej transplantácii orgánov.

Pacientom bol Lunsumio podávaný intravenózne v 21-dňovom cykle takto:

- 1. deň 1. cyklu: 1 mg
- 8. deň 1. cyklu: 2 mg
- 15. deň 1. cyklu: 60 mg
- 1. deň 2. cyklu: 60 mg
- 1. deň 3. cyklu a ďalších cyklov: 30 mg

Medián počtu cyklov bol 8, 59 % pacientov dostalo 8 cyklov a 18 % pacientov dostalo viac ako 8 cyklov a maximálne 17 cyklov.

Medián veku bol 60 rokov (rozmedzie 29 až 90 rokov), pričom 31 % pacientov bolo vo veku > 65 rokov a 7,8 % pacientov bolo vo veku ≥ 75 rokov. Šesťdesiatjeden percent bolo mužov, 82 % bolo beloškého pôvodu, 9 % bolo ázijského pôvodu, 4 % boli černoškého pôvodu, 100 % malo výkonnostný stav podľa ECOG rovný 0 alebo 1 a u 34 % pacientov bola prítomná veľká nádorová masa (*bulky disease*) (aspoň jedna lézia > 6 cm). Medián počtu predchádzajúcich liečob bol 3 (rozmedzie: 2 – 10), pričom 38 % pacientov dostalo 2 predchádzajúce liečby, 31 % pacientov dostalo 3 predchádzajúce liečby a 31 % pacientov dostalo viac ako 3 predchádzajúce liečby.

Všetci pacienti dostali predchádzajúce liečby anti-CD20 protilátkou a alkylačnou látkou, 21 % pacientov podstúpilo autológnu transplantáciu kmeňových buniek, 19 % dostalo liečbu

inhibítormi PI3K (fosfatidylinozitol-3-kinázy), 9 % dostalo predchádzajúcu liečbu rituximabom plus lenalidomidom a 3 % dostali liečbu CAR-T (geneticky upravenými T-lymfocytymi exprimujúcimi chimérický antigénny receptor). Sedemdesiatdeväť percent pacientov bolo refraktérnych na predchádzajúcu liečbu anti-CD20 monoklonálnou protilátkou a 53 % bolo refraktérnych na liečbu anti-CD20 monoklonálnou protilátkou aj na liečbu alkylačnou látkou. Šesťdesiatdeväť percent pacientov bolo refraktérnych na poslednú predchádzajúcu liečbu a u 52 % pacientov došlo k progresii ochorenia do 24 mesiacov od prvej systémovej liečby.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola kompletná remisia (*complete response*, CR) hodnotená nezávislým hodnotiacim pracoviskom (*independent review facility*, IRF) podľa štandardných kritérií pre non-Hodgkinov lymfóm (NHL) (Cheson 2007). Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 7.

Tabuľka 7 Súhrn účinnosti u pacientov s relabujúcim/refraktérnym FL

Parameter účinnosti	Lunsumio N = 90
Medián obdobia sledovania 18,3 mesiaca (rozmedzie 2 – 27 mesiacov)	
Kompletná remisia (<i>complete response</i>, CR), n (%), (95 % IS)	54 (60,0) (49,1; 70,2)
Miera objektívnej odpovede na liečbu (<i>objective response rate</i>, ORR) n (%), (95 % IS)	72 (80,0) (70,3; 87,7)
Parciálna remisia (<i>partial response</i> , PR) n (%), (95 % IS)	18 (20,0) (12,3; 29,8)
Trvanie odpovede na liečbu (<i>duration of response</i>, DOR)¹	
Pacienti s udalosťou, n (%)	29 (40,3)
Medián, mesiace (95 % IS)	22,8 (9,7; NR)
Podiel pacientov bez udalosti podľa K-M	
12 mesiacov (95 % IS)	61,8 (50,0; 73,7)
18 mesiacov (95 % IS)	56,9 (44,1; 69,6)
Trvanie kompletnej remisie (DORC)²	
Pacienti s udalosťou, n (%)	16 (29,6)
Medián, mesiace (95 % IS)	NR (14,6; NR)
Podiel pacientov bez udalosti podľa K-M	
12 mesiacov (95 % IS)	71,4 (57,9; 84,9)
18 mesiacov (95 % IS)	63,7 (48,0; 79,4)

IS = interval spoľahlivosti; K-M = Kaplan-Meier; NR = nebolo dosiahnuté.

Uzávierka zberu klinických údajov: 27. augusta 2021

Testovanie hypotézy sa uskutočnilo na primárnom cieľovom ukazovateľovi, ktorým bola miera CR hodnotená IRF.

¹ DOR je definované ako čas od prvého výskytu potvrdenej PR alebo CR do objavenia sa udalosti u pacienta (potvrdená progresia ochorenia alebo smrť z akejkoľvek príčiny, podľa toho, čo nastane skôr).

² DOCR je definované ako čas od prvého výskytu potvrdenej CR do objavenia sa udalosti u pacienta (potvrdená progresia ochorenia alebo smrť z akejkoľvek príčiny, podľa toho, čo nastane skôr).

Medián obdobia sledovania („follow-up“) zameraného na DOR bol 14,9 mesiaca. Ďalšie exploračné cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali medián času do prvej odpovede na liečbu (1,4 mesiaca, rozmedzie: 1,1 – 8,9) a medián času do prvej kompletnej remisie (3,0 mesiace, rozmedzie: 1,1 – 18,9).

Imunogenicitá

Imunogenicitá mosunetuzumabu bola hodnotená pomocou enzýmovej imunosorbentovej analýzy (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA). Prítomnosť protilátok proti mosunetuzumabu sa nezistila u žiadneho zo 418 pacientov, u ktorých bolo možné hodnotiť protilátky proti liečivu (*anti-drug antibodies*, ADA) a ktorým bol Lunsumio podávaný intravenózne v monoterapii v štúdiu GO27981. Klinický význam protilátok proti mosunetuzumabu nebolo možné posúdiť na základe dostupných informácií.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Lunsumiom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe nádorov zo zrelých B-buniek (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Podmienečná registrácia

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetická (*pharmacokinetic*, PK) expozícia mosunetuzumabu sa zvyšovala približne dávkovo úmerným spôsobom v skúšanom rozmedzí dávok od 0,05 do 60 mg. Populačná farmakokinetika po intravenóznom podávaní Lunsumia bola opísaná pomocou 2-kompartmentového PK modelu s časovo závislým klírensom, ktorý bol parametrizovaný ako klesajúci na úroveň rovnovážneho stavu (*steady state*) (CL_{ss}) z východiskovej hodnoty (CL_{base}) na začiatku liečby podľa tranzitného polčasu (*transitional half-life*) rovnému 16,3 dňa. Pozorovaná bola stredná až vysoká farmakokinetická variabilita Lunsumia, ktorá bola charakterizovaná pomocou interindividuálnej variability (IIV) pohybujúcej sa v rozmedzí od 18 % do 86 % variačného koeficientu (*coefficient of variation*, CV) pre PK parametre mosunetuzumabu: IIV bola odhadnutá pre CL_{base} (63 % CV), distribučný objem v centrálnom kompartmente (31 % CV), distribučný objem v periférnom kompartmente (25 % CV), CL_{ss} (18 % CV) a tranzitný polčas (86 % CV).

Po prvých dvoch cykloch (t. j. po 42 dňoch) podávania Lunsumia dosiahne koncentrácia v sére maximálnu koncentráciu (C_{max}) na konci intravenózneho infúzie dávky Lunsumia podanej na 1. deň 2. cyklu, pričom priemerná maximálna koncentrácia je 17,9 µg/ml a 49,6 % CV. Priemerná celková expozícia mosunetuzumabu (AUC) po dvoch cykloch (po 42 dňoch) bola 126 dní mg/ml, s 44,4 % CV.

Absorpcia

Lunsumio sa podáva intravenózne.

Distribúcia

Populačný odhad distribučného objemu v centrálnom kompartmente pre mosunetuzumab bol 5,49 l pri intravenózneho infúzii Lunsumia. Keďže mosunetuzumab je protilátka, štúdie väzby na proteíny sa neuskutočnili.

Biotransformácia

Metabolická dráha mosunetuzumabu nebola priamo skúšaná. Tak ako iné terapeutické proteíny, predpokladá sa, že mosunetuzumab je degradovaný na malé peptidy a aminokyseliny katabolickými dráhami.

Eliminácia

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bol odhadovaný priemerný CL_{ss} 1,08 l/deň a východiskový klírens (CL_{base}) 0,584 l/deň. Odhadovaný terminálny polčas bol 16,1 dňa v rovnovážnom stave na základe odhadov z populačného farmakokinetického modelu. Výsledky získané v štúdií GO29781 ukazujú, že koncentrácia mosunetuzumabu v sére dosahuje C_{max} na konci intravenózneho infúzie a klesá biexponenciálne.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Vek nemal vplyv na farmakokinetiku mosunetuzumabu na základe populačnej farmakokinetickej analýzy u pacientov vo veku 19 – 96 rokov ($n = 439$). U pacientov v tejto vekovej skupine nebol pozorovaný žiadny klinicky významný rozdiel vo farmakokinetike mosunetuzumabu.

Telesná hmotnosť

Tak ako pri iných terapeutických proteínoch, telesná hmotnosť sa dávala do pozitívnej súvislosti s odhadovaným klírensom a distribučným objemom mosunetuzumabu. Avšak na základe analýzy vzťahu expozícia – odpoveď na liečbu a rozpätia klinickej expozície, zohľadňujúc expozície u pacientov buď s „nízkou“ (< 50 kg), alebo „vysokou“ (≥ 112 kg) telesnou hmotnosťou, nie je potrebná žiadna úprava dávky z dôvodu telesnej hmotnosti pacienta.

Pohlavie

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy je klírens mosunetuzumabu v rovnovážnom stave nepatrne nižší u žien ($\sim 13\%$) v porovnaní s mužmi. Na základe analýzy vzťahu expozícia – odpoveď na liečbu nie je potrebná žiadna úprava dávky z dôvodu pohlavia.

Rasa

Rasa (ázijská vs iná ako ázijská) nebola identifikovaná ako kovariant ovplyvňujúci farmakokinetiku mosunetuzumabu.

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne štúdie zamerané na stanovenie vplyvu poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku mosunetuzumabu. Predpokladá sa, že eliminácia nezmeneného mosunetuzumabu (monoklonálnej IgG protilátky) obličkami je nízka a málo významná.

Populačná PK analýza mosunetuzumabu ukázala, že klírens kreatinínu ($CrCl$) neovplyvňuje farmakokinetiku mosunetuzumabu. Farmakokinetika mosunetuzumabu u pacientov s miernou ($CrCl$ 60 až 89 ml/min, $n = 178$) alebo stredne závažnou ($CrCl$ 30 až 59 ml/min, $n = 53$) poruchou funkcie obličiek bola podobná farmakokinetike u pacientov s normálnou funkciou obličiek ($CrCl \geq 90$ ml/min, $n = 200$). Farmakokinetické údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($CrCl$ 15 až 29 ml/min) sú obmedzené ($n = 1$), preto nie je možné uviesť žiadne odporúčania na dávku. Lunsumio nebol skúmaný u pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu a/alebo u pacientov liečených dialýzou.

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie stanovujúce vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku mosunetuzumabu. IgG sú eliminované hlavne intracelulárnym katabolizmom a nepredpokladá sa, že porucha funkcie pečene ovplyvňuje klírens mosunetuzumabu.

Populačná PK analýza mosunetuzumabu ukázala, že porucha funkcie pečene neovplyvňuje farmakokinetiku mosunetuzumabu. Farmakokinetika mosunetuzumabu u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (hodnota celkového bilirubínu > ULN (horná hranica referenčného rozpätia [*upper limit of normal*]) až 1,5-násobok ULN alebo hodnota AST > ULN, n = 53) bola podobná farmakokinetike u pacientov s normálnou funkciou pečene (n = 384). Počet pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene je obmedzený (hodnota celkového bilirubínu > 1,5- až 3-násobok ULN, akákoľvek hodnota AST, n = 2) a pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene neboli skúmaní.

Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa žiadne štúdie skúmajúce farmakokinetiku mosunetuzumabu v pediatrickej populácii (vek < 18 rokov).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Systémová toxicita

Kľúčové predklinické nálezy súvisiace s mosunetuzumabom, ktoré boli identifikované v štúdiách toxicity po jednorazovej dávke a po opakovanom podávaní trvajúcich až 26 týždňov, zahŕňali prechodný CRS objavujúci sa po podaní dávky, obmedzujúci sa predovšetkým na prvú dávku, vaskulárne/perivaskulárne zápalové infiltráty, ktoré boli prítomné predovšetkým v CNS a občas v iných orgánoch a pravdepodobne boli dôsledkom uvoľnenia cytokínov a aktivácie imunitných buniek, a zvýšenú náchylnosť na infekciu spôsobenú pretrvávajúcou depléciou B-lymfocytov po dlhodobom podávaní.

Všetky nálezy sa považovali za farmakologicky sprostredkované účinky a boli reverzibilné. Napriek štúdiami sa vyskytol jeden prípad krčov u jedného zvierat'a pri expozíciách vyjadrených ako C_{max} a AUC (časovo spriemerovaných počas 7 dní), ktoré boli v uvedenom poradí 3,3- až 1,8-násobne vyššie ako expozície dosiahnuté u pacientov, ktorým bol Lunsumio podávaný v odporúčanej dávke a schéme v štúdii GO29781.

Porucha fertility

Posúdenie vplyvu lieku na samčie a samičie reprodukčné orgány sa vykonalo v rámci 26-týždňovej štúdie chronickej toxicity na pohlavne zrelej opiciach rodu *Cynomolgus*, ktorým bol liek podávaný intravenóznou infúziou. Mosunetuzumab nemal žiadny vplyv na samčie alebo samičie reprodukčné orgány pri expozíciách (AUC) podobných expozícii (AUC) dosiahnutej u pacientov, ktorým je podávaná odporúčaná dávka.

Reprodukčná toxicita

S mosunetuzumabom sa neuskutočnili žiadne štúdie vývinovej toxicity na zvieratách. Vzhľadom na nízky prechod protilátok placentou počas prvého trimestra, mechanizmus účinku a dostupné údaje o mosunetuzumabe a údaje o liekovej skupine anti-CD20 protilátok, je riziko teratogenity nízke. Štúdie s mosunetuzumabom na zvieratách, ktoré neboli gravidné, preukázali, že dlhotrvajúca deplécia B-lymfocytov môže viesť k zvýšenému riziku oportúnnej infekcie, ktorá môže spôsobiť stratu plodu. Prechodný CRS súvisiaci s podávaním Lunsumia môže byť tiež škodlivý pre graviditu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-histidín
L-metionín
kyselina octová (na úpravu pH)
sacharóza
polysorbát 20 (E 432)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

- Nemiešajte Lunsumio s inými liekmi ani ho s nimi nepodávajte rovnakou infúziou hadičkou.
- Na riedenie Lunsumia používajte len injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 4,5 mg/ml (0,45 %), pretože iné látky neboli testované.
- Nepozorovali sa žiadne inkompatibility medzi Lunsumiom a infúznymi vakmi s kontaktnými povrchmi z polyvinylchloridu (PVC) alebo polyolefínov (PO) ako polyetylén (PE) a polypropylén (PP). Okrem toho sa nepozorovali žiadne inkompatibility s infúznymi súpravami alebo infúznymi pomôckami s kontaktnými povrchmi z PVC, PE, polyuretánu (PUR), polybutadiénu (PBD), silikónu, akrylonitrilbutadiénstyrenu (ABS), polykarbonátu (PC), polyéteruretánu (PEU), fluórovaného etylénpropylénu (FEP) alebo z polytetrafluóretylénu (PTFE) alebo s membránou filtra v kvapkovej komôrke zloženej z polyamidu (PA).
- Nepoužívajte zabudovaný (*in-line*) filter.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky

Zriedený roztok

Chemická a fyzikálna stabilita pred použitím je preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C a počas 24 hodín pri teplote 9 °C – 30 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky jeho uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1 mg koncentrát na infúzny roztok

Injekčná liekovka zo skla typu I s gumovou zátkou laminovanou fluoroživicou a hliníkovým tesnením s plastovým tmavosivým vyklápacím viečkom obsahujúca 1 mg koncentráta na infúzny roztok.

Balenie s jednou injekčnou liekovkou.

30 mg koncentrát na infúzny roztok

Injekčná liekovka zo skla typu I s gumovou zátkou laminovanou fluoroživcou a hliníkovým tesnením s plastovým svetlomodým vyklápacím viečkom obsahujúca 30 mg koncentráta na infúzny roztok.

Balenie s jednou injekčnou liekovkou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné opatrenia

Aby sa predišlo chybám v medikácii, skontrolujte označenie na injekčnej liekovke, aby ste sa uistili, že liek, ktorý sa pripravuje a podáva je Lunsumio na intravenóznú infúziu a nie Lunsumio na subkutánnu injekciu.

Lunsumio neobsahuje žiadne konzervačné látky a je určený len na podanie jednej dávky. Počas celej doby zaobchádzania s týmto liekom sa má dodržiavať náležitá aseptická technika. Injekčnou liekovkou netraste.

Pokyny na riedenie

Zdravotnícky pracovník musí Lunsumio pred podaním zriediť v PVC alebo polyolefínovom (PO), napríklad polyetylénovom (PE) a polypropylénovom infúznom vaku s obsahom injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčného roztoku chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %), a to za použitia aseptickkej techniky.

Na prípravu Lunsumia použite sterilnú ihlu a injekčnú striekačku. Zlikvidujte všetko nepoužité množstvo.

Počas intravenózneho podávania sa má používať osobitná infúzna hadička.

Na podanie Lunsumia nepoužite zabudovaný (in-line) filter.

Na podanie Lunsumia sa môžu použiť filtre v kvapkových komôrkach.

Príprava na infúziu

1. Z infúzneho vaku odoberte a zlikvidujte objem injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčného roztoku chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) rovnajúci sa objemu Lunsumia potrebnému pre pacientovu dávku podľa nasledujúcej tabuľky 8.
2. Odoberte potrebný objem Lunsumia z injekčnej liekovky pomocou sterilnej injekčnej striekačky a zriedte ho v infúznom vaku. Zlikvidujte všetko nepoužité množstvo, ktoré zostalo v injekčnej liekovke.

Tabuľka 8: Riedenie Lunsumia

Deň liečby		Dávka Lunsumia	Objem Lunsumia v 9 mg/ml (0,9 %) alebo 4,5 mg/ml (0,45 %) injekčného roztoku chloridu sodného	Veľkosť infúzneho vaku
1. cyklus	1. deň	1 mg	1 ml	50 ml alebo 100 ml
	8. deň	2 mg	2 ml	50 ml alebo 100 ml
	15. deň	60 mg	60 ml	100 ml alebo 250 ml
2. cyklus	1. deň	60 mg	60 ml	100 ml alebo 250 ml
3. cyklus a ďalšie cykly	1. deň	30 mg	30 ml	100 ml alebo 250 ml

- Obsah infúzneho vaku jemne premiešajte tak, že ho prevráтите. Netraste ním.
- Skontrolujte obsah infúzneho vaku na prítomnosť tuhých častíc a zlikvidujte ho, ak sú prítomné.
- Na infúzny vak nalepte odlepovací štítok z písomnej informácie pre používateľa.

Podmienky na uchovávanie infúzných vakov, pozri časť 6.3.

Likvidácia

Uvoľnenie farmaceutík do životného prostredia sa má minimalizovať. Lieky sa nemajú likvidovať odpadovou vodou a je potrebné vyhnúť sa ich likvidácii domovým odpadom.

Pri používaní a likvidácii injekčných striekačiek a iných ostrých zdravotníckych pomôcok sa musia prísne dodržiavať nasledovné body:

- Ihly a injekčné striekačky sa nikdy nesmú používať opakovane.
- Všetky použité ihly a injekčné striekačky vložte do nádoby na ostré predmety (nádoby na likvidáciu odolnej proti prepichnutiu).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 3. júna 2022
Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. apríla 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Lunsumio 5 mg injekčný roztok
Lunsumio 45 mg injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Lunsumio 5 mg injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 5 mg mosunetuzumabu v 0,5 ml v koncentrácii 10 mg/ml.

Lunsumio 45 mg injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 45 mg mosunetuzumabu v 1 ml v koncentrácii 45 mg/ml.

Mosunetuzumab je neskrátená (*full-length*) humanizovaná anti-CD20/CD3 protilátka podtriedy imunoglobulín (Ig)G1, ktorá je vyrobená technológiou rekombinantnej deoxyribonukleovej kyseliny (DNA) v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (*Chinese hamster ovary*, CHO).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 5 mg injekčná liekovka obsahuje 0,3 mg polysorbátu 20.
Každá 45 mg injekčná liekovka obsahuje 0,6 mg polysorbátu 20.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číra, bezfarebná až slabo hnedožltá tekutina bez obsahu konzervačných látok a s pH 5,8. Osmolalita mosunetuzumabu 5 mg je 260 - 360 mOsm/kg a osmolalita mosunetuzumabu 45 mg je 275 - 375 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Lunsumio v monoterapii je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym folikulovým lymfómom (FL), ktorí dostali aspoň dve predchádzajúce systémové liečby.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Lunsumio musí byť podávaný iba pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka, ktorý je kvalifikovaný na používanie protinádorových liekov, a to v prostredí s vhodným medicínskym vybavením na zvládnutie závažných reakcií, napríklad syndrómu uvoľnenia cytokínov (*cytokine release syndrome*, CRS) a syndrómu neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (*Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*, ICANS) (pozri nižšie a časť 4.4).

Je dôležité skontrolovať označenia lieku, aby sa zaistilo, že pacientovi sa podáva správna lieková forma (intravenózna alebo subkutánna fixná dávka) podľa predpisu. Subkutánna lieková forma Lunsumia nie je určená na intravenózne podanie a má sa podávať len subkutánnou injekciou.

Dávkovanie

Profylaxia a premedikácia

Lunsumio subkutánna injekcia má byť podávaná dostatočne hydratovaným pacientom.

V tabuľke 1 sú uvedené podrobné údaje o odporúčanej premedikácii na predchádzanie vzniku CRS.

Tabuľka 1 Premedikácia, ktorá sa má podať pacientom pred subkutánnou injekciou Lunsumia

Pacienti vyžadujúci premedikáciu	Premedikácia
1. cyklus: všetci pacienti	Intravenózne alebo perorálne kortikosteroidy: dexametazón 20 mg (preferovaná voľba) alebo metylprednizolón 80 mg
2. cyklus a ďalšie cykly: pacienti, u ktorých sa pri predchádzajúcej dávke vyskytol CRS akéhokoľvek stupňa	Antihistaminikum ^a : 50 – 100 mg difenhydramínium-chlorid alebo ekvivalentné perorálne alebo intravenózne antihistaminikum
	Antipyretikum ^a : 500 – 1 000 mg paracetamol

^aAntihistaminiká a antipyretiká sú voliteľné v 1. cykle a ďalších cykloch

Odporúčaná dávka subkutánnej injekcie Lunsumia pre každý 21-dňový cyklus je uvedená v tabuľke 2.

Tabuľka 2 Dávka subkutánnej injekcie Lunsumia pre pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym folikulovým lymfómom

Deň liečby		Dávka Lunsumia
1. cyklus	1. deň	5 mg
	8. deň	45 mg
	15. deň	45 mg
2. cyklus a ďalšie cykly	1. deň	45 mg

Trvanie liečby

Subkutánna injekcia Lunsumia má byť podávaná počas 8 cyklov, pokiaľ sa u pacienta nevyskytne neprijateľná toxicita alebo progresia ochorenia.

U pacientov, ktorí dosiahnu kompletnú remisiu, nie je po 8 cykloch potrebná ďalšia liečba. Pacienti, ktorí dosiahnu parciálnu remisiu alebo stabilizáciu ochorenia ako odpoveď na liečbu subkutánnou injekciou Lunsumia po 8 cykloch, majú dostať ďalších 9 cyklov liečby (celkovo 17 cyklov), pokiaľ sa u pacienta nevyskytne neprijateľná toxicita alebo progresia ochorenia.

Tabuľka 3: Odporúčania pre opätovné začatie liečby subkutánnou injekciou Lunsumia po odložení dávky

Posledná podaná dávka	Čas od podania poslednej dávky	Postup pri nasledujúcej(-ich) dávke(-ach)
5 mg 1. deň 1. cyklu	1 týždeň až 2 týždne	Podajte 45 mg (8. deň 1. cyklu)*, potom pokračujte v plánovanej liečebnej schéme
	> 2 týždne	Opakujte 5 mg (1. deň 1. cyklu)*, potom podajte 45 mg (8. deň 1. cyklu)* a pokračujte v plánovanej liečebnej schéme
45 mg 8. deň 1. cyklu	1 týždeň ale menej ako 6 týždňov	Podajte 45 mg (15. deň 1. cyklu)*, potom pokračujte v plánovanej liečebnej schéme
	≥ 6 týždňov	Opakujte 5 mg*, potom podajte 45 mg (15. deň 1. cyklu)* o 7 dní neskôr a pokračujte v plánovanej liečebnej schéme
45 mg 15. deň 1. cyklu	1 týždeň ale menej ako 6 týždňov	Podajte 45 mg lieku (1. deň 2. cyklu), potom pokračujte v plánovanej liečebnej schéme
	≥ 6 týždňov	Opakujte 5 mg (1. deň 2. cyklu)*, potom podajte 45 mg (8. deň 2. cyklu)*, následne 45 mg v 1. deň nasledujúcich cyklov
45 mg 2. cyklus a ďalšie cykly	3 týždne ale menej ako 6 týždňov	Podajte 45 mg, potom pokračujte v plánovanej liečebnej schéme
	≥ 6 týždňov	Opakujte 5 mg* v 1. deň počas ďalšieho cyklu, potom podajte 45 mg* na 8. deň, následne 45 mg na 1. deň nasledujúcich cyklov

* Podajte premedikáciu podľa 1. cyklu

Treba poznamenať, že všetky odkazy na cyklus a deň sú na nominálny cyklus a deň.

Úprava dávky

U pacientov, u ktorých sa vyskytnú reakcie 3. alebo 4. stupňa (napr. závažná infekcia, vzplanutie nádoru, syndróm z rozpadu nádoru), sa má liečba dočasne prerušiť, až kým príznaky neodznejú (pozri časť 4.4).

Syndróm uvoľnenia cytokínov

CRS má byť identifikovaný na základe klinického obrazu (pozri časť 4.4). Je potrebné zistiť, či u pacientov neexistujú iné príčiny horúčky, hypoxie a hypotenzie, akými sú napríklad infekcie/sepsa, a majú sa náležite liečiť. V prípade podozrenia na CRS majú byť pacienti liečení v súlade s odporúčaniami v tabuľke 4.

Tabuľka 4 Stupne závažnosti¹ CRS a liečba CRS

Stupeň závažnosti CRS	Liečba CRS ²	Ďalšia plánovaná injekcia Lunsumia
1. stupeň Horúčka $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$	Príznaky sa majú liečiť Ak CRS trvá > 48 hodín po začatí liečby príznakov: Má sa zvážiť podávanie dexametazónu³ a/alebo tocilizumabu^{4,5}	Uistite sa, že príznaky ustúpili aspoň 72 hodín pred ďalšou dávkou Zvážte podanie premedikácie antihistaminikami, antipyretikom a pozorne sledujte výskyt CRS
2. stupeň Horúčka $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ a/alebo hypotenzia nevyžadujúca vazopresory a/alebo hypoxia vyžadujúca podávanie kyslíka s nízkym prietokom ⁶ pomocou nosovej kanyly alebo voľným pridržaním aplikátora kyslíka pred nosom a ústami (<i>blow-by</i>)	Príznaky sa majú liečiť Ak po liečbe príznakov nedôjde k žiadnemu zlepšeniu: Má sa zvážiť podávanie dexametazónu³ a/alebo tocilizumabu^{4,5}	Príznaky musia odznieť aspoň 72 hodín pred ďalšou injekciou Podľa potreby sa má maximalizovať premedikácia ⁷ a pacienti sa majú sledovať častejšie
3. stupeň Horúčka $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ a/alebo hypotenzia vyžadujúca vazopresor (s vazopresínom alebo bez neho) a/alebo hypoxia vyžadujúca podávanie kyslíka s vysokým prietokom ⁸ pomocou nosovej kanyly, tvárovej masky, masky bez spätného vdychovania alebo Venturiho masky	Príznaky sa majú liečiť Má sa podávať dexametazón ³ a tocilizumab ^{4,5} Ak CRS nereaguje na liečbu dexametazónom a tocilizumabom: Majú sa intravenózne podávať alternatívne imusupresíva⁹ a metylprednizolón 1 000 mg/deň až do zlepšenia klinického stavu	Príznaky musia odznieť aspoň 72 hodín pred ďalšou injekciou Pacienti majú byť sledovaní častejšie a majú byť hospitalizovaní pre podanie ďalšej dávky Podľa potreby sa má maximalizovať premedikácia ⁷ Ak sa CRS objaví po 5 mg alebo 45 mg, ďalšia dávka má byť 5 mg. Po zotavení sa má v liečebnej schéme pokračovať. Ak sa pri ďalších dávkach vyskytne 3. stupeň, liečba sa má natrvalo ukončiť.

Stupeň závažnosti CRS	Liečba CRS ²	Ďalšia plánovaná injekcia Lunsumia
4. stupeň Horúčka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ a/alebo hypotenzia vyžadujúca viaceré vazopresory (okrem vazopresínu) a/alebo hypoxia vyžadujúca podávanie kyslíka pomocou pozitívnej pretlakovej ventilácie (napr. ventilácia s kontinuálnym pozitívnym pretlakom v dýchacích cestách [continuous positive airway pressure, CPAP], ventilácia s dvojúrovňovým pozitívnym pretlakom v dýchacích cestách [biphasic positive airway pressure, BiPAP], intubácia a mechanická ventilácia)	- Liečba Lunsumiom subkutánnou injekciou sa má natrvalo ukončiť - Príznaky sa majú liečiť - Má sa podávať dexametazón³ a tocilizumab^{4,5} Ak CRS nereaguje na liečbu dexametazónom a tocilizumabom: - Majú sa intravenózne podávať alternatívne imusupresíva⁹ a metylprednizolón 1 000 mg/deň až do zlepšenia klinického stavu	

¹ ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy (Americká spoločnosť pre transplantáciu a bunkovú liečbu). Premedikácia môže maskovať horúčku, preto ak klinický obraz zodpovedá CRS, riad'te sa, prosím, týmito odporúčaniami na liečbu CRS

² Ak CRS nereaguje na liečbu, zvážte iné príčiny vrátane hemofagocytovej lymfocytózy

³ Dexametazón sa má podávať perorálne v dávke 10 mg každých 6 hodín (alebo ekvivalentný liek) až do zlepšenia klinického stavu

⁴ V štúdií GO29781 bol tocilizumab podávaný intravenózne v dávke 8 mg/kg (nemá sa prekročiť 800 mg na infúziu), ako je to potrebné na liečbu CRS

⁵ Ak nenastane klinické zlepšenie v prejavoch a príznakoch CRS po prvej dávke, môže byť podaná druhá intravenózna dávka tocilizumabu 8 mg/kg aspoň s 8-hodinovým časovým odstupom (maximálne 2 dávky na jednu epizódu CRS). V každom 6-týždňovom časovom období v priebehu liečby Lunsumiom subkutánnou injekciou nemá celkový počet dávok tocilizumabu prekročiť 3 dávky

⁶ Podávanie kyslíka s nízkym prietokom je definované ako prietok kyslíka < 6 l/minútu

⁷ Ďalšie informácie, pozri tabuľku 1

⁸ Podávanie kyslíka s vysokým prietokom je definované ako prietok kyslíka ≥ 6 l/minútu

⁹ Riegler L et al. (2019)

Stupeň závažnosti a liečba syndrómu neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS)

ICANS má byť identifikovaný na základe klinického obrazu (pozri časť 4.4). Vylúčte iné príčiny neurologických príznakov. V prípade podozrenia na ICANS sa má postupovať podľa odporúčaní v tabuľke 5.

Tabuľka 5 Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS)

Stupeň závažnosti ^a	Odporúčaný postup
1. stupeň Skóre ICE ^b 7 - 9 alebo znížená úroveň vedomia, ale prebúdza sa spontánne	Prerušte liečbu subkutánnou injekciou Lunsumia a sledujte príznaky neurologickej toxicity, až kým ICANS neodznej. ^{c,d} Poskytnite podpornú liečbu a zvážte konzultáciu a vyhodnotenie neurológom. Zvážte podanie jednorazovej 10 mg dávky dexametazónu, ak nie sú užívané iné kortikosteroidy. Zvážte nesesatívne lieky proti záchvatom (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov.
2. stupeň Skóre ICE ^b 3 - 6 alebo znížená úroveň vedomia, ale prebúdza sa na hlas	Prerušte liečbu subkutánnou injekciou Lunsumia a sledujte príznaky neurologickej toxicity, až kým ICANS neodznej. ^{c,d} Poskytnite podpornú liečbu a zvážte konzultáciu a vyhodnotenie neurológom. Liečte 10 mg dexametazónu podávanými intravenózne každých 6 hodín, ak nie sú užívané iné kortikosteroidy, až do úpravy stavu na 1. stupeň, potom postupne znižujte jeho dávku do vysadenia. Zvážte nesesatívne lieky proti záchvatom (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov.

Stupeň závažnosti ^a	Odporúčaný postup
3. stupeň Skóre ICE^b 0 - 2 alebo znížená úroveň vedomia, ale prebúda sa na dotykový podnet, alebo akýkoľvek klinický záchvat, ktorý rýchlo odznejie, alebo fokálny/lokálny edém pri neurozobrazovaní	Prerušte liečbu subkutánnou injekciou Lunsumia a sledujte príznaky neurologickej toxicity, až kým ICANS neodznejie.^{d,e} Poskytnite podpornú liečbu, ktorá môže zahŕňať intenzívnu starostlivosť a zväzte konzultáciu a vyhodnotenie neurológom. Liečte 10 mg dexametazónu podávanými intravenózne každých 6 hodín, ak nie sú užívané iné kortikosteroidy, až do úpravy stavu na 1. stupeň, potom postupne znižujte jeho dávku do vysadenia. Zvážte nesesatívny liek proti záchvatom na profylaxiu záchvatov až do odznenia ICANS. Podľa potreby použite liek proti záchvatom na zvládnutie záchvatov. Pri opakovanom výskyte ICANS 3. stupňa zväzte trvalé ukončenie liečby Lunsumiom subkutánnou injekciou.
4. stupeň Skóre ICE^b je 0 alebo pacienta nie je možné prebrať alebo na prebratie sú potrebné silné alebo opakované dotykové podnety, alebo život ohrozujúci dlhotrvajúci záchvat (> 5 minút), alebo opakujúce sa záchvaty bez návratu do východiskového stavu medzi záchvatmi, alebo hlboká fokálna motorická slabosť, alebo difúzny edém mozgu pri neurozobrazovaní	Liečbu subkutánnou injekciou Lunsumia natrvalo ukončite. Poskytnite podpornú liečbu, ktorá môže zahŕňať intenzívnu starostlivosť a zväzte konzultáciu a vyhodnotenie neurológom. Liečte 10 mg dexametazónu podávanými intravenózne každých 6 hodín, ak nie sú užívané iné kortikosteroidy, až do úpravy stavu na 1. stupeň, potom postupne znižujte jeho dávku do vysadenia. Alebo zväzte intravenózne podávanie metylprednizolónu 1 000 mg denne počas 3 dní, ak sa príznaky zlepšia, potom postupujte tak, ako je uvedené vyššie. Zvážte nesesatívny liek proti záchvatom na profylaxiu záchvatov až do odznenia ICANS. Podľa potreby použite liek proti záchvatom na zvládnutie záchvatov.

^a Skórovací systém ASTCT (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy* - Americká spoločnosť pre transplantáciu a bunkovú liečbu).

^b Ak sa dá pacient prebrať a je schopný podstúpiť hodnotenie encefalopatie súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (*Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*, ICE), vyhodnoťte: orientáciu (orientovaný, pokiaľ ide o rok, mesiac, mesto, nemocnicu = 4 body); pomenovanie (dokáže pomenovať 3 objekty, napr. ukáže na hodiny, pero, gombík = 3 body); splnenie príkazov (napr. „ukážte mi 2 prsty“ alebo „zavrite si oči a vyplazte jazyk“ = 1 bod); písanie (dokáže napísať štandardnú vetu = 1 bod); a pozornosť (počítanie od 100 nadol po desiatich = 1 bod). Ak sa pacient nedá prebrať a nie je schopný podstúpiť hodnotenie ICE (4. stupeň ICANS) = 0 bodov.

^c Zvážte typ neurologickej toxicity predtým, ako sa rozhodnete prerušiť liečbu subkutánnou injekciou Lunsumia.

^d Odporúčania na opätovné začatie liečby subkutánnou injekciou Lunsumia po odložení dávky, pozri *Oneskorená alebo vynechaná dávka*.

^e Pred opätovným začatím liečby subkutánnou injekciou Lunsumia vyhodnoťte pomer prínosu a rizika.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky subkutánnej injekcie Lunsumia (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Lunsumio subkutánnu injekciu nebol skúmaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa úpravy dávky nepovažujú za potrebné na základe farmakokinetiky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Lunsumio subkutánnu injekciu nebol skúmaný u pacientov s poruchou funkcie pečene. Úpravy dávky sa nepovažujú za potrebné na základe farmakokinetiky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť subkutánnej injekcie Lunsumia u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené.

Spôsob podávania

Dávky 5 mg a 45 mg sa majú podávať len ako subkutánnu injekciu. Injekcia sa má podať subkutánne do tkaniva brucha alebo stehna, pričom sa miesto podania injekcie má meniť pri každej dávke a injekcia sa nikdy nemá podať do oblastí, kde je koža tetovaná, do znamienok a jaziev, alebo do oblastí, kde je koža červená, s podliatinami, citlivá, stvrdnutá alebo porušená.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať obchodný názov a číslo šarže podaného lieku.

Syndróm uvoľnenia cytokínov (cytokine release syndrome, CRS)

U pacientov, ktorým bola podávaná subkutánnu injekciu Lunsumia, sa vyskytol CRS vrátane život ohrozujúcich reakcií (pozri časť 4.8). Prejavy a príznaky zahŕňali pyrexiu, hypotenziu a hypoxiu. Prípady CRS sa vyskytli predovšetkým v 1. cykle a súviseli hlavne s podaním dávky na 1. deň a 8. deň. Najčastejšie hlásenými prejavmi a príznakmi CRS u ≥ 10 % pacientov liečených subkutánnou injekciou Lunsumia medzi pacientami, u ktorých sa vyskytli udalosti CRS akéhokoľvek stupňa závažnosti podľa ASTCT 2019 (36 pacientov), boli pyrexia, hypotenzia, hypoxia, zimnica, tachykardia a bolesť hlavy.

Pacientom má byť podávaná premedikácia kortikosteroidmi, antipyretikami a antihistaminikami aspoň počas prvého cyklu. U pacientov sa musí zaistiť dostatočná hydratácia pred podaním subkutánnej injekcie Lunsumia. U pacientov sa majú sledovať prejavy alebo príznaky CRS. Pacienti majú byť poučení, aby vyhľadali okamžitú lekársku pomoc, ak sa u nich kedykoľvek vyskytnú prejavy alebo príznaky CRS. Lekári majú začať podpornú liečbu a podávať tocilizumab a/alebo kortikosteroidy, ak je to indikované (pozri časť 4.2).

Závažné infekcie

U pacientov, ktorým bola podávaná subkutánna injekcia Lunsumia, sa vyskytli závažné infekcie, napríklad pneumónia, COVID-19 a sepsa, z ktorých niektoré boli život ohrozujúcimi alebo smrteľnými udalosťami (pozri časť 4.8). Po podaní subkutánnej injekcie Lunsumia bola u pacientov pozorovaná febrilná neutropénia.

Lunsumio subkutánna injekcia sa nemá podávať v prítomnosti aktívnych infekcií. Je potrebná obozretnosť, keď sa uvažuje o použití subkutánnej injekcie Lunsumia u pacientov s opakujúcimi sa alebo chronickými infekciami v anamnéze (napr. chronická aktívna infekcia vírusom Epsteina-Barrovej), so základnými stavmi, ktoré ich môžu predisponovať na infekcie alebo u pacientov, ktorí sú po predchádzajúcej intenzívnej imunosupresívnej liečbe. Pacientom majú byť profylakticky podávané antibakteriálne lieky, antivirotiká a/alebo antimykotiká, ak je to vhodné. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky infekcie, pred podaním subkutánnej injekcie Lunsumia a po jej podaní, a majú sa náležite liečiť. V prípade febrilnej neutropénie sa má zistiť, či u pacientov nie je prítomná infekcia a majú sa liečiť podávaním antibiotík, tekutín a inej podpornej liečby v súlade s lokálnymi odporúčaniami.

Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS)

U pacientov liečených subkutánnou injekciou Lunsumia sa vyskytol ICANS vrátane závažných a život ohrozujúcich reakcií. ICANS sa môže objaviť súbežne s CRS, po odznení CRS alebo v neprítomnosti CRS. Prejavy ICANS hlásené v klinických skúšaniach zahŕňali stav zmätenosti, letargiu, encefalopatiu, zníženú úroveň vedomia a zhoršenie pamäti. Väčšina prípadov sa vyskytla počas 1. cyklu.

U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky ICANS po podaní subkutánnej injekcie Lunsumia. Pacienti majú byť poučení, aby vyhľadali okamžitú lekársku pomoc, ak sa u nich kedykoľvek vyskytnú prejavy alebo príznaky ICANS (pozri nižšie Karta pacienta).

Pacientom sa má odporučiť, aby boli obozretní pri vedení vozidiel, bicyklovaní alebo obsluhovaní ťažkých a potenciálne nebezpečných strojov (alebo aby sa týmto činnostiam vyhli, ak majú príznaky) (pozri časť 4.7).

Pri prvých prejavoch alebo príznakoch ICANS postupujte podľa odporúčaní uvedených v tabuľke 5. Na základe odporúčaní sa má liečba subkutánnou injekciou Lunsumia prerušiť alebo natrvalo ukončiť.

Hemofagocytová lymfohistiocytóza

U pacientov užívajúcich Lunsumio bola hlásená hemofagocytová lymfohistiocytóza (HLH), vrátane smrteľných prípadov. HLH je život ohrozujúci syndróm charakterizovaný horúčkou, hepatomegáliou a cytopéniou. HLH sa má brať do úvahy, keď je prítomnosť CRS atypická alebo dlhotrvajúca. U pacientov sa majú sledovať klinické prejavy a príznaky HLH (pozri časť 4.2). Pri podozrení na HLH sa musí liečba Lunsumiom prerušiť a má sa zahájiť liečba HLH.

Vzplanutie nádoru

U pacientov liečených subkutánnou injekciou Lunsumia bolo hlásené vzplanutie nádoru (*tumour flare*) (pozri časť 4.8). Prejavy zahŕňali novovzniknuté alebo zhoršujúce sa pleurálne výpotky, lokalizovanú bolesť a opuch v miestach lymfómových lézií a zápal nádoru. V zhode s mechanizmom účinku subkutánnej injekcie Lunsumia je vzplanutie nádoru pravdepodobne spôsobené influxom (vstupom) T-lymfocytov do miest výskytu nádoru po podaní subkutánnej injekcie Lunsumia.

Neboli identifikované žiadne špecifické rizikové faktory pre vzplanutie nádoru, avšak existuje zvýšené riziko poškodenia a morbidita v dôsledku tzv. *mass efektu* (t. j. vplyvu nádorovej masy na okolité štruktúry), ktorý je sekundárne spôsobený vzplanutím nádoru u pacientov s veľkou nádorovou (*bulky*) masou lokalizovanou v tesnej blízkosti dýchacích ciest a/alebo vitálneho orgánu. Pacienti liečení subkutánnou injekciou Lunsumia majú byť sledovaní a vyšetrovaní z dôvodu možného vzplanutia nádoru v kritických anatomických lokalitách.

Syndróm z rozpadu nádoru (*tumour lysis syndrome*, TLS)

U pacientov, ktorým bola podávaná subkutánná injekcia Lunsumia, sa môže vyskytnúť TLS (pozri časť 4.8). Pacienti musia byť dostatočne hydratovaní pred podaním subkutánnej injekcie Lunsumia. Pacientom má byť podaná profylaktická antihyperurikemická liečba (napr. alopurinol, rasburikáza), ak je to vhodné. U pacientov sa majú sledovať prejavy alebo príznaky TLS, najmä u pacientov s vysokou nádorovou záťažou alebo s rýchlo proliferujúcim nádorom a u pacientov so zníženou funkciou obličiek. U pacientov sa majú vyšetrovať biochemické parametre v krvi a abnormality sa majú promptne korigovať.

Imunizácia

Živé a/alebo živé atenuované (oslabené) očkovacie látky sa nemajú podávať súbežne so subkutánnou injekciou Lunsumia. Neuskutočnili sa štúdie u pacientov, ktorým boli v nedávnom období podané živé očkovacie látky.

Karta pacienta

Predpisujúci lekár musí s pacientom prediskutovať riziká súvisiace s liečbou Lunsumiom. Pacientovi má byť poskytnutá karta pacienta a má byť poučený, aby túto kartu nosil vždy so sebou. Karta pacienta opisuje časté prejavy a príznaky CRS a ICANS vrátane pokynov, kedy má pacient vyhľadať lekársku pomoc.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje polysorbát 20. Každá injekčná liekovka Lunsumio 5 mg injekčný roztok obsahuje 0,3 mg polysorbátu 20 a každá injekčná liekovka Lunsumio 45 mg injekčný roztok obsahuje 0,6 mg polysorbátu 20, čo zodpovedá 0,6 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Nedá sa vylúčiť prechodný klinicky významný vplyv na substráty CYP450 s úzkym terapeutickým indexom (napr. warfarín, vorikonazol, cyklosporín atď.), keďže začatie liečby subkutánnou injekciou Lunsumia spôsobuje prechodné zvýšenie hladín cytokínov, ktoré môže spôsobiť inhibíciu enzýmov CYP450. Po začatí liečby subkutánnou injekciou Lunsumia u pacientov liečených substrátmi CYP450 s úzkym terapeutickým indexom sa má zvážiť monitorovanie terapeutických hladín liečiv. Dávka súbežne podávaného lieku sa má v prípade potreby upraviť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby subkutánnou injekciou Lunsumia a počas aspoň 3 mesiacov po poslednej subkutánnej injekcii Lunsumia.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití subkutánnej injekcie Lunsumia u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Lunsumio subkutánnu injekciu sa neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa mosunetuzumab/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Dojčenie má byť počas liečby subkutánnou injekciou Lunsumia ukončené.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa fertility u ľudí. V 26-týždňových štúdiách toxicity na opiciach rodu *Cynomolgus* sa pri expozíciách (AUC) podobných expozícii (AUC) dosiahnutej u pacientov, ktorým je podávaná odporúčaná dávka, nepozorovalo žiadne poškodenie samčích alebo samičích reprodukčných orgánov.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lunsumio subkutánnu injekciu má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na možnosť vzniku ICANS sú pacienti liečení subkutánnou injekciou Lunsumia vystavení riziku zníženej úrovne vedomia (pozri časť 4.4). Vzhľadom na možnosť vzniku ICANS sa má pacientom odporučiť, aby boli obozretní pri vedení vozidiel, bicyklovaní alebo obsluhovaní ťažkých a potenciálne nebezpečných strojov (alebo aby sa týmto činnostiam vyhli, ak majú príznaky).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie opísané v tejto časti boli identifikované v pivotnom klinickom skúšaní GO29781 u pacientov liečených odporúčanou intravenóznou dávkou (n = 218) a odporúčanou subkutánnou dávkou (n = 139). Pacienti mali folikulový lymfóm (51,8 %), difúzny veľkobunkový lymfóm z B-buniek (26,9 %), transformovaný folikulový lymfóm (9,8 %) lymfóm z plášťových buniek (7,3 %), Richterov syndróm (3,9 %) a nádory iných histologických typov (0,3 %). Medián počtu subkutánne podaných cyklov liečby Lunsumiom bol 8 (rozmedzie 1 - 17), 47,5 % pacientov dostalo 8 cyklov a 16,6 % pacientov dostalo viac ako 8 cyklov a maximálne 17 cyklov.

Pacienti, ktorí dostali odporúčanú intravenóznou dávkou (n = 218) a subkutánnu dávku (n = 139), sa zlúčili pre túto populáciu na určenie bezpečnosti (n = 357). V tejto súhrnnej populácii na určenie bezpečnosti boli u pacientov liečených subkutánne podávaným mosunetuzumabom najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie (≥ 20 %) syndróm uvoľnenia cytokínov, neutropénia, vyrážka a infekcia horných dýchacích ciest a reakcie v mieste podania injekcie. Najčastejšie pozorované závažné nežiaduce reakcie (≥ 2 %) zahŕňali syndróm uvoľnenia cytokínov (CRS) (17 % podľa skórovacieho systému ASTCT), pyrexia (3 %), sepsu (3 %), infekciu horných dýchacích ciest (3 %) a pneumóniu (5 %). Trvalé ukončenie liečby Lunsumiom z dôvodu nežiaducej reakcie sa vyskytlo u 5,8 % (21/357) pacientov. U pacientov, ktorí dostávali odporúčanú subkutánnu dávku (n = 139), boli nežiaduce

reakcie, ktoré viedli k prerušeniu liečby u viac ako jedného pacienta, ochorenie COVID-19 1,4 % (2/139) a pneumónia spôsobená ochorením COVID-19 3,6 % (5/139).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov (*system organ class*, SOC) MedDRA a kategórií frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 6 Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u pacientov liečených Lunsumiom

Trieda orgánových systémov / uprednostňovaný výraz alebo nežiaduca reakcia	Všetky stupne závažnosti¹⁹	3. – 4. stupeň závažnosti
Infekcie a nákazy		
Infekcia horných dýchacích ciest ¹	Veľmi časté	Časté
Infekcia močových ciest ²	Časté	Časté
Pneumónia ³	Časté	Časté
Infekcia dolných dýchacích ciest ⁴	Časté	Menej časté
Sepsa ⁵	Časté	Časté
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		
Vzplanutie nádoru ⁶	Časté	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému		
Neutropénia ⁷	Veľmi časté	Veľmi časté
Anémia	Veľmi časté	Časté
Trombocytopénia ⁸	Veľmi časté	Časté
Febrilná neutropénia	Časté	Časté
Poruchy imunitného systému		
Syndróm uvoľnenia cytokínov ⁹	Veľmi časté	Časté
Hemofagocytová lymfohistiocytóza ^{10,17}	Menej časté	Menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy		
Hypofosfatémia ¹¹	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypokaliémia ¹²	Veľmi časté	Časté
Hypomagneziémia ¹³	Časté	Veľmi zriedkavé
Syndróm z rozpadu nádoru	Menej časté	Menej časté

Trieda orgánových systémov / uprednostňovaný výraz alebo nežiaduca reakcia	Všetky stupne závažnosti¹⁹	3. – 4. stupeň závažnosti
Poruchy nervového systému		
Bolesť hlavy ¹⁴	Veľmi časté	Menej časté
Závrat ¹⁵	Časté	Veľmi zriedkavé
Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami ^{16,17}	Časté	Veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Hnačka	Veľmi časté	Menej časté
Nevôľnosť	Veľmi časté	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
Vyrážka ¹⁸	Veľmi časté	Časté
Pruritus	Veľmi časté	Veľmi zriedkavé
Suchosť kože	Veľmi časté	Veľmi zriedkavé
Exfoliácia kože	Časté	Veľmi zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Pyrexia	Veľmi časté	Časté
Zimnica	Veľmi časté	Menej časté
Reakcia v mieste podania injekcie	Veľmi časté	Veľmi zriedkavé
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		
Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	Časté	Časté
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Časté	Časté

¹ Infekcia horných dýchacích ciest zahŕňa infekciu horných dýchacích ciest, vírusovú infekciu horných dýchacích ciest, nazofaryngitídu, sínusitídu, rinovírusovú infekciu, bakteriálnu sínusitídu, vírusovú sínusitídu, infekciu dýchacích ciest, COVID-19 a vírusovú infekciu dýchacích ciest

² Infekcia močových ciest zahŕňa infekciu močových ciest, infekciu močových ciest spôsobenú baktériou Escherichia, akútnu pyelonefritídu

³ Pneumónia zahŕňa pneumóniu a pneumóniu spôsobenú ochorením COVID-19

⁴ Infekcia dolných dýchacích ciest zahŕňa infekciu dolných dýchacích ciest a bronchitídu

⁵ Sepsa zahŕňa sepsu, septický šok, bakterémiu, sepsu spôsobenú kvasinkou Candida

⁶ Vzplanutie nádoru zahŕňa vzplanutie nádoru, pleurálny výpotok, zápal nádoru a bolesť v boku

⁷ Neutropénia zahŕňa neutropéniu a znížený počet neutrofilov

⁸ Trombocytopénia zahŕňa trombocytopéniu a znížený počet krvných doštičiek

⁹ Podľa American Society for Transplantation and Cellular Therapy (Americkéj spoločnosti pre transplantáciu a bunkovú liečbu)

¹⁰ Hemofagocytová lymfohistiocytóza (HLH) zahŕňa HLH

¹¹ Hypofosfatémia zahŕňa hypofosfatémiu a zníženú hladinu fosforu v krvi

¹² Hypokaliémia zahŕňa hypokaliémiu a zníženú hladinu draslíka v krvi

¹³ Hypomagneziémia zahŕňa hypomagneziémiu a zníženú hladinu horčíka v krvi

¹⁴ Bolest' hlavy zahŕňa bolesť hlavy, migrénu a diskomfort v hlave

¹⁵ Závrat zahŕňa závrat a vertigo

¹⁶ Zodpovedá medicínskemu pojmu ICANS podľa American Society for Transplantation and Cellular Therapy (Americkéj spoločnosti pre transplantáciu a bunkovú liečbu) a zahŕňa stav zmätenosti, ICANS, letargiu, encefalopatiu, zníženú úroveň vedomia a zhoršenie pamäti

¹⁷ Výpočet frekvencie je založený na ďalších klinických štúdiách

¹⁸ Vyrážka zahŕňa vyrážku, erytematóznu vyrážku, exfoliatívnu vyrážku, makulárnu vyrážku, makulopapulárnu vyrážku, pruritickú vyrážku, pustulárnu vyrážku, erytém, palmárny erytém, dermatitídu, akneformnú dermatitídu, kontaktnú dermatitídu, palmárno-plantárnu erytrodyzestéziu a morbiliformnú vyrážku

¹⁹ Nežiaduce udalosti 5. stupňa sa vyskytli len v prípade nežiaducich liekových reakcií HLH, pneumónie, sepsy a infekcie horných dýchacích ciest (t.j. COVID- 19) pri subkutánnej injekcii mosunetuzumabu (každá po 1) a v prípade nežiaducich liekových reakcií pneumónie a sepsy pri intravenózne infúzii mosunetuzumabu (každá po 1)

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Syndróm uvoľnenia cytokínov (cytokine release syndrome, CRS)

U pacientov liečených subkutánnou injekciou Lunsumio sa CRS (skórovací systém ASTCT) akéhokoľvek stupňa závažnosti vyskytol u 26 % (36/139) pacientov, pričom ako udalosť 2. stupňa sa vyskytol u 7,2 %, ako udalosť 3. stupňa sa vyskytol u 1,4 %.

CRS akéhokoľvek stupňa závažnosti sa vyskytol u 15,8 % pacientov po dávke podanej na 1. deň 1. cyklu, u 11,7 % po dávke podanej na 8. deň 1. cyklu; u 2,2% po dávke podanej na 15. deň 1. cyklu, u 0,8 % pacientov sa vyskytol po 2. cykle a u 0 % v 3. cykle a ďalších cykloch. Medián času do nástupu CRS od začiatku podávania lieku na 1. deň 1. cyklu bol 17,62 hodiny (rozmedzie: 7,2 - 33,4 hodiny), na 8. deň 1. cyklu to bolo 51,5 hodiny (rozmedzie: 30,3 - 112,5 hodiny), na 15. deň 1. cyklu to bolo 46,7 hodiny (rozmedzie: 23,2 - 61,5 hodiny) a na 1. deň 2. cyklu to bolo 34,85 hodiny (rozmedzie: 34,8 - 34,8 hodiny). CRS odznel u všetkých pacientov a medián trvania CRS bol 2 dni (rozmedzie 1 - 15 dní).

U 36 pacientov, u ktorých sa vyskytol CRS, najčastejšie prejavy a príznaky CRS zahŕňali pyrexiu (97,2 %), hypotenziu (22 %), hypoxiu (19,4 %) zimnicu (13,9 %), bolesť hlavy (11,1 %) a tachykardiu (11,1 %).

Tocilizumab a/alebo kortikosteroidy sa použili na zvládnutie CRS u 12 % pacientov: 5,7 % dostalo samotný tocilizumab, 4,3 % dostalo samotné kortikosteroidy a 1,4 % dostalo tocilizumab aj kortikosteroidy. Pacienti s CRS 3. stupňa dostali tocilizumab, kortikosteroidy, vazopresory a/alebo doplnkovú liečbu kyslíkom.

K hospitalizácii z dôvodu CRS došlo u 11,5 % pacientov a medián trvania hospitalizácie z dôvodu závažnej udalosti CRS bol 4,0 dni (rozmedzie 1 - 34 dní).

Neutropénia

U pacientov liečených intravenóznou infúziou alebo subkutánnou injekciou Lunsumia sa neutropénia akéhokoľvek stupňa závažnosti vyskytla u 26,1 % (93/357) pacientov, pričom u 22,7 % z nich sa vyskytla ako udalosť 3. - 4. stupňa. Medián času do nástupu prvej neutropénie/prvého poklesu počtu neutrofilov bol 50 dní (rozmedzie: 1 - 280 dní), s mediánom trvania 8 dní (rozmedzie: 1 - 487 dní). Neutropénia/pokles počtu neutrofilov sa ako nežiaduce udalosti vyskytli u 93 pacientov, pričom 68 % (63/93) z nich dostalo na liečbu týchto udalostí G-CSF (faktor stimulujúci kolónie granulocytov).

Závažné infekcie

U pacientov liečených intravenóznou infúziou alebo subkutánnou injekciou Lunsumia sa závažné infekcie akéhokoľvek stupňa závažnosti vyskytli u 17 % (60/357) pacientov. U piatich (1,4 %) pacientov sa vyskytli závažné infekcie súbežne s neutropéniou 3. - 4. stupňa. Medián času do nástupu prvej závažnej infekcie bol 92 dní (rozmedzie: 1 - 408 dní), s mediánom trvania 15,5 dňa (rozmedzie: 2 - 174 dní). Udalosti 5. stupňa sa vyskytli u 2,5 % (9/357) pacientov a zahŕňali pneumóniu spôsobenú ochorením COVID-19, COVID-19, pneumóniu, septický šok a sepsu.

Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami

V širšej populácii klinického skúšania sa syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS) vyskytol u 2,1 % (20/949) pacientov, u 19 pacientov ako udalosť 1. - 2. stupňa a u 1 pacienta ako udalosť 3. stupňa. Väčšina udalostí sa vyskytla počas prvého cyklu liečby. ICANS vo väčšine prípadov odznel. Medián času do jeho nástupu od podania prvej dávky bol 17 dní (rozmedzie: 1 až 48 dní). Medián trvania bol 3 dni (rozmedzie: 1 - 20 dní). Hodnotenie encefalopatie súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICE) sa v referenčnej populácii skúšania systematicky nevykonávalo.

Vzplanutie nádoru

U pacientov liečených intravenóznou infúziou alebo subkutánnou injekciou Lunsumia sa vzplanutie nádoru (zahŕňajúce pleurálny výpotok a zápal nádoru) vyskytlo u 3,1% (11/357) pacientov, čo zahŕňalo 1,4 % pacientov s udalosťou 2. stupňa a 1,4 % pacientov s udalosťou 3. stupňa. Medián času do nástupu bol 13 dní (rozmedzie 2 - 84 dní) a medián trvania bol 36 dní (rozmedzie 15 - 105 dní).

Syndróm z rozpadu nádoru (tumour lysis syndrome, TLS)

U pacientov liečených intravenóznou infúziou alebo subkutánnou injekciou Lunsumia sa TLS vyskytol u 0,6 % (2/357) pacientov, a to súbežne s CRS. Jeden pacient s folikulovým lymfómom bol v leukemickej fáze, keď sa u neho vyskytol TLS 4. stupňa. Nástup TLS bol na 2. a 24. deň a odznel do 3 a 6 dní, v uvedenom poradí.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa má u pacientov pozorne sledovať výskyt prejavov alebo príznakov nežiaducich reakcií a začať vhodná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká; iné monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom. ATC kód: L01FX25

Mechanizmus účinku

Mosunetuzumab je bišpecifická anti-CD20/CD3 protilátka zacielená na B-lymfocyty exprimujúce CD20. Je to podmienené pôsobiaci agonista; cielené usmrčovanie B-lymfocytov je pozorované až po simultánnej väzbe na CD20 na B-lymfocytoch a CD3 na T-lymfocytoch. Výsledkom zapojenia oboch ramien mosunetuzumabu je vytvorenie imunologickej synapsy medzi cieľovým B-lymfocytom a cytotoxickým T-lymfocytom, čo vedie k aktivácii T-lymfocytu. Následné riadené uvoľňovanie perforínu a granzýmov v dôsledku aktivácie T-lymfocytu sprostredkovanej imunologickou synapsou navodzuje lýzu B-lymfocytu, čo vedie k smrti bunky.

Subkutánna injekcia Lunsumia spôsobila depléciu B-lymfocytov (definovanú počtom CD19 B-lymfocytov < 5 buniek/μl) po počiatčom cykle podávania (1. deň 2. cyklu) intravenóznou aj subkutánnou cestou podávania u väčšiny pacientov (95,2 % a 94,1 %, v uvedenom poradí) a deplécia sa udržala počas trvania liečby.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Relabujúci alebo refraktérny non-Hodgkinov lymfóm z B-buniek

Uskutočnila sa otvorená, multicentrická, multikohortová štúdia (GO29781) hodnotiaca s.c. podávané Lunsumio u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym non-Hodgkinovým lymfómom z B-buniek. V subkutánnej kohorte s folikulovým lymfómom (FL) (n = 94) sa vyžadovalo, aby pacienti s relabujúcim alebo refraktérnym FL (stupeň 1 - 3A) dostali aspoň dve predchádzajúce systémové liečby zahŕňajúce anti-CD20 monoklonálnu protilátku a alkylačnú látku.

Zo štúdie boli vylúčení pacienti s aktívnym autoimunitným ochorením, aktívnymi infekciami (t. j. chronická aktívna infekcia vírusom Epsteina-Barrovej [EBV], akútna alebo chronická hepatitída C, hepatitída B, infekcia vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti [HIV]), s progresívnou multifokálnou leukoencefalopatiou, s lymfómom centrálnej nervovej sústavy (CNS) v anamnéze, so syndrómom aktivácie makrofágov/hemofagocytovou lymfohistiocytózou v anamnéze, po predchádzajúcej alogénnej transplantácii kmeňových buniek alebo po predchádzajúcej transplantácii orgánov.

Pacientom bol Lunsumio podávaný subkutánne v 21-dňovom cykle takto:

- 1. deň 1. cyklu: 5 mg
- 8. deň 1. cyklu: 45 mg
- 15. deň 1. cyklu: 45 mg
- 1. deň 2. cyklu a ďalšie cykly: 45 mg

Medián počtu cyklov bol 8, 63 % pacientov dostalo 8 cyklov a 14,9 % pacientov dostalo viac ako 8 cyklov a maximálne 17 cyklov.

Medián veku bol 65 rokov (rozmedzie 35 až 84 rokov), pričom 50 % pacientov bolo vo veku > 65 rokov a 12,8 % pacientov bolo vo veku ≥ 75 rokov. Päťdesiatšesť percent bolo mužov, 85 % bolo beloškého pôvodu, 11 % bolo ázijského pôvodu, 2 % boli černoškého pôvodu, 100 % malo výkonnostný stav podľa ECOG rovný 0 alebo 1 a u 25 % pacientov bola prítomná veľká nádorová masa (bulky disease) (aspoň jedna lézia > 6 cm). Medián počtu predchádzajúcich liečob bol 3 (rozmedzie: 2 - 9), pričom 47 % pacientov dostalo 2 predchádzajúce liečby, 19 % dostalo 3 predchádzajúce liečby a 34 % dostalo viac ako 3 predchádzajúce liečby.

Všetci pacienti predtým dostali predchádzajúce liečby anti-CD20 protilátkou a alkylačnou látkou, 20 % pacientov podstúpilo autológnu transplantáciu kmeňových buniek, 12 % dostalo liečbu inhibítormi PI3K (fosfatidylinozitol-3-kinázy), 16 % dostalo predchádzajúcu liečbu rituximabom plus lenalidomidom a 4 % dostali CAR-T (geneticky upravenými T-lymfocytmí exprimujúcimi chimérický antigénny receptor). Šesťdesiatšesť percent pacientov bolo refraktérnych na predchádzajúcu liečbu monoklonálnymi protilátkami anti-CD20 a 46 % bolo refraktérnych na liečbu monoklonálnymi protilátkami anti-CD20 aj na liečbu alkylátormi. Šesťdesiattri percent pacientov bolo refraktérnych na poslednú predchádzajúcu liečbu a u 44 % pacientov došlo k progresii ochorenia do 24 mesiacov od prvej systémovej liečby.

Primárnym cieľom v tejto kohorte bolo preukázať farmakokinetickú non-inferioritu (pharmacokinetic non-inferiority, PKNI) subkutánnej injekcie Lunsumio v porovnaní s intravenóznou infúziou Lunsumia na základe cieľových ukazovateľov expozície $AUC_{0-84 \text{ days}}$ a $C_{\text{trough}(3. \text{ cyklus})}$. Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 7.

Tabuľka 7 Súhrn účinnosti u pacientov s relabujúcim/refraktérnym FL

Parameter účinnosti	Lunsumio subkutánna injekcia N = 94
Medián času sledovania 20,7 mesiaca (rozmedzie 1 - 34 mesiacov)	
Kompletná remisia (complete response, CR), n (%), (95 % IS)	55 (58,5) (47,9; 68,6)
Miera objektívnej odpovede na liečbu (objective response rate, ORR), n (%) (95 % IS)	70 (74,5) (64,4; 82,9)
Parciálna remisia (partial response, PR) n (%) (95 % IS)	15 (16,0) (9,2; 25,0)
Trvanie odpovede na liečbu (duration of response, DOR)¹	N = 70
Pacienti s udalosťou, n (%)	26 (37,1)
Medián, mesiace (95 % IS)	22,4 (16,8; 22,8)
Podiel pacientov bez udalosti podľa K-M	
12 mesiacov (95 % IS)	69,9 (58,5; 81,4)
18 mesiacov (95 % IS)	59,6 (45,8; 73,3)
Trvanie kompletnej remisie (DOCR)²	N = 55
Pacienti s udalosťou, n (%)	19 (34,5)
Medián, mesiace (95 % IS)	20,8 (18,8; NR)
Podiel pacientov bez udalosti podľa K-M	
12 mesiacov (95 % IS)	72,4 (59,9; 84,8)
18 mesiacov (95 % IS)	65,6 (51,0; 80,2)

IS = interval spoľahlivosti; K-M = Kaplan-Meier; NR = nebolo dosiahnuté.

Uzávierka zberu klinických údajov: 1. februára 2024

¹ DOR je definované ako čas od prvého výskytu potvrdenej PR alebo CR do objavenia sa udalosti u pacienta (potvrdená progresia ochorenia alebo smrť z akejkoľvek príčiny, podľa toho, čo nastane skôr).

² DOCR je definované ako čas od prvého výskytu potvrdenej CR do objavenia sa udalosti u pacienta (potvrdená progresia ochorenia alebo smrť z akejkoľvek príčiny, podľa toho, čo nastane skôr).

Medián obdobia sledovania („*follow-up*“) zameraného na DOR bol 16,0 mesiaca. Ďalšie exploračné cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali medián času do prvej odpovede na liečbu (2,8 mesiaca, rozmedzie: 1 - 16) a medián času do prvej kompletnej remisie (2,9 mesiaca, rozmedzie: 1 - 14).

Imunogenicita

Imunogenicita mosunetuzumabu bola hodnotená pomocou enzýmovej imunosorbentovej analýzy (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA). Prítomnosť protilátok proti mosunetuzumabu sa nezistila u žiadneho z 216 pacientov, u ktorých bolo možné hodnotiť protilátky proti liečivu (*anti-drug antibodies*, ADA) a ktorým bol Lunsumio podávaný subkutánne v monoterapii v skupinách D a F štúdie GO27981. Klinický význam protilátok proti mosunetuzumabu nebolo možné posúdiť na základe dostupných informácií.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Lunsumiom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe nádorov zo zrelých B-buniek (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Podmienečná registrácia

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Zistilo sa, že režim dávkovania 5/45/45 mg pri monoterapii Lunsumia podávaného subkutánne je farmakokineticky non-inferiórny k režimu dávkovania 1/2/60/30 mg pri monoterapii Lunsumia podávaného intravenóznou infúziou u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym folikulovým lymfómom s ≥ 2 predchádzajúcimi liečbami. Pre subkutánnu a intravenóznú liekovú formu bol pomer geometrického priemeru (90 % IS) 1,39 (1,20 - 1,61) pre $C_{\text{troughCYC3_OBS}}$ a 1,06 (0,92 - 1,21) pre AUC_{0-84} .

Podobne ako pri intravenóznei infúzii Lunsumia, farmakokinetická expozícia sa pri subkutánnej injekcii Lunsumia zvyšovala približne dávkovo úmerným spôsobom v skúmanom rozmedzí dávok. V porovnaní s intravenóznou cestou sa pri subkutánnej ceste udržala vysoká relatívna biologická dostupnosť a absorpcia bola pomalšia, čo viedlo k nižšej hodnote C_{max} a oneskoreniu T_{max} .

Po prvom cykle (t.j. 21 dňoch) podávania mosunetuzumabu dosiahne koncentrácia v sére C_{max} pred začiatkom 1. dňa 2. cyklu subkutánneho dávkovacieho režimu s priemernou maximálnou koncentráciou 3,81 µg/ml a s % CV 53,9 %. Farmakokinetické expozície sú zhrnuté v tabuľke 8.

Tabuľka 8 Expozičné parametre subkutánnej injekcie mosunetuzumabu

	Modelovo predpovedaná hodnota AUC (deň·µg/ml)¹	Modelovo predpovedaná hodnota C_{max} (µg/ml)¹	Modelovo predpovedaná hodnota C_{trough} (µg/ml)¹
1. cyklus (0. - 21. deň)	36,7 (57,0)	3,81 (53,9)	3,45 (54,1)
2. cyklus (21. - 42. deň)	82,3 (50,9)	5,16 (50,3)	2,52 (55,7)
Rovnovážny stav ²	72,8 (34,5)	4,40 (36,7)	2,41 (34,2)

¹ Hodnoty sú geometrickým priemerom s geometrickým CV %

² Hodnoty v rovnovážnom stave sú približne určené v 4. cykle (63. - 84. deň)

Absorpcia

Lunsumio sa podáva subkutánne. Hodnota T_{max} sa dosiahla približne na 4. až 7. deň. Relatívna biologická dostupnosť (F) režimu subkutánnej injekcie v porovnaní s režimom intravenóznei infúzie bola v rovnovážnom stave 0,898 (95 % IS: 0,828 - 0,975).

Distribúcia

Populačný odhad distribučného objemu v centrálnom kompartmente pre mosunetuzumab bol 5,49 l pri intravenóznei infúzii a subkutánnej injekcii Lunsumia. Keďže mosunetuzumab je protilátka, štúdie väzby na proteíny sa neuskutočnili.

Biotransformácia

Metabolická dráha mosunetuzumabu nebola priamo skúmaná. Tak ako iné terapeutické proteíny, predpokladá sa, že mosunetuzumab je degradovaný na malé peptidy a aminokyseliny katabolickými dráhami.

Eliminácia

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bol pri intravenóznom podávaní odhadovaný priemerný CL_{ss} 1,08 l/deň a východiskový klírens (CL_{base}) 0,584 l/deň. Terminálny polčas pre subkutánne podávaný mosunetuzumab bol 16,8 dňa v rovnovážnom stave na základe odhadov z populačného farmakokinetického modelu.

Starší pacienti

Vek nemal vplyv na farmakokinetiku mosunetuzumabu na základe populačnej farmakokinetickej analýzy u pacientov vo veku 18 – 88 rokov ($n = 228$). U pacientov v tejto vekovej skupine nebol pozorovaný žiadny vplyv na subkutánnu absorpciu mosunetuzumabu.

Telesná hmotnosť

Tak ako pri iných terapeutických proteínoch, telesná hmotnosť sa dávala do pozitívnej súvislosti s odhadovaným klírensom a distribučným objemom mosunetuzumabu. Avšak na základe analýzy vzťahu expozícia – odpoveď na liečbu a rozpätia klinickej expozície, zohľadňujúc expozície u pacientov buď s „nízkou“ (<50 kg), alebo „vysokou“ (≥ 112 kg) telesnou hmotnosťou, nie je potrebná žiadna úprava dávky z dôvodu telesnej hmotnosti pacienta.

Pohlavie

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy je klírens mosunetuzumabu v rovnovážnom stave nepatrne nižší u žien ($\sim 13\%$) v porovnaní s mužmi. Na základe analýzy vzťahu expozícia – odpoveď na liečbu nie je potrebná žiadna úprava dávky z dôvodu pohlavia.

Rasa

Rasa (ázijská vs iná ako ázijská) nebola identifikovaná ako kovariant ovplyvňujúci farmakokinetiku mosunetuzumabu.

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne štúdie zamerané na stanovenie vplyvu poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku mosunetuzumabu. Predpokladá sa, že eliminácia nezmeneného mosunetuzumabu (monoklonálnej IgG protilátky) obličkami je nízka a málo významná.

Populačná PK analýza subkutánne podávaného mosunetuzumabu ukázala, že klírens kreatinínu ($CrCl$) neovplyvňuje farmakokinetiku mosunetuzumabu. Farmakokinetika mosunetuzumabu u pacientov s miernou ($CrCl$ 60 až 89 ml/min, $n = 92$) alebo stredne závažnou ($CrCl$ 30 až 59 ml/min, $n = 41$) poruchou funkcie obličiek bola podobná farmakokinetike pacientov s normálnou funkciou obličiek ($CrCl \geq 90$ ml/min, $n = 88$). Farmakokinetické údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($CrCl$ 15 až 29 ml/min) sú obmedzené ($n = 1$), preto nie je možné uviesť žiadne odporúčania

na dávku. Lunsumio subkutánna injekcia nebol skúmaný u pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu a/alebo u pacientov liečených dialýzou.

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie stanovujúce vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku mosunetuzumabu. IgG sú eliminované hlavne intracelulárnym katabolizmom a nepredpokladá sa, že porucha funkcie pečene ovplyvňuje klírens mosunetuzumabu.

Populačná PK analýza mosunetuzumabu ukázala, že porucha funkcie pečene neovplyvňuje farmakokinetiku mosunetuzumabu. Farmakokinetika mosunetuzumabu u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (hodnota celkového bilirubínu > ULN (horná hranica referenčného rozpätia [*upper limit of normal*]) až 1-násobok ULN alebo hodnota AST > ULN, n = 35) bola podobná farmakokinetike u pacientov s normálnou funkciou pečene (n = 191). Počet pacientov so stredne závažnou poruchou (hodnota celkového bilirubínu > 1,5- až 3-násobok ULN, akákoľvek hodnota AST, n = 1) alebo závažnou (hodnota celkového bilirubínu > 3 – 10-násobok ULN, akákoľvek hodnota AST, n = 2) poruchou funkcie pečene je obmedzený.

Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa žiadne štúdie skúmajúce farmakokinetiku mosunetuzumabu v pediatrickej populácii (vek < 18 rokov).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Systémová toxicita

Kľúčové predklinické nálezy súvisiace s mosunetuzumabom, ktoré boli identifikované v štúdiách toxicity po jednorazovej dávke a po opakovanom podávaní trvajúcich až 26 týždňov, zahŕňali prechodný CRS objavujúci sa po podaní dávky, obmedzujúci sa predovšetkým na prvú dávku, vaskulárne/perivaskulárne zápalové infiltráty, ktoré boli prítomné predovšetkým v CNS a občas v iných orgánoch a pravdepodobne boli dôsledkom uvoľnenia cytokínov a aktivácie imunitných buniek, a zvýšenú náchylnosť na infekciu spôsobenú pretrvávajúcou depléciou B-lymfocytov po dlhodobom podávaní.

Všetky nálezy sa považovali za farmakologicky sprostredkované účinky a boli reverzibilné. Naprieč štúdiami sa vyskytol jeden prípad kŕčov u jedného zvieraťa pri expozíciách vyjadrených ako C_{max} a AUC (časovo spriemerovaných počas 7 dní), ktoré boli v uvedenom poradí 3,3- až 1,8-násobne vyššie ako expozície dosiahnuté u pacientov, ktorým bol Lunsumio podávaný v odporúčanej dávke a schéme v štúdiu GO29781.

Porucha fertility

Posúdenie vplyvu lieku na samčie a samičie reprodukčné orgány sa vykonalo v rámci 26-týždňovej štúdie chronickej toxicity na pohlavne zrelej opiciach rodu *Cynomolgus*, ktorým bol liek podávaný intravenóznou infúziou. Mosunetuzumab nemal žiadny vplyv na samčie alebo samičie reprodukčné orgány pri expozíciách (AUC) podobných expozícii (AUC) dosiahnutej u pacientov, ktorým je podávaná odporúčaná dávka.

Reprodukčná toxicita

S mosunetuzumabom sa neuskutočnili žiadne štúdie vývinovej toxicity na zvieratách. Vzhľadom na nízky prechod protilátok placentou počas prvého trimestra, mechanizmus účinku a dostupné údaje o mosunetuzumabe a údaje o liekovej skupine anti-CD20 protilátok, je riziko teratogenity nízke. Štúdie s mosunetuzumabom na zvieratách, ktoré neboli gravidné, preukázali, že dlhotrvajúca deplécia B-lymfocytov môže viesť k zvýšenému riziku oportúnnej infekcie, ktorá môže spôsobiť stratu plodu. Prechodný CRS súvisiaci s podávaním Lunsumia môže byť tiež škodlivý pre graviditu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-histidín
L-metionín
kyselina octová (na úpravu pH)
sacharóza
polysorbát 20 (E 432)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nepozorovali sa žiadne inkompatibility medzi subkutánnou liekovou formou Lunsumia a materiálom injekčnej striekačky ako polypropylén alebo polykarbonát ani prenosovými alebo injekčnými ihlami z nehrdzavejúcej ocele a polyetylénovými kužeľovými zátkami Luer.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky

Pripravená injekčná striekačka

Po prenose injekčného roztoku Lunsumio z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky sa má liek podať ihneď, pretože neobsahuje žiadne antimikrobiálne konzervačné látky. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C, pokiaľ sa príprava nevykonala za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Ak sa injekčný roztok Lunsumio preniesie z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok, liek v uzavretej injekčnej striekačke sa môže uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C maximálne 28 dní, chránený pred svetlom a/alebo pri teplote 9 °C až 30 °C maximálne 24 hodín pri izbovom svetle.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

5 mg injekčný roztok

Injekčná liekovka zo skla typu I s gumovou zátkou laminovanou fluoroživicou a hliníkovým tesnením s plastovým hnedým vyklápacím viečkom obsahujúca 5 mg injekčného roztoku

Balenie s jednou injekčnou liekovkou.

45 mg injekčný roztok

Injekčná liekovka zo skla typu I s gumovou zátkou laminovanou fluoroživicou a hliníkovým tesnením s plastovým levanduľovým vyklápacím viečkom obsahujúca 45 mg injekčného roztoku

Balenie s jednou injekčnou liekovkou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné opatrenia

Aby sa predišlo chybám v medikácii, skontrolujte označenie na injekčnej liekovke, aby ste sa uistili, že liek, ktorý sa pripravuje a podáva je Lunsumio na subkutánnu injekciu a nie Lunsumio na intravenóznú infúziu.

Lunsumio neobsahuje žiadne konzervačné látky a je určený len na podanie jednej dávky. Počas celej doby zaobchádzania s týmto liekom sa má dodržiavať náležitá aseptická technika. Injekčnou liekovkou netraste.

Lunsumio subkutánnu injekciu sa má pred podaním vizuálne skontrolovať, aby sa zaistilo, že neobsahuje pevné častice alebo nemá zmenenú farbu. Injekčná liekovka sa musí zlikvidovať, ak sú v nej prítomné pevné častice.

Každá injekčná liekovka Lunsumio je pripravená na použitie a určená na jednu subkutánnu injekciu a nesmie sa riediť. Lunsumio injekčný roztok na subkutánnu podanie sa má natiahnuť primerane veľkou prenosovou ihlou (odporúča sa veľkosť 18G až 21G). Prenosová ihla sa má odstrániť a má sa nasadiť injekčná ihla vhodnej veľkosti (odporúča sa veľkosť 25G až 30G). Má sa použiť najmenšia injekčná striekačka, pomocou ktorej je možné podať presný objem injekcie.

Na injekčnú striekačku sa má nalepiť odlepovací štítok z písomnej informácie.

Likvidácia

Uvoľnenie liekov do životného prostredia sa má minimalizovať. Lieky sa nemajú likvidovať odpadovou vodou a je potrebné vyhnúť sa ich likvidácii domovým odpadom. Pri používaní a likvidácii injekčných striekačiek a iných ostrých zdravotníckych pomôcok sa musia prísne dodržiavať nasledovné body:

- Ihly a injekčné striekačky sa nikdy nesmú používať opakovane.
- Všetky použité ihly a injekčné striekačky vložte do nádoby na ostré predmety (nádoby na likvidáciu odolnej proti prepichnutiu).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 3. júna 2022
Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. apríla 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

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

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v článku 9 nariadenia (ES) č. 507/2006 a v súlade s týmito požiadavkami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť PSUR každých 6 mesiacov.

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
 - vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom bude Lunsumio na trhu, bola všetkým pacientom/opatrovateľom, o ktorých sa predpokladá, že budú používať Lunsumio, sprístupnená/poskytnutá karta pacienta, ktorá bude pacientov informovať o rizikách súvisiacich so syndrómom uvoľnenia cytokínov (CRS) a so syndrómom neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS) a vysvetľovať tieto riziká. Karta pacienta obsahuje upozornenie pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí liečia pacienta, o tom, že dostáva Lunsumio.

Karta pacienta musí obsahovať nasledujúce kľúčové údaje:

- Popis kľúčových prejavov a príznakov CRS
- Popis kľúčových prejavov a príznakov ICANS
- Odporúčania, kedy vyhľadať okamžitú lekársku pomoc alebo ísť na pohotovosť, ak sa u nich objaví ktorýkoľvek z uvedených prejavov a príznakov CRS alebo ICANS
- Kontaktné údaje ošetrojúceho lekára

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a(4) nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
S cieľom poskytnúť ďalšie dôkazy o účinnosti a bezpečnosti mosunetuzumabu na liečbu folikulového lymfómu, držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytne výsledky zo štúdie GO42909, čo je randomizované, otvorené, multicentrické klinické skúšanie hodnotiace mosunetuzumab v kombinácii s lenalidomidom v porovnaní s rituximabom v kombinácii s lenalidomidom u pacientov s folikulovým lymfómom po aspoň jednej línii systémovej liečby.	Q3 2026

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Lunsumio 1 mg koncentrát na infúzny roztok
mosunetuzumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 mg mosunetuzumabu v koncentrácii 1 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-histidín, L-metionín, kyselina octová, sacharóza, polysorbát 20, voda na injekcie.
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

1 mg/1 ml

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Na intravenózne použitie po riedení

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Injekčnou liekovkou netraste

Nepoužívajte zabudovaný (*in-line*) filter

Na vnútornej odklopnej časti vonkajšej škatuľky



Nepoužívajte zabudovaný (*in-line*) filter

Na infúzny vak nalepte odlepovací štítok z priloženej písomnej informácie pre používateľa

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke

Neuchovávať v mrazničke

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCIIR**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1649/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
2 ml INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Lunsumio 1 mg sterilný koncentrát
mosunetuzumab
Na i.v. použitie po riedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 mg/1 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Lunsumio 30 mg koncentrát na infúzny roztok
mosunetuzumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 30 mg mosunetuzumabu v koncentrácii 1 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-histidín, L-metionín, kyselina octová, sacharóza, polysorbát 20, voda na injekcie.
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

30 mg/30 ml

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Na intravenózne použitie po riedení

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Injekčnou liekovkou netraste

Nepoužívajte zabudovaný (*in-line*) filter

Na vnútornej odklopnej časti vonkajšej škatuľky



Nepoužívajte zabudovaný (*in-line*) filter

Na infúzny vak nalepte odlepovací štítok z priloženej písomnej informácie pre používateľa

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke

Neuchovávať v mrazničke

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCIIR**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1649/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
50 ml INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Lunsumio 30 mg koncentrát na infúzny roztok
mosunetuzumab
Na intravenózne použitie po riedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

30 mg/30 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Lunsumio 5 mg injekčný roztok
mosunetuzumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 5 mg mosunetuzumabu v koncentrácii 5 mg/0,5 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-histidín, L-metionín, kyselina octová, sacharóza, polysorbát 20, voda na injekcie.
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
5 mg/0,5 ml
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na subkutánne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Injekčnou liekovkou netraste

Na vnútornej odklopnej časti vonkajšej škatuľky

5 mg
subkutánne

Na injekčnú striekačku nalepte odlepuvací štítok z priloženej písomnej informácie pre používateľa

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke

Neuchovávať v mrazničke

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCIIR**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1649/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
2 ml INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Lunsumio 5 mg injekčný roztok
mosunetuzumab
Na subkutánne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

5 mg/0,5 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Lunsumio 45 mg injekčný roztok
mosunetuzumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 45 mg mosunetuzumabu v koncentrácii 45 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-histidín, L-metionín, kyselina octová, sacharóza, polysorbát 20, voda na injekcie.
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
45 mg/ml
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na subkutánne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Injekčnou liekovkou netraste

Na vnútornej odklopnej časti vonkajšej škatuľky

45 mg
subkutánne

Na injekčnú striekačku nalepte odlepuvací štítok z priloženej písomnej informácie pre používateľa

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke

Neuchovávať v mrazničke

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCIIR**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1649/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
2 ml INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Lunsumio 45 mg injekčný roztok
mosunetuzumab
Na subkutánne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

45 mg/ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Lunsumio 1 mg koncentrát na infúzny roztok Lunsumio 30 mg koncentrát na infúzny roztok mosunetuzumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Lunsumio a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Lunsumio
3. Ako sa Lunsumio podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Lunsumio
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Lunsumio a na čo sa používa

Lunsumio obsahuje liečivo mosunetuzumab, čo je typ protilátky. Je to liek proti rakovine. Používa sa na liečbu dospelých, ktorí majú rakovinu krvi nazývanú folikulový lymfóm (FL).

Pri FL sa typ bielych krviniek nazývaných „B-lymfocyty“ stane rakovinovým. Abnormálne B-lymfocyty správne nefungujú a priveľmi rýchlo sa rozmnožujú, pričom v kostnej dreni a v lymfatických uzlinách vytlačujú normálne B-lymfocyty, ktoré pomáhajú chrániť pred infekciou.

Lunsumio sa podáva pacientom, ktorí podstúpili aspoň dve predchádzajúce liečby FL, na ktoré rakovina buď nereagovala, alebo sa po nich znovu objavila.

Ako Lunsumio účinkuje

Liečivo v Lunsumiu, mosunetuzumab, je monoklonálna protilátka, čo je typ bielkoviny, ktorá sa naviaže na špecifické cieľové látky v tele. V tomto prípade sa mosunetuzumab naviaže na cieľovú látku, ktorá sa nachádza na B-lymfocytoch vrátane rakovinových B-lymfocytov, a na ďalšiu cieľovú látku, ktorá sa nachádza na T-lymfocytoch, čo je odlišný typ bielych krviniek. T-lymfocyty sú ďalšou súčasťou obranných mechanizmov tela, ktoré dokážu likvidovať (ničiť) abnormálne (invazívne) bunky. Lunsumio sa na tieto dva typy buniek naviaže tak, že medzi nimi funguje ako most a podnieti T-lymfocyty k tomu, aby likvidovali rakovinové B-lymfocyty. To pomáha udržiavať FL pod kontrolou a zabrániť jeho šíreniu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Lunsumio

Lunsumio vám nesmie byť podaný

- ak ste alergický na mosunetuzumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak si tým nie ste istý, poraďte sa so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám bude podaný Lunsumio.

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako vám začnú podávať Lunsumio, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak sa vás týka ktorékoľvek z nasledujúceho (alebo si tým nie ste istý):

- niekedy ste mali problémy so srdcom, s pľúcami alebo s obličkami
- máte infekciu, alebo ste v minulosti mali infekciu, ktorá trvala dlhý čas alebo ktorá sa vám vracia
- máte podstúpiť očkovanie alebo viete, že ho možno budete musieť podstúpiť v blízkej budúcnosti.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka (alebo si tým nie ste istý), poraďte sa so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám bude podaný tento liek.

Ak sa u vás vyskytnú príznaky ktoréhokoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov počas podávania Lunsumia alebo po jeho podaní, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Môžete potrebovať dodatočnú liečbu. Príznaky každého vedľajšieho účinku sú uvedené v časti 4.

- **Syndróm uvoľnenia cytokínov (CRS, cytokine release syndrome)** – stav súvisiaci s liekmi, ktoré stimulujú aktivitu T-lymfocytov.
 - Pred každou infúziou vám môžu byť podané lieky, ktoré pomáhajú znížiť výskyt možných príznakov súvisiacich so syndrómom uvoľnenia cytokínov.
- **Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)** – stav súvisiaci s účinkami na nervový systém. Príznaky zahŕňajú pocit zmätenosti, problémy s pamäťou, rečou alebo úsudkom, dezorientovanosť a zmätenosť často sprevádzané halucináciami (videnie, pociťovanie alebo cítenie vecí, ktoré nie sú skutočné) a neschopnosť sústrediť sa.
- **Hemofagocytová lymfohistiocytóza** – stav, pri ktorom imunitný systém vytvára príliš veľa buniek bojujúcich proti infekcii nazývaných histiocyty a lymfocyty. Prejavy a príznaky sa môžu prekrývať s CRS, váš lekár overí, či nemáte tento stav, ak váš CRS nereaguje na liečbu alebo ak trvá dlhšie, ako sa očakávalo.
- **Syndróm z rozpadu nádoru** – niektorí ľudia môžu mať nezvyčajné hladiny niektorých solí v krvi – čo je spôsobené rýchlym rozpadom rakovinových buniek počas liečby.
 - Váš lekár alebo zdravotná sestra vám budú robiť krvné vyšetrenia na odhalenie tohto stavu. Pred každou dávkou infúzie musíte byť dostatočne hydratovaný (zavodnený) a môžu vám byť podané lieky, ktoré pomáhajú znížiť vysokú hladinu kyseliny močovej. Tieto opatrenia pomôžu znížiť výskyt možných príznakov súvisiacich so syndrómom z rozpadu nádoru.
- **Vzplanutie nádoru** – keď sú vaše rakovinové bunky likvidované, môžu reagovať a môže sa zdať, že vaša rakovina sa zhoršila – nazýva sa to „reakcia vzplanutia nádoru“.
- **Infekcie** – môžu sa u vás vyskytnúť prejavy infekcie, ktoré sa môžu líšiť v závislosti od toho, kde v tele je infekcia prítomná.

Deti a dospievajúci

Tento liek sa nemá používať u detí alebo dospievajúcich mladších ako 18 rokov. Dôvodom je, že k dispozícii nie sú žiadne informácie o jeho použití v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Lunsumio

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. To sa týka aj liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, a liekov rastlinného pôvodu.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, je dôležité, aby ste to povedali svojmu lekárovi pred začiatkom liečby aj počas liečby. Dôvodom je, že Lunsumio môže ovplyvniť zdravie vášho nenarodeného dieťaťa.

- Nepoužívajte Lunsumio počas tehotenstva, pokiaľ sa o tom neporozprávate so svojím lekárom a ten rozhodne, že prínosy liečby prevyšujú akékoľvek riziko pre nenarodené dieťa.

Antikoncepcia

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby – a počas 3 mesiacov po poslednej dávke Lunsumia.

- Porozprávajte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou o vhodných spôsoboch antikoncepcie.

Dojčenie

Nesmiete dojčiť počas liečby a počas aspoň 3 mesiacov po podaní poslednej dávky. Dôvodom je, že nie je známe, či nejaké množstvo Lunsumia prechádza do materského mlieka, a preto by mohol ovplyvniť zdravie dieťaťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Lunsumio má veľký vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať sa, používať nástroje alebo obsluhovať stroje. Vzhľadom na možné príznaky ICANS musíte byť obozretní pri vedení vozidiel, bicyklovaní alebo obsluhovaní ťažkých alebo potenciálne nebezpečných strojov. Ak v súčasnosti máte takéto príznaky, vyhnite sa týmto činnostiam a kontaktujte svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnik. Viac informácií o vedľajších účinkoch nájdete v časti 4.

Lunsumio obsahuje polysorbát

Tento liek obsahuje nasledujúce množstvo polysorbátu 20, čo zodpovedá 0,6 mg/ml:

- Lunsumio 1 mg: každá injekčná liekovka obsahuje 0,6 mg polysorbátu 20
- Lunsumio 30 mg: každá injekčná liekovka obsahuje 18 mg polysorbátu 20

Polysorbát 20 môže vyvolať alergické reakcie. Povedzte svojmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako sa Lunsumio podáva

Lunsumio sa podáva pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s podávaním takýchto liekov. Dodržiavajte liečebnú schému, ktorú vám vysvetlil váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

Ako sa Lunsumio podáva

Podáva sa do žily po kvapkách (infúziou).

- Podáva sa počas 4 hodín počas prvého cyklu liečby. Každý cyklus trvá 21 dní a v prvom cykle liečby vám bude podaná 4-hodinová infúzia v 1. deň, na 8. deň a na 15. deň.
- Ak vedľajšie účinky nie sú príliš závažné, počas nasledujúcich cyklov liečby sa dávka môže podávať počas 2 hodín.

Lieky podané pred infúziou Lunsumia

Môžu vám byť podané ďalšie lieky 30 až 60 minút pred podaním Lunsumia. Pomôžu predchádzať vzniku reakcií na infúziu a horúčky. Tieto ďalšie lieky môžu zahŕňať:

- kortikosteroidy – napríklad dexametazón alebo metylprednizolón
- paracetamol
- antihistaminikum (liek proti alergií) – napríklad difenhydramín

Aké množstvo Lunsumia sa podáva

Lunsumio sa zvyčajne podáva v 21-dňových cykloch. Odporúčaná dĺžka trvania liečby je aspoň 8 cyklov liečby. Avšak v závislosti od vedľajších účinkov a od toho, ako ochorenie reaguje na liečbu, môžete dostať až 17 cyklov.

V 1. cykle vám budú podané 3 dávky Lunsumia v priebehu 21 dní:

- 1. deň: 1 mg
- 8. deň: 2 mg
- 15. deň: 60 mg

V 2. cykle vám bude podaná iba jedna dávka:

- 1. deň: 60 mg

V 3. až 17. cykle vám bude podaná iba jedna dávka:

- 1. deň: 30 mg

Ak vynecháte dávku Lunsumia

Ak vynecháte dohodnutú návštevu ambulancie, okamžite si dohodnite ďalšiu návštevu. Aby bola liečba úplne účinná, je veľmi dôležité, aby ste nevynechali dávku.

Ak prestanete dostávať Lunsumio

Neukončíte liečbu Lunsumiom, pokiaľ sa o tom neporozprávate so svojím lekárom. Dôvodom je, že po ukončení liečby sa váš stav môže zhoršiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z príznakov nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Môže sa u vás vyskytnúť jeden alebo niekoľko z týchto príznakov.

Syndróm uvoľnenia cytokínov

Príznaky môžu zahŕňať:

- horúčku (38 °C alebo vyššiu)
- zimnicu alebo triašku
- studenú alebo bledú vlhkú kožu
- dýchacie ťažkosti
- pocit závratu alebo točenia hlavy
- rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca
- zmätenosť
- pocit silnej únavy alebo slabosti
- mdlobu
- rozmazané videnie
- bolesť hlavy.

Hemofagocytová lymfohistiocytóza

Príznaky môžu zahŕňať:

- horúčku
- zväčšenú pečeň a/alebo slezinu
- kožnú vyrážku
- zväčšenie lymfatických uzlín
- ľahkú tvorbu modrín
- abnormality obličiek
- problémy s dýchaním
- problémy so srdcom.

Syndróm z rozpadu nádoru

Príznaky môžu zahŕňať:

- horúčku
- zimnicu
- nevoľnosť (nauzeu) alebo vracanie
- zmätenosť
- dýchavičnosť
- kŕče (epileptické záchvaty)
- nepravidelný tlkot srdca
- tmavý alebo zakalený moč
- nezvyčajnú únavu
- bolesť svalov alebo kĺbov.

Zmeny zistené krvnými vyšetreniami

- zvýšenie hladiny draslíka, fosfátu alebo kyseliny močovej – čo môže spôsobiť problémy s obličkami (súčasť syndróm z rozpadu nádoru)

Vzplanutie nádoru

Príznaky môžu zahŕňať:

- bolestivé opuchnuté lymfatické uzliny
- bolesť na hrudníku
- kašeľ alebo sťažené dýchanie
- bolesť v mieste nádoru.

Infekcie

Príznaky môžu zahŕňať:

- horúčku
- kašeľ
- bolesť na hrudníku
- únavu
- dýchavičnosť
- bolestivú vyrážku
- bolesť hrdla
- pálivú bolesť pri močení
- pocit slabosti alebo celkovej choroby.

Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS)

Príznaky sa môžu vyskytnúť niekoľko dní alebo týždňov po podaní infúzie a spočiatku môžu byť nepatrné. Príznaky môžu zahŕňať:

- zmätenosť/dezorientovanosť
- únavu
- zmenený duševný stav
- zníženú úroveň vedomia
- zhoršenú pamäť.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov po podaní Lunsumia, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Môžete potrebovať lekársku starostlivosť.

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- Vyrážka
- Svrbíva koža
- Suchosť kože
- Hnačka
- Bolesť hlavy
- Horúčka
- Zimnica
- Syndróm uvoľnenia cytokínov

Zmeny zistené krvnými vyšetreniami

- Nízky počet niektorých bielych krviniek (neutropénia)
- Nízky počet červených krviniek, čo môže spôsobovať únavu a dýchavičnosť
- Nízky počet krvných doštičiek, čo môže zvyšovať sklon k tvorbe modrín alebo ku krvácaniu (trombocytopénia)
- Nízka hladina fosfátu, draslíka alebo horčíka
- Vysoká hladina alanínaminotransferázy v krvi

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- Infekcia pľúc
- Infekcia horných dýchacích ciest (infekcia nosa, hrdla, prínosových dutín)
- Infekcia močových ciest
- Horúčka spôsobená nízkym počtom neutrofilov (typ bielych krviniek)
- Vzplanutie nádoru
- Závažná imunitná reakcia postihujúca nervový systém (syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami)

Zmeny zistené krvnými vyšetreniami

- Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, čo môže byť prejav problémov s pečeňou

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- Rýchly rozpad rakovinových buniek, ktorý má za následok chemické zmeny v krvi a poškodenie orgánov vrátane obličiek, srdca a pečene (syndróm z rozpadu nádoru)
- Stav, pri ktorom imunitný systém vytvára príliš veľa buniek bojujúcich proti infekcii nazývaných histiocyty a lymfocyty (hemofagocytová lymfohistiocytóza).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

5. Ako uchovávať Lunsumio

Lunsumio budú uchovávať zdravotnícki pracovníci v nemocnici alebo na klinike. Informácie o uchovávaní, ktoré musia vziať na vedomie, sú nasledovné:

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na injekčnej liekovke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).
- Neuchovávajte v mrazničke.
- Zriedený roztok sa má uchovávať najviac 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C a 24 hodín pri teplote 9 °C – 30 °C.
- Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Váš zdravotnícky pracovník náležitým spôsobom zlikviduje všetok nepotrebný liek. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Lunsumio obsahuje

Liečivo je mosunetuzumab.

- Lunsumio 1 mg: Každá injekčná liekovka obsahuje 1 miligram (mg) mosunetuzumabu v 1 ml v koncentrácii 1 mg/ml.
- Lunsumio 30 mg: Každá injekčná liekovka obsahuje 30 miligramov (mg) mosunetuzumabu v 30 ml v koncentrácii 1 mg/ml.
- Ďalšie zložky sú: L-histidín, L-metionín, kyselina octová, sacharóza, polysorbát 20 (E432), voda na injekcie (pozri časť 2 „Lunsumio obsahuje polysorbát“).

Ako vyzerá Lunsumio a obsah balenia

Lunsumio je koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát). Je to číra, bezfarebná tekutina dodávaná v sklenenej injekčnej liekovke.

Každé balenie Lunsumia obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Majú sa zväžiť postupy na náležité zaobchádzanie a likvidáciu protinádorových liekov.

Pokyny na riedenie

1. Z infúzneho vaku odoberte a zlikvidujte objem injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčného roztoku chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) rovnajúci sa objemu Lunsumia potrebnému pre pacientovu dávku podľa tabuľky nižšie.
2. Odoberte potrebný objem Lunsumia z injekčnej liekovky pomocou sterilnej injekčnej striekačky a zriedte ho v infúznom vaku. Zlikvidujte všetko nepoužité množstvo, ktoré zostalo v injekčnej liekovke.

Tabuľka 1: Riedenie Lunsumia

Deň liečby		Dávka Lunsumia	Objem Lunsumia v 9 mg/ml (0,9 %) alebo 4,5 mg/ml (0,45 %) injekčného roztoku chloridu sodného	Veľkosť infúzneho vaku
1. cyklus	1. deň	1 mg	1 ml	50 ml alebo 100 ml
	8. deň	2 mg	2 ml	50 ml alebo 100 ml
	15. deň	60 mg	60 ml	100 ml alebo 250 ml
2. cyklus	1. deň	60 mg	60 ml	100 ml alebo 250 ml
3. cyklus a ďalšie cykly	1. deň	30 mg	30 ml	100 ml alebo 250 ml

3. Obsah infúzneho vaku jemne premiešajte tak, že ho prevrátite. Netraste ním.
4. Skontrolujte obsah infúzneho vaku na prítomnosť tuhých častíc a zlikvidujte ho, ak sú prítomné.
5. Na infúzny vak nalepte odlepovací štítok z písomnej informácie pre používateľa.

Zriedený roztok

Liek sa má použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky jeho uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.



Odlepovací štítok

Odlepovací štítok strhnite a nalepte na infúzny vak

Písomná informácia pre používateľa

Lunsumio 5 mg injekčný roztok Lunsumio 45 mg injekčný roztok mosunetuzumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Lunsumio a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Lunsumio
3. Ako sa Lunsumio podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Lunsumio
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Lunsumio a na čo sa používa

Lunsumio obsahuje liečivo mosunetuzumab, čo je typ protilátky. Je to liek proti rakovine. Používa sa na liečbu dospelých, ktorí majú rakovinu krvi nazývanú folikulový lymfóm (FL).

Pri FL sa typ bielych krviniek nazývaných „B-lymfocyty“ stane rakovinovým. Abnormálne B-lymfocyty správne nefungujú a priveľmi rýchlo sa rozmnožujú, pričom v kostnej dreni a v lymfatických uzlinách vytlačujú normálne B-lymfocyty, ktoré pomáhajú chrániť pred infekciou.

Lunsumio sa podáva pacientom, ktorí podstúpili aspoň dve predchádzajúce liečby FL, na ktoré rakovina buď nereagovala, alebo sa po nich znovu objavila.

Ako Lunsumio účinkuje

Liečivo v Lunsumiu, mosunetuzumab, je monoklonálna protilátka, čo je typ bielkoviny, ktorá sa naviaže na špecifické cieľové látky v tele. V tomto prípade sa mosunetuzumab naviaže na cieľovú látku, ktorá sa nachádza na B-lymfocytoch vrátane rakovinových B-lymfocytov, a na ďalšiu cieľovú látku, ktorá sa nachádza na T-lymfocytoch, čo je odlišný typ bielych krviniek. T-lymfocyty sú ďalšou súčasťou obranných mechanizmov tela, ktoré dokážu likvidovať (ničiť) abnormálne (invazívne) bunky. Lunsumio sa na tieto dva typy buniek naviaže tak, že medzi nimi funguje ako most a podnieti T-lymfocyty k tomu, aby likvidovali rakovinové B-lymfocyty. To pomáha udržiavať FL pod kontrolou a zabrániť jeho šíreniu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Lunsumio

Lunsumio vám nesmie byť podaný

- ak ste alergický na mosunetuzumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak si tým nie ste istý, poraďte sa so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám bude podaný Lunsumio.

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako vám začnú podávať Lunsumio, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak sa vás týka ktorékoľvek z nasledujúceho (alebo si tým nie ste istý):

- niekedy ste mali problémy so srdcom, s pľúcami alebo s obličkami
- máte infekciu, alebo ste v minulosti mali infekciu, ktorá trvala dlhý čas alebo ktorá sa vám vracia
- máte podstúpiť očkovanie alebo viete, že ho možno budete musieť podstúpiť v blízkej budúcnosti.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka (alebo si tým nie ste istý), poraďte sa so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám bude podaný tento liek.

Ak sa u vás vyskytnú príznaky ktoréhokoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov počas podávania Lunsumia alebo po jeho podaní, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Môžete potrebovať dodatočnú liečbu. Príznaky každého vedľajšieho účinku sú uvedené v časti 4.

- **Syndróm uvoľnenia cytokínov (CRS, cytokine release syndrome)** – stav súvisiaci s liekmi, ktoré stimulujú aktivitu T-lymfocytov.
 - Pred každou injekciou vám môžu byť podané lieky, ktoré pomáhajú znížiť výskyt možných príznakov súvisiacich so syndrómom uvoľnenia cytokínov.
- **Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)** – stav súvisiaci s účinkami na nervový systém. Príznaky zahŕňajú pocit zmätenosti, problémy s pamäťou, rečou alebo úsudkom, dezorientovanosť a zmätenosť často sprevádzané halucináciami (videnie, pociťovanie alebo cítenie vecí, ktoré nie sú skutočné) a neschopnosť sústrediť sa.
- **Hemofagocytová lymfohistiocytóza** – stav, pri ktorom imunitný systém vytvára príliš veľa buniek bojujúcich proti infekcii nazývaných histiocyty a lymfocyty. Prejavy a príznaky sa môžu prekrývať s CRS, váš lekár overí, či nemáte tento stav, ak váš CRS nereaguje na liečbu alebo ak trvá dlhšie, ako sa očakávalo.
- **Syndróm z rozpadu nádoru** – niektorí ľudia môžu mať nezvyčajné hladiny niektorých solí v krvi – čo je spôsobené rýchlym rozpadom rakovinových buniek počas liečby.
 - Váš lekár alebo zdravotná sestra vám budú robiť krvné vyšetrenia na odhalenie tohto stavu. Pred každou injekciou musíte byť dostatočne hydratovaný (zavodnený) a môžu vám byť podané lieky, ktoré pomáhajú znížiť vysokú hladinu kyseliny močovej. Tieto opatrenia pomôžu znížiť výskyt možných príznakov súvisiacich so syndrómom z rozpadu nádoru.
- **Vzplanutie nádoru** – keď sú vaše rakovinové bunky likvidované, môžu reagovať a môže sa zdať, že vaša rakovina sa zhoršila – nazýva sa to „reakcia vzplanutia nádoru“.
- **Infekcie** – môžu sa u vás vyskytnúť prejavy infekcie, ktoré sa môžu líšiť v závislosti od toho, kde v tele je infekcia prítomná.

Deti a dospievajúci

Tento liek sa nemá používať u detí alebo dospievajúcich mladších ako 18 rokov. Dôvodom je, že k dispozícii nie sú žiadne informácie o jeho použití v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Lunsumio

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. To sa týka aj liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, a liekov rastlinného pôvodu.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, je dôležité, aby ste to povedali svojmu lekárovi pred začiatkom liečby aj počas liečby. Dôvodom je, že Lunsumio môže ovplyvniť zdravie vášho nenarodeného dieťaťa.

- Nepoužívajte Lunsumio počas tehotenstva, pokiaľ sa o tom neporozprávate so svojím lekárom a ten rozhodne, že prínosy liečby prevyšujú akékoľvek riziko pre nenarodené dieťa.

Antikoncepcia

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby – a počas 3 mesiacov po poslednej dávke Lunsumia.

- Porozprávajte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou o vhodných spôsoboch antikoncepcie.

Dojčenie

Nesmiete dojčiť počas liečby a počas aspoň 3 mesiacov po podaní poslednej dávky. Dôvodom je, že nie je známe, či nejaké množstvo Lunsumia prechádza do materského mlieka, a preto by mohol ovplyvniť zdravie dieťaťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Lunsumio má veľký vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať sa, používať nástroje alebo obsluhovať stroje. Vzhľadom na možné príznaky ICANS musíte byť obozretní pri vedení vozidiel, bicyklovaní alebo obsluhovaní ťažkých alebo potenciálne nebezpečných strojov. Ak v súčasnosti máte takéto príznaky, vyhnite sa týmto činnostiam a kontaktujte svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnik. Viac informácií o vedľajších účinkoch nájdete v časti 4.

Lunsumio obsahuje polysorbát

Tento liek obsahuje nasledujúce množstvo polysorbátu 20, čo zodpovedá 0,6 mg/ml:

- Lunsumio 5 mg: každá injekčná liekovka obsahuje 0,3 mg polysorbátu 20
- Lunsumio 45 mg: každá injekčná liekovka obsahuje 0,6 mg polysorbátu 20

Polysorbát 20 môže vyvolať alergické reakcie. Povedzte svojmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako sa Lunsumio podáva

Lunsumio sa podáva pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s podávaním takýchto liekov. Dodržiavajte liečebnú schému, ktorú vám vysvetlil váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

Ako sa Lunsumio podáva

Lunsumio injekčný roztok (5 mg a 45 mg)
Podáva sa formou injekcie pod kožu.

Lieky podané pred liečbou Lunsumiom

Môžu vám byť podané ďalšie lieky 30 až 60 minút pred podaním Lunsumia. Pomôžu predchádzať vzniku reakcií na infúziu a horúčky. Tieto ďalšie lieky môžu zahŕňať:

- kortikosteroidy – napríklad dexametazón alebo metylprednizolón
- paracetamol
- antihistaminikum (liek proti alergii) – napríklad difenhydramín

Aké množstvo Lunsumia sa podáva

V 1. cykle vám budú podané 3 dávky Lunsumia v priebehu 21 dní:

- 1. deň: 5 mg
- 8. deň: 45 mg
- 15. deň: 45 mg

V 2. cykle až 17. cykle vám bude podaná iba jedna dávka:

- 1. deň: 45 mg

Ak vynecháte dávku Lunsumia

Ak vynecháte dohodnutú návštevu ambulancie, okamžite si dohodnite ďalšiu návštevu. Aby bola liečba úplne účinná, je veľmi dôležité, aby ste nevynechali dávku.

Ak prestanete dostávať Lunsumio

Neukončíte liečbu Lunsumiom, pokiaľ sa o tom neporozprávate so svojím lekárom. Dôvodom je, že po ukončení liečby sa váš stav môže zhoršiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z príznakov nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Môže sa u vás vyskytnúť jeden alebo niekoľko z týchto príznakov.

Syndróm uvoľnenia cytokínov

Príznaky môžu zahŕňať:

- horúčku (38 °C alebo vyššiu)
- zimnicu alebo triašku
- studenú alebo bledú vlhkú kožu
- dýchacie ťažkosti
- pocit závratu alebo točenia hlavy
- rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca
- zmätenosť
- pocit silnej únavy alebo slabosti

- mdlobu
- rozmazané videnie
- bolesť hlavy.

Hemofagocytová lymfohistiocytóza

Príznaky môžu zahŕňať:

- horúčku
- zväčšenú pečeň a/alebo slezinu
- kožnú vyrážku
- zväčšenie lymfatických uzlín
- ľahkú tvorbu modrín
- abnormality obličiek
- problémy s dýchaním
- problémy so srdcom.

Syndróm z rozpadu nádoru

Príznaky môžu zahŕňať:

- horúčku
- zimnicu
- nevoľnosť (nauzeu) alebo vracanie
- zmätenosť
- dýchavičnosť
- kŕče (epileptické záchvaty)
- nepravidelný tlkot srdca
- tmavý alebo zakalený moč
- nezvyčajnú únavu
- bolesť svalov alebo kĺbov.

Zmeny zistené krvnými vyšetreniami

- zvýšenie hladiny draslíka, fosfátu alebo kyseliny močovej – čo môže spôsobiť problémy s obličkami (súčasť syndróm z rozpadu nádoru)

Vzplanutie nádoru

Príznaky môžu zahŕňať:

- bolestivé opuchnuté lymfatické uzliny
- bolesť na hrudníku
- kašeľ alebo sťažené dýchanie
- bolesť v mieste nádoru.

Infekcie

Príznaky môžu zahŕňať:

- horúčku
- kašeľ
- bolesť na hrudníku
- únavu
- dýchavičnosť
- bolestivú vyrážku
- bolesť hrdla
- pálivú bolesť pri močení
- pocit slabosti alebo celkovej choroby.

Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS)

Príznaky sa môžu vyskytnúť niekoľko dní alebo týždňov po podaní dávky a spočiatku môžu byť nepatrné. Príznaky môžu zahŕňať:

- zmätenosť/dezorientovanosť
- únavu
- zmenený duševný stav
- zníženú úroveň vedomia
- zhoršenú pamäť

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov po podaní Lunsumia, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Môžete potrebovať lekársku starostlivosť.

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- Vyrážka
- Svrživá koža
- Suchosť kože
- Hnačka
- Bolesť hlavy
- Horúčka
- Zimnica
- Syndróm uvoľnenia cytokínov
- Reakcia v mieste vpichu (iba ak sa podáva pod kožu)

Zmeny zistené krvnými vyšetreniami

- Nízky počet niektorých bielych krviniek (neutropénia)
- Nízky počet červených krviniek, čo môže spôsobovať únavu a dýchavičnosť
- Nízky počet krvných doštičiek, čo môže zvyšovať sklon k tvorbe modrín alebo ku krvácaniu (trombocytopénia)
- Nízka hladina fosfátu, draslíka alebo horčíka
- Vysoká hladina alanínaminotransferázy v krvi

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- Infekcia pľúc
- Infekcia horných dýchacích ciest (infekcia nosa, hrdla, prínosových dutín)
- Infekcia močových ciest
- Horúčka spôsobená nízkym počtom neutrofilov (typ bielych krviniek)
- Vzplanutie nádoru
- Závažná imunitná reakcia postihujúca nervový systém (syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami)

Zmeny zistené krvnými vyšetreniami

- Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, čo môže byť prejav problémov s pečeňou

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- Rýchly rozpad rakovinových buniek, ktorý má za následok chemické zmeny v krvi a poškodenie orgánov vrátane obličiek, srdca a pečene (syndróm z rozpadu nádoru)
- Stav, pri ktorom imunitný systém vytvára príliš veľa buniek bojujúcich proti infekcii nazývaných histiocyty a lymfocyty (hemofagocytová lymfohistiocytóza).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

5. Ako uchovávať Lunsumio

Lunsumio budú uchovávať zdravotnícki pracovníci v nemocnici alebo na klinike. Informácie o uchovávaní, ktoré musia vziať na vedomie, sú nasledovné:

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na injekčnej liekovke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C).
- Neuchováajte v mrazničke.
- Pripravená injekčná striekačka na subkutánnu injekciu sa má podať ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, uzavretá injekčná striekačka sa nemá uchovávať dlhšie ako 28 dní pri teplote 2 °C - 8 °C a 24 hodín pri teplote 9 °C - 30 °C.
- Injekčnú liekovku uchováajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Váš zdravotnícky pracovník náležitým spôsobom zlikviduje všetok nepotrebný liek. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Lunsumio obsahuje

- Liečivo je mosunetuzumab.
- Lunsumio 5 mg: Každá injekčná liekovka obsahuje 5 miligramov (mg) mosunetuzumabu v 0,5 ml v koncentrácii 10 mg/ml.
- Lunsumio 45 mg: Každá injekčná liekovka obsahuje 45 miligramov (mg) mosunetuzumabu v 1 ml v koncentrácii 45 mg/ml
- Ďalšie zložky sú: L-histidín, L-metionín, kyselina octová, sacharóza, polysorbát 20 (E 432), voda na injekcie (pozri časť 2 „Lunsumio obsahuje polysorbát“)

Ako vyzerá Lunsumio a obsah balenia

Lunsumio je injekčný roztok (sterilný roztok). Je to číra, bezfarebná až mierne hnedastožltá tekutina dodávaná v sklenenej injekčnej liekovke.

Každé balenie Lunsumia obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Majú sa zväžiť postupy na náležité zaobchádzanie a likvidáciu protinádorových liekov.

Pokyny na prípravu

1. Vyberte jednu 5 mg alebo 45 mg injekčnú liekovku Lunsumia z chladničky. Injekčnou liekovkou NETRASTE.
2. Natiahnite požadovaný objem roztoku Lunsumia z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky.
3. Označte injekčnú striekačku názvom lieku, dávkou (5 mg alebo 45 mg), dátumom a časom.
4. Na injekčnú striekačku nalepte odlepovací štítok z písomnej informácie.
5. Zlikvidujte injekčnú liekovku a akúkoľvek nepoužitú časť lieku Lunsumio v súlade s miestnymi požiadavkami.

Pripravená injekčná striekačka

Po prenose injekčného roztoku Lunsumia z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky sa má liek podať ihneď, pretože neobsahuje žiadne antimikrobiálne konzervačné látky. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávaní pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C, pokiaľ sa príprava nevykonala za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Ak sa injekčný roztok Lunsumio preniesie z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok, liek v uzavretej injekčnej striekačke sa môže uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C maximálne 28 dní, chránený pred svetlom a/alebo pri teplote 9 °C až 30 °C maximálne 24 hodín pri izbovom svetle.

Ak používate konfiguráciu 5 mg/0,5 ml



Odlepovací štítok

Stiahnite a nalepte tento štítok na injekčnú striekačku

Ak používate konfiguráciu pri 45 mg/ml



Odlepovací štítok

Stiahnite a nalepte tento štítok na injekčnú striekačku