

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lunsumio 1 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

Lunsumio 30 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lunsumio 1 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller 1 mg mosunetuzumab i 1 ml, motsvarande en koncentration på 1 mg/ml.

Lunsumio 30 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller 30 mg mosunetuzumab i 30 ml, motsvarande en koncentration på 1 mg/ml.

Mosunetuzumab är en fullängds-isotyp av humaniserad anti-CD20/CD3-immunglobulin (Ig)G1, producerad i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO-celler) genom rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar färglös vätska, pH 5,8 och osmolalitet 240-356 mosm/kg.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Lunsumio som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt follikulärt lymfom (FL), vilka tidigare har fått minst två linjer av systemisk behandling.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Lunsumio får endast administreras under överinseende av sjukvårdspersonal med erfarenhet av behandling med cancerläkemedel, i en miljö med tillräckliga medicinska resurser för hantering av allvarliga reaktioner såsom cytokinfrisättningsyndrom och immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) (CRS) (se nedan och avsnitt 4.4).

#### Dosering

##### *Profylax och premedicinering*

Patienterna ska vara välhydrerade inför behandling med Lunsumio.

Rekommenderad premedicinering med avseende på CRS och infusionsrelaterade reaktioner finns i tabell 1.

**Tabell 1 Premedicinering till patienter före infusion av Lunsumio**

Patienter som kräver premedicinering	Premedicinering	Administrering
Cykel 1 och 2: alla patienter  Cykel 3 och därefter: patienter som vid föregående dos fått CRS av någon grad	Intravenösa kortikosteroider: dexametason 20 mg eller metylprednisolon 80 mg	Slutförs minst 1 timme före infusion av Lunsumio
	Antihistamin: 50-100 mg difenhidraminhydroklorid eller motsvarande oralt eller intravenöst antihistamin	Ges minst 30 minuter före infusion av Lunsumio
	Antipyretikum: 500-1 000 mg paracetamol	

Rekommenderad dos Lunsumio för varje 21-dagarscykel anges i tabell 2.

**Tabell 2 Dos Lunsumio till patienter med recidiverande eller refraktärt follikulärt lymfom**

Behandlingsdag	Dos av Lunsumio	Infusionshastighet
Cykel 1	Dag 1	I cykel 1 ska Lunsumio-infusionerna administreras under minst 4 timmar.
	Dag 8	
	Dag 15	
Cykel 2	Dag 1	Om infusionerna i cykel 1 tolererades väl, kan efterföljande infusioner av Lunsumio ges under 2 timmar.
Cykel 3 och därefter	Dag 1	

#### Behandlingens varaktighet

Lunsumio ska ges i 8 cykler, såvida inte patienten får oacceptabla biverkningar eller sjukdomen progredierar.

Patienter som uppnår komplett respons behöver inte behandlas i mer än 8 cykler. Patienter som efter 8 cykler uppnått partiell respons eller stabil sjukdom som respons på behandling med Lunsumio, ska få ytterligare 9 behandlingscykler (totalt 17 cykler), såvida inte patienten får oacceptabla biverkningar eller sjukdomen progredierar.

#### Försenade eller missade doser

Om en dos i cykel 1 blir försenad i mer än 7 dagar ska den föregående dos som tolererats upprepas, innan man återgår till det planerade behandlingsschemat.

Om ett behandlingsavbrott mellan cykel 1 och 2 leder till ett behandlingsfritt intervall på  $\geq 6$  veckor, ska Lunsumio ges med 1 mg dag 1 och 2 mg dag 8, varefter den planerade behandlingen för cykel 2 på 60 mg återupptas dag 15.

Om ett behandlingsavbrott leder till ett behandlingsfritt intervall på  $\geq 6$  veckor mellan några av cyklerna från cykel 3 och framåt, ska Lunsumio ges med 1 mg dag 1 och 2 mg dag 8, varefter den planerade behandlingen på 30 mg återupptas dag 15.

## Dosändring

Patienter som får reaktioner av grad 3 eller 4 (t.ex. allvarlig infektion, tumörexacerbation och/eller tumörlyssyndrom) ska göra ett uppehåll i behandlingen tills symtomen gått tillbaka (se avsnitt 4.4).

## *Cytokinfrisättningssyndrom*

CRS-diagnosen ska baseras på den kliniska bilden (se avsnitt 4.4). Patienterna ska utvärderas och behandlas för andra orsaker till feber, hypoxi och hypotoni, t.ex. infektion eller sepsis. Infusionsrelaterade reaktioner (IRR) kan kliniskt vara omöjliga att skilja från manifestationer av CRS. Vid misstanke om CRS eller IRR ska patienterna behandlas enligt rekommendationerna i tabell 3.

**Tabell 3 Gradering<sup>1</sup> och behandling av CRS**

<b>CRS-grad</b>	<b>CRS-behandling<sup>2</sup></b>	<b>Nästa schemalagda infusion av Lunsumio</b>
<b>Grad 1</b> Feber $\geq 38$ °C	<p>Om CRS inträffar under infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Infusionen ska avbrytas och symtomen behandlas</li><li>• Infusionen ska återupptas med samma hastighet när symtomen gått tillbaka</li><li>• Om symtomen återkommer vid återupptagen administrering ska den pågående infusionen avbrytas</li></ul> <p>Om CRS inträffar efter infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ge symtomatisk behandling</li></ul> <p>Om CRS varar i &gt; 48 timmar efter symtomatisk behandling:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dexametason<sup>3</sup> och/eller tocilizumab<sup>4</sup> ska övervägas</li></ul>	<p>Patienten ska ha varit symtomfri i minst 72 timmar innan nästa infusion ges</p> <p>Patienten ska kontrolleras med tätare intervall</p>
<b>Grad 2</b> Feber $\geq 38$ °C och/eller hypotoni som inte kräver vasopressorer och/eller hypoxi som kräver lågflödessyrgas <sup>6</sup> med näsgrimpa eller ”blow-by”	<p>Om CRS inträffar under infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Infusionen ska avbrytas och symtomen behandlas</li><li>• Infusionen ska återupptas med halverad hastighet när symtomen gått tillbaka</li><li>• Om symtomen återkommer vid återupptagen administrering ska den pågående infusionen avbrytas</li></ul> <p>Om CRS inträffar efter infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ge symtomatisk behandling</li></ul> <p>Om symtomatisk behandling inte leder till förbättring:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dexametason<sup>3</sup> och/eller tocilizumab<sup>5</sup> ska övervägas</li></ul>	<p>Patienten ska ha varit symtomfri i minst 72 timmar innan nästa infusion ges</p> <p>Premedicinering ska maximeras på lämpligt sätt<sup>7</sup></p> <p>Överväg att ge nästa infusion med halverad hastighet och med tätare kontroller av patienten</p>
<b>Grad 3</b> Feber $\geq 38$ °C och/eller hypotoni	<p>Om CRS inträffar under infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pågående infusion ska avbrytas</li><li>• Ge symtomatisk behandling</li></ul>	<p>Patienten ska ha varit symtomfri i minst 72 timmar innan nästa infusion ges</p>

CRS-grad	CRS-behandling <sup>2</sup>	Nästa schemalagda infusion av Lunsumio
som kräver vasopressor (med eller utan vasopressin) och/eller hypoxi som kräver högflödessyrgas <sup>8</sup> med näsgrinna, syrgasmask, reservoarmask eller Venturi-mask	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dexametason<sup>3</sup> och tocilizumab<sup>5</sup> ska administreras</li> </ul> <p>Om CRS inträffar efter infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ge symtomatisk behandling</li> <li>Dexametason<sup>3</sup> och tocilizumab<sup>4,5</sup> ska administreras</li> </ul> <p>Om CRS är refraktärt mot dexametason och tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alternativa immunsuppressiva<sup>9</sup> och metylprednisolon 1 000 mg/dag intravenöst ska administreras tills klinisk förbättring ses</li> </ul>	<p>Patienten ska vara ineliggande inför nästa infusion</p> <p>Premedicinering ska maximeras på lämpligt sätt<sup>7</sup></p> <p>Nästa infusion ska ges med halverad hastighet.</p>
<b>Grad 4</b> Feber $\geq 38$ °C och/eller hypotoni som kräver flera vasopressorer (exklusive vasopressin) och/eller hypoxi som kräver syrgas med övertryck (t.ex. CPAP, BiPAP; intubering och mekanisk ventilation)	<p>Om CRS uppkommer under eller efter infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lunsumio ska sättas ut permanent</li> <li>Ge symtomatisk behandling</li> <li>Dexametason<sup>3</sup> och tocilizumab<sup>4,5</sup> ska administreras</li> </ul> <p>Om CRS är refraktärt mot dexametason och tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alternativa immunsuppressiva<sup>9</sup> och metylprednisolon 1 000 mg/dag intravenöst ska administreras tills klinisk förbättring ses</li> </ul>	

<sup>1</sup> ASTCT = American Society for Transplant and Cellular Therapy. Premedicinering kan maskera feber. Om den kliniska bilden tyder på CRS ska därför dessa behandlingsriktlinjer följas

<sup>2</sup> Om CRS är refraktärt mot behandling, överväg andra orsaker såsom hemofagocyterande lymfocytos

<sup>3</sup> Dexametasondosen ska vara 10 mg intravenöst var 6:e timme (eller motsvarande) tills klinisk förbättring ses

<sup>4</sup> I studien GO29781 gavs tocilizumab intravenöst i dosen 8 mg/kg (inte överstigande 800 mg per infusion) som behövdes för behandling av CRS.

<sup>5</sup> Om ingen klinisk förbättring av tecken och symtom på CRS ses efter den första dosen kan ytterligare en dos tocilizumab 8 mg/kg ges intravenöst efter minst 8 timmar (max 2 doser per CRS-händelse). Inom varje tidsperiod på 6 veckor med Lunsumiobehandling ska den totala dosen tocilizumab inte överstiga 3 doser.

<sup>6</sup> Lågflödessyrgas definieras som syrgastillförsel med en hastighet på < 6 l/minut

<sup>7</sup> Ytterligare information finns i tabell 1

<sup>8</sup> Högflödessyrgas definieras som syrgastillförsel med en hastighet på  $\geq 6$  l/minut

<sup>9</sup> Riegler L et al. (2019).

#### *Immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) gradering och hantering*

ICANS ska identifieras baserat på den kliniska bilden (se avsnitt 4.4). Uteslut andra orsaker till neurologiska symtom. Om ICANS misstänks ska det hanteras enligt rekommendationerna i tabell 4.

**Tabell 4 Immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrome (ICANS)**

Grad <sup>a</sup>	Åtgärder
Grad 1  ICE <sup>b</sup> 7-9 eller sänkt medvetandegrad men vaknar spontant	Gör uppehåll med Lunsumio och övervaka symtom på neurologisk toxicitet tills ICANS gått tillbaka. <sup>c,d</sup>  Ge stödjande behandling och överväg neurologisk konsultation och utvärdering.  Överväg en engångsdos av dexametason 10 mg, om inte andra kortikosteroider ges.  Överväg icke-sederande läkemedel mot krampanfall (t.ex. levetiracetam) som profylax mot kramper.
Grad 2  ICE <sup>b</sup> 3-6 eller sänkt medvetandegrad men vaknar av röster	Gör uppehåll med Lunsumio och övervaka symtom på neurologisk toxicitet tills ICANS gått tillbaka. <sup>c,d</sup>  Ge stödjande behandling och överväg neurologisk konsultation och utvärdering.  Behandla med dexametason 10 mg intravenöst var 6:e timme, om inte andra kortikosteroider ges, tills förbättring till grad 1, sedan nedtrappning.  Överväg icke-sederande läkemedel mot krampanfall (t.ex. levetiracetam) som profylax mot kramper.
Grad 3  ICE <sup>b</sup> 0-2 eller sänkt medvetandegrad men vaknar vid taktil stimulering eller ett kliniskt anfall som snabbt försvinner eller fokalt/lokalt ödem vid neuroradiologi	Gör uppehåll med Lunsumio och övervaka symtom på neurologisk toxicitet tills ICANS gått tillbaka. <sup>d,e</sup>  Ge stödjande behandling, vilket kan inkludera intensivvård och överväg neurologisk konsultation och utvärdering.  Behandla med dexametason 10 mg intravenöst var 6:e timme, om inte andra kortikosteroider ges, tills förbättring till grad 1, sedan nedtrappning.  Överväg icke-sederande läkemedel mot krampanfall (t.ex. levetiracetam) som profylax mot kramper tills ICANS gått tillbaka. Ge vid behov läkemedel mot krampanfall för att behandla kramper.  För återkommande ICANS av grad 3, överväg att avsluta Lunsumio permanent.
Grad 4  ICE <sup>b</sup> är 0 eller patienten kan inte väckas eller kräver kraftig och upprepad taktil stimulering, eller livshotande långa krampanfall (>5 min) eller upprepade krampanfall utan att återgå till normaltillstånd eller djup fokal motorisk	Avsluta Lunsumio permanent.  Ge stödjande behandling, vilket kan inkludera intensivvård och överväg neurologisk konsultation och utvärdering.  Behandla med dexametason 10 mg intravenöst var 6:e timme, om inte andra kortikosteroider ges, tills förbättring till grad 1, sedan nedtrappning.

Grad <sup>a</sup>	Åtgärder
svaghet eller diffust cerebralt ödem vid neuroradiologi	<p>Alternativt överväg att administrera metylprednisolon 1000 mg per dag intravenöst i 3 dagar, om symtomen förbättras, fortsatt behandla enligt ovan.</p> <p>Överväg icke-sederande läkemedel mot krampanfall (t.ex. levetiracetam) som profylax mot kramper tills ICANS gått tillbaka. Ge vid behov läkemedel mot krampanfall för att behandla kramper.</p>

<sup>a</sup> American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) överenskomna graderingskriterier.

<sup>b</sup> Om patienten kan väckas och kan utföra utvärdering enligt Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE) Assessment, bedöm: Orientering (orienterad till år, månad, stad, sjukhus = 4 poäng); Namngivning (namnge 3 objekt, t.ex. peka på en klocka, penna, knapp = 3 poäng); Följa uppmaning (t.ex. "visa mig 2 fingrar" eller "blunda och räck ut tungan" = 1 poäng); Skriva (kunna skriva en vanlig mening = 1 poäng); och Uppmärksamhet (räkna baklänges från 100 i 10-tal = 1 poäng). Om patienten inte kan väckas och inte klarar att utföra utvärdering enligt ICE Assessment (Grad 4 ICANS)=0 poäng.

<sup>c</sup> Överväg typ av neurologisk toxicitet innan beslut om att göra uppehåll med Lunsumio tas.

<sup>d</sup> Se *Försenade eller missade doser* för vägledning om återinsättning av Lunsumio om en dos fördröjs.

<sup>e</sup> Utvärdera nytta/risk innan Lunsumio återinsätts.

### Särskilda populationer

#### *Äldre*

Ingen dosjustering av Lunsumio behövs för patienter som är  $\geq 65$  år (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Lunsumio har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion. Baserat på läkemedlets farmakokinetik anses dosjustering inte vara nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Lunsumio har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion. Baserat på läkemedlets farmakokinetik anses dosjustering inte vara nödvändig (se avsnitt 5.2).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt av Lunsumio hos barn under 18 års ålder har inte fastställts.

### Administreringssätt

Lunsumio är endast avsett för intravenös användning.

Lunsumio måste spädas med aseptisk teknik under överinseende av hälso-/sjukvårdspersonal. Det ska ges som intravenös infusion genom en separat infusions slang. In-line-filter ska inte användas vid administrering av Lunsumio. Droppkamarfilter kan användas vid administrering av Lunsumio.

Den första behandlingscykeln med Lunsumio ska administreras som intravenös infusion under minst 4 timmar. Om infusionerna tolereras väl under cykel 1, kan efterföljande infusioner ges under 2 timmar.

Lunsumio får inte ges som intravenös stöt- eller bolusdos.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

#### Cytokinfrisättningssyndrom (CRS)

CRS, inklusive livshotande reaktioner, har förekommit hos patienter som fått Lunsumio (se avsnitt 4.8). Tecken och symtom är pyrexia, frossa, hypotoni, takykardi, hypoxi och huvudvärk. Infusionsrelaterade reaktioner kan kliniskt vara omöjliga att skilja från manifestationer av CRS. CRS förekom främst i cykel 1 och i huvudsak i samband med doserna dag 1 och dag 15.

Patienterna ska premedicineras med kortikosteroider, antipyretika och antihistaminer minst t.o.m. cykel 2. Patienten måste få adekvat hydrering innan Lunsumio administreras. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på CRS. Patienterna ska uppmanas att alltid söka vård omedelbart vid tecken eller symtom på CRS. Läkare ska sätta in understödjande behandling, tocilizumab och/eller kortikosteroider enligt behov (se avsnitt 4.2).

Hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH), inklusive fall med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som får Lunsumio. HLH är ett livshotande syndrom som kännetecknas av feber, hepatomegali och cytopenier. HLH ska övervägas när tecknen på CRS är atypiska eller långvariga. Patienterna ska övervakas för kliniska tecken och symtom på HLH (se avsnitt 4.2). Vid misstänkt HLH måste Lunsumio avbrytas och behandling för HLH sättas in.

#### Allvarliga infektioner

Allvarliga infektioner som pneumoni, bakteriemi och sepsis eller septisk chock har förekommit hos patienter som fått Lunsumio. Dessa har i vissa fall varit livshotande eller haft dödlig utgång (se avsnitt 4.8). Febril neutropeni har observerats hos patienter efter Lunsumio-infusion.

Lunsumio ska inte administreras under pågående infektion. Försiktighet ska iakttas om Lunsumio övervägs till patienter med recidiverande eller kroniska infektioner i anamnesen (t.ex. kroniskt, aktivt Epstein-Barr-virus), patienter med underliggande tillstånd som kan predisponera för infektioner, och patienter som tidigare fått kraftigt immunosupprimerande behandling. Patienter ska i förekommande fall ges profylaktiska antibakteriella, antivirala och/eller antimykotiska läkemedel. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på infektion innan och efter Lunsumio administreras, och ges adekvat behandling. Vid febril neutropeni ska patienten utvärderas avseende infektion och behandlas med antibiotika, vätsketillförsel och annan understödjande behandling enligt lokala riktlinjer.

#### Immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS)

ICANS har inträffat hos patienter som fått Lunsumio, inklusive allvarliga och livshotande reaktioner. Uppkomsten av ICANS kan inträffa samtidigt som CRS, efter att CRS har gått tillbaka, eller i frånvaro av CRS. Manifestationer av ICANS som rapporterats i kliniska prövningar inkluderade förvirringstillstånd, letargi, encefalopati, sänkt medvetandegrad och försämrat minne. Majoriteten av fallen inträffade under behandlingscykel 1.



Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på ICANS efter administrering av Lunsumio. Patienter måste uppmanas att omedelbart söka läkarvård om tecken eller symtom uppkommer vid någon tidpunkt (se Patientkortet nedan).

Patienter ska rådats att iaktta försiktighet vid (eller om symtomatisk undvika) bilkörning, cykling eller användning av tunga eller potentiellt farliga maskiner (se avsnitt 4.7).

Vid de första tecknen eller symtomen på ICANS ska behandling ske i enlighet med ICANS-riktlinjerna som anges i tabell 4. Behandlingen med Lunsumio ska senareläggas eller sättas ut permanent enligt rekommendation.

#### Tumörexacerbation/”Tumour flare reaction” (TFR)

TFR har rapporterats hos patienter som behandlats med Lunsumio (se avsnitt 4.8). Manifestationer har varit ny eller förvärrad pleurautgjutning, lokal smärta och svullnad vid platsen för lymfomlesioner och tumörinflammation. I överensstämmelse med Lunsumios verkningsmekanism, beror TFR sannolikt på inflödet av T-celler i tumörområdet efter administrering av Lunsumio.

Inga specifika riskfaktorer för TFR har identifierats, men risken för försämrad hälsa och ökad morbiditet är förhöjd på grund av de sekundära effekterna av TFR hos patienter som har bulkiga tumörer i närheten av luftvägar och/eller vitala organ. Patienter som behandlas med Lunsumio ska övervakas och utvärderas avseende TFR nära kritiska anatomiska områden.

#### Tumörlyssyndrom (TLS)

TLS har rapporterats hos patienter som behandlats med Lunsumio (se avsnitt 4.8). Patienter måste vara adekvat hydrerade innan Lunsumio administreras. Profylaktisk behandling mot hyperurikemi (t.ex. allopurinol, rasburikas) ska ges, om lämpligt. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på TLS, särskilt patienter med hög tumörbörda eller snabbt prolifererande tumörer, liksom patienter med nedsatt njurfunktion. Patienter ska analyseras avseende blodkemi och avvikelser ska hanteras omgående.

#### Immunisering

Levande och/eller försvagade levande vacciner ska inte ges samtidigt som Lunsumio. Inga studier har utförts på patienter som nyligen fått levande vacciner.

#### Patientkort

Förskrivande läkare måste diskutera riskerna med Lunsumiobehandling med patienten. Patienten ska förses med ett patientkort och instrueras att alltid bära det med sig. På patientkortet beskrivs vanliga tecken och symtom på CRS och ICANS, inklusive anvisningar om när patienten ska söka vård.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts.

En övergående kliniskt relevant effekt på CYP450-substrat med snävt terapeutiskt index (t.ex. warfarin, voriconazol, ciklosporin, etc) kan dock inte uteslutas, eftersom insättning av Lunsumio leder till en övergående ökning av cytokinnivåerna, vilket kan hämma CYP450-enzymerna. När Lunsumio sätts in till patienter som behandlas med CYP450-substrat med snävt terapeutiskt index, ska terapeutisk övervakning övervägas. Dosen av det samtidigt läkemedlet ska justeras efter behov.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Fertila kvinnor/preventivmedel

Fertila kvinnor ska använda effektiva preventivmedel under behandlingen med Lunsumio och i minst 3 månader efter den sista infusionen av Lunsumio.

### Graviditet

Det finns inga data från användning av Lunsumio hos gravida kvinnor. Djurstudier är otillräckliga avseende reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Lunsumio ska inte användas under graviditet eller hos fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

### Amning

Det är okänt om mosunetuzumab/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med Lunsumio.

### Fertilitet

Fertilitetsdata för människa saknas. Ingen försämring observerades i han- eller hondjurens fortplantningsorgan i 26 veckor långa toxicitetsstudier på cynomolgusapor, vid exponeringar (AUC) motsvarande de som uppnås hos patienter vid rekommenderad dosering.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lunsumio har stor effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. På grund av risken för ICANS löper patienter som får Lunsumio risk för sänkt medvetandegrad (se avsnitt 4.4). På grund av risken för ICANS ska patienter rådas att iaktta försiktighet vid (eller om symtomatisk undvika) att köra bil, cykla eller använda tunga eller potentiellt farliga maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De biverkningar som beskrivs i detta avsnitt observerades i den pivotala kliniska prövningen GO29781 hos patienter som behandlades med den rekommenderade dosen (n = 218). Patienterna hade follikulärt lymfom (41,3 %), diffust storcelligt B-cellslymfom/transformerat follikulärt lymfom (40,4 %), mantelcellslymfom (11,5 %), Richters transformation (6,4 %) och andra histologier (0,5 %). Medianantalet cykler av Lunsumio som administrerades var 8 (intervall 1-17), 37% av patienterna fick 8 cykler och 15 % fick 9 till 17 cykler.

De vanligaste biverkningarna ( $\geq 20\%$ ) var cytokinfrisättningssyndrom, neutropeni, pyrexia, hypofosfatemi och huvudvärk. De vanligaste allvarliga biverkningarna ( $\geq 2\%$ ) var cytokinfrisättningssyndrom (CRS) (21 % enligt ASTCT:s graderingssystem), pyrexia (5 %) och pneumoni (3 %). Av 218 patienter avbröt 9 (4,1 %) Lunsumio-behandlingen på grund av en biverkning. CRS var den enda biverkning som ledde till avbruten behandling hos fler än en patient (2 patienter [0,9 %]).

### Biverkningar

Biverkningarna nedan redovisas enligt MedDRA:s organsystem och frekvenskategori. Frekvenserna definieras som följer: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 5 Biverkningar som förekommit hos patienter som behandlats med Lunsumio**

<b>Organsystem/rekommenderad term eller biverkning</b>	<b>Alla grader</b>	<b>Grad 3-4</b>
<b>Infektioner och infestationer</b>		
Övre luftvägsinfektion	Vanliga	Vanliga
Urinvägsinfektion	Vanliga	Vanliga
Pneumoni	Vanliga	Vanliga
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</b>		
Tumörexacerbationer (tumour flare)	Vanliga	Vanliga
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		
Neutropeni <sup>1</sup>	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Anemi	Mycket vanliga	Vanliga
Trombocytopeni <sup>2</sup>	Mycket vanliga	Vanliga
Febril neutropeni	Vanliga	Vanliga
Hemofagocyterande lymfohistiocytos	Mindre vanliga	Mindre vanliga
<b>Immunsystemet</b>		
Cytokinfrisättningssyndrom <sup>3</sup>	Mycket vanliga	Vanliga
<b>Metabolism och nutrition</b>		
Hypofosfatemi	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypokalemi	Mycket vanliga	Vanliga
Hypomagnesemi	Mycket vanliga	Mycket sällsynta
Tumörllyssyndrom	Mindre vanliga	Mindre vanliga
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		
Huvudvärk	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom <sup>4,5</sup>	Vanliga	Mycket sällsynta
<b>Magtarmkanalen</b>		
Diarré	Mycket vanliga	Mycket sällsynta
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		
Hudutslag	Mycket vanliga	Mindre vanliga

<b>Organsystem/rekommenderad term eller biverkning</b>	<b>Alla grader</b>	<b>Grad 3-4</b>
Klåda	Mycket vanliga	Mycket sällsynta
Torr hud	Mycket vanliga	Mycket sällsynta
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>		
Pyrexia	Mycket vanliga	Vanliga
Frossa	Mycket vanliga	Mindre vanliga
<b>Undersökningar</b>		
Förhöjt alaninaminotransferas	Mycket vanliga	Vanliga
Förhöjt aspartataminotransferas	Vanliga	Vanliga

<sup>1</sup> Neutropeni inkluderar neutropeni och minskat antal neutrofiler

<sup>2</sup> Trombocytopeni inkluderar trombocytopeni och minskat antal blodplättar

<sup>3</sup> Enligt American Society for Transplant and Cellular Therapy

<sup>4</sup> I överensstämmelse med det medicinska konceptet av ICANS, enligt American Society for Transplant and Cellular Therapy och inkluderar förvirringstillstånd, ICANS, letargi, encefalopati, sänkt medvetandegrad och försämrat minne

<sup>5</sup> Frekvensberäkningen baseras på ytterligare kliniska studier

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Cytokinfrisättningssyndrom (CRS)*

CRS av någon grad (enligt ASTCT:s graderingssystem) förekom hos 39 % (86/218) av patienterna, varav grad 2 hos 14 %, grad 3 hos 2,3 % och grad 4 hos 0,5 % av patienterna som behandlades med Lunsumio. Den enda patient som fick en grad 4-biverkning var en patient med FL i leukemisk fas som samtidigt även fick TLS.

CRS av någon grad uppstod hos 15 % av patienterna efter dosen dag 1 i cykel 1, hos 5 % efter dosen dag 8 i cykel 1, hos 33 % efter dosen dag 15 i cykel 1, hos 5 % efter cykel 2 och hos 1 % efter cykel 3 eller senare. Mediantiden till CRS-debut från administreringsstarten dag 1 i cykel 1 var 5 timmar (intervall: 1-73 timmar), dag 8 i cykel 1 var tiden 28 timmar (intervall: 5-81 timmar), dag 15 i cykel 1 var tiden 25 timmar (intervall: 0,1-391 timmar), dag 1 i cykel 2 var tiden 46 timmar (intervall: 12-82 timmar). CRS gick tillbaka hos alla patienter och varaktigheten för CSR var i median 3 dagar (intervall 1-29 dagar).

Hos de 86 patienter som fick CRS var de vanligaste tecknen och symtomen på CRS pyrexia (98 %), frossa (36 %), hypotoni (35 %), takykardi (24 %), hypoxi (22 %) och huvudvärk (16 %).

Tocilizumab och/eller kortikosteroider användes för att hantera en CRS-händelse hos 16 % av patienterna: 6 % fick enbart tocilizumab, 6 % fick enbart kortikosteroider och 4 % fick både tocilizumab och kortikosteroider. Av de 10 % av patienterna som fick tocilizumab (med eller utan en kortikosteroid) fick 86 % endast en dos tocilizumab och ingen fick mer än två doser tocilizumab per CSR-händelse. Av de patienter som fick CRS grad 2 behandlades 48 % symtomatiskt utan kortikosteroider eller tocilizumab, 18 % fick enbart tocilizumab, 21 % fick enbart kortikosteroider och 12 % fick både kortikosteroider och tocilizumab. Patienter med CRS av grad 3 eller grad 4 fick tocilizumab, kortikosteroider, vasopressorer och/eller syrgas. Tre procent av patienterna fick hypotoni

och/eller hypoxi utan feber efter administrering av Lunsumio; 2 % fick tocilizumab och/eller kortikosteroider utan att de hade feber.

21 % av patienterna lades in på sjukhus på grund av CRS. Mediantiden på sjukhus var 5 dagar (intervall 0-30 dagar).

### *Neutropeni*

Neutropeni av någon grad drabbade 28 % av patienterna, inklusive 24 % av grad 3-4. Mediantid till debut av den första händelsen med neutropeni/minskat antal neutrofiler var 48 dagar (intervall: 1-280 dagar), med en varaktighet på i median 8 dagar (intervall: 1-314 dagar). Av de 60 patienter som hade neutropeni/minskat antal neutrofiler behandlades 68 % med G-CSF för denna biverkning.

### *Allvarliga infektioner*

Allvarliga infektioner av någon grad drabbade 17 % av patienterna. 1,8 % av patienterna fick allvarliga infektioner samtidigt med neutropeni grad 3-4. Mediantiden till debut av den första allvarliga infektionen var 50 dagar (intervall: 1-561 dagar), och varaktigheten var i median 12 dagar (intervall: 2-174 dagar). Grad 5-händelser inträffade hos 0,9 % av patienterna, inkluderande pneumoni och sepsis.

### *Immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom*

Immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS) förekom hos 2,1% (20/949) av patienterna, 19 patienter hade händelser av grad 1-2 och 1 patient hade händelse av grad 3. Majoriteten av händelserna uppkom under den första behandlingscykeln. I majoriteten av fallen gick händelsen tillbaka. Mediantiden till debut från den initiala dosen var 17 dagar (intervall: 1 till 48 dagar). Mediandurationen var 3 dagar (intervall: 1-20 dagar).

### *Tumörexacerbation/"Tumour flare reaction" (TFR)*

TFR (inklusive pleurautgjutning och tumörinflammation) förekom hos 4 % av patienterna, och inkluderade 1,8 % av grad 2 och 2,3 % av grad 3. Mediantiden till debut var 13 dagar (intervall 5-84 dagar), och varaktigheten var i median 10 dagar (intervall 1-77 dagar).

### *Tumörlyssyndrom (TLS)*

TLS uppstod hos 0,9 % av patienterna, samtidigt med CRS. En patient med follikulärt lymfom var i leukemisk fas och drabbades av TLS av grad 4. TLS debuterade dag 2 och 24 och gick tillbaka inom 4 respektive 6 dagar.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Vid överdosering ska patienterna övervakas noga avseende tecken och symtom på biverkningar, och lämplig symtomatisk behandling ska sättas in.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel; övriga antineoplastiska medel; monoklonala antikroppar. ATC-kod: L01FX25

#### Verkningsmekanism

Mosunetuzumab är en anti-CD20/CD3 bispecifik antikropp som målsöker CD20-uttryckande B-celler. Det är en agonist beroende av vissa förutsättningar; den inducerar B-cellsdöd endast vid samtidig bindning till CD20 på B-celler och till CD3 på T-celler. Denna dubbelarmade bindning av mosunetuzumab resulterar i en tvärbindning mellan en mål-B-cell och en cytotoxisk T-cell som bildar en immunologisk synaps, vilket leder till aktivering av T-cellen. Den därefter riktade frisättningen av perforin och granzym från T-cellsaktiveringen, via den immunologiska synapsen, inducerar B-cellslys med påföljande celldöd.

Lunsumio har orsakat B-cellsutarmning (definierat som antal CD19 B-celler  $< 0,07 \times 10^9/l$ ) och hypogammaglobulinemi (definierat som IgG-nivåer på  $< 500 \text{ mg/dl}$ ).

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### Recidiverande eller refraktärt non-Hodgkins B-cellslymfom

En öppen multicenterstudie med flera kohorter (GO29781) har utförts för att utvärdera Lunsumio hos patienter med recidiverande eller refraktärt non-Hodgkins B-cellslymfom, för vilka det inte fanns någon tillgänglig behandling som förväntades öka överlevnaden. I kohorten med follikulärt lymfom (FL) (n = 90) skulle patienter med recidiverande eller refraktärt FL (grad 1-3A) ha fått minst två tidigare systemiska behandlingar, inkluderande en monoklonal CD20-antikropp och ett alkyliserande medel. Patienter med FL grad 3b och patienter med transformerat FL vid studiestart kunde inte delta. Patienter med transformerat FL i anamnesen, men med FL grad 1-3A vid studiestart, inkluderades i FL-kohorten.

Studien uteslöt patienter med Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funktionsstatus  $\geq 2$ , signifikant kardiovaskulär sjukdom (t.ex. hjärtsjukdom klass III eller IV enligt New York Heart Association, hjärtinfarkt under de senaste 6 månaderna, instabil arytmi, eller instabil angina), signifikant aktiv lungsjukdom, nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [KrCl]  $< 60 \text{ ml/min}$  med förhöjt serumkreatinin), aktiv autoimmun sjukdom som krävde immunsupprimerande behandling, aktiva infektioner (d.v.s. kronisk aktiv EBV, akut eller kronisk hepatit C, hepatit B, hiv), progressiv multifokal leukoencefalopati, pågående eller anamnes på CNS-lymfom eller CNS-sjukdom, anamnes på makrofagaktiveringssyndrom/hemofagocyterande lymfocytos, tidigare allogena stamcellstransplantation eller tidigare organtransplantation.

Patienterna fick Lunsumio intravenöst i en 21-dagarscykel enligt följande:

- Cykel 1 dag 1 – 1 mg
- Cykel 1 dag 8 – 2 mg
- Cykel 1 dag 15 – 60 mg
- Cykel 2 dag 1 – 60 mg
- Cykel 3 och därefter, dag 1 – 30 mg

Medianantalet cykler var 8; 59 % fick 8 cykler och 18% fick 9 till 17 cykler.

Medianåldern var 60 år (intervall 29-90 år) varav 31 % var  $> 65$  år och 7,8% var  $\geq 75$  år. Sextioen procent var män, 82 % var vita, 9 % var asiater, 4 % var svarta, 100 % hade funktionsstatus 0 eller 1 enligt ECOG och 34 % av patienterna hade bulkig sjukdom (minst en lesion som var  $> 6 \text{ cm}$ ). Medianantalet för tidigare behandlingar var 3 (intervall: 2-10), och 38 % hade fått 2 tidigare

behandlingar, 31 % hade fått 3 tidigare behandlingar och 31 % hade fått fler än 3 tidigare behandlingar.

Alla patienter hade tidigare behandlats med CD20-antikroppar och alkylterande medel, 21 % hade genomgått autolog stamcellstransplantation, 19 % hade fått PI3K-hämmare, 9 % hade fått rituximab plus lenalidomid, och 3 % hade fått CAR-T-behandling. 79 % av patienterna var refraktära mot tidigare behandling med monoklonala CD20-antikroppar och 53 % var refraktära mot både monoklonala CD20-antikroppar och alkylterande medel. 69 % av patienterna var refraktära mot sin senaste behandling och hos 52 % hade sjukdomen progredierat inom 24 månader efter den första systemiska behandlingen.

Primärt effektmått var komplett respons (CR) bedömt av en oberoende granskningsnämnd (IRF) enligt standardkriterier för NHL (Cheson 2007). Effektergebnaten sammanfattas i tabell 6.

**Tabell 6 Sammanfattning av effekten hos patienter med recidiverat/refraktärt FL**

Effektparameter	Lunsumio N = 90
Medianobservationstid 18,3 månader (intervall 2-27 månader)	
<b>Komplett respons (CR), n (%)</b> , (95 % KI)	54 (60,0) (49,1; 70,2)
<b>Objektiv responsfrekvens (ORR) n (%)</b> (95 % KI)	72 (80,0) (70,3; 87,7)
Partiell respons (PR) n (%) (95 % KI)	18 (20,0) (12,3; 29,8)
<b>Responsduration (DOR)<sup>1</sup></b>	
Patienter med händelse, n (%)	29 (40,3)
Median, månader (95 % KI)	22,8 (9,7; NR)
Andel utan händelse enligt K-M	
12 månader (95 % KI)	61,8 (50,0; 73,7)
18 månader (95 % KI)	56,9 (44,1; 69,6)
<b>Duration av komplett respons (DOCR)<sup>2</sup></b>	
Patienter med händelse, n (%)	16 (29,6)
Median, månader (95 % KI)	NR (14,6; NR)
Andel utan händelse enligt K-M	
12 månader (95 % KI)	71,4 (57,9; 84,9)
18 månader (95 % KI)	63,7 (48,0; 79,4)

KI = konfidensintervall; K-M = Kaplan-Meier; NR = ej uppnått

Kliniskt brytdatum: 27 augusti 2021

Hypotestestning utfördes avseende det primära effektmåttet av IRF-bedömd CR-frekvens.

<sup>1</sup> DOR definieras som tid från första dokumenterade PR eller CR tills patienten drabbas av en händelse (dokumenterad sjukdomsprogression eller död oavsett orsak, vilket som inträffar först).

<sup>2</sup> DOCR definieras som tid från första dokumenterade CR tills patienten drabbas av en händelse (dokumenterad sjukdomsprogression eller död oavsett orsak, vilket som inträffar först).

Median uppföljningstid för DOR var 14,9 månader. Ytterligare explorativa effektmått inkluderade mediantid till första respons (1,4 månader, intervall: 1,1 – 8,9) och mediantid till första kompletta respons (3,0 månader, intervall: 1,1- 18,9).

### Immunogenitet

Immunogeniteten hos mosunetuzumab utvärderades med enzymkopplad immunadsorberande analys (ELISA). Av 418 patienter som var utvärderingsbara avseende läkemedelsantikroppar (ADA) och som enbart fick i.v. Lunsumio i studien GO27981, testades inga positivt för antikroppar mot mosunetuzumab. Baserat på tillgänglig information kunde den kliniska relevansen av antikroppar mot mosunetuzumab inte bedömas.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag för kravet att skicka in studieresultat för Lunsumio för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av mogna B-cellsneoplasier (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

### Villkorat godkännande

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Exponeringen för mosunetuzumab ökade i stort sett dosproportionellt över det studerade dosintervall, från 0,05 till 60 mg. Populationsfarmakokinetiken efter intravenös administrering av Lunsumio beskrevs genom en 2-kompartiment-modell med tidsberoende clearance (Cl), med parametrar som visade på en nedgång till en steady state-platå ( $Cl_{ss}$ ) från ett baslinjevärde ( $Cl_{base}$ ) vid behandlingsstart enligt en övergångshalveringstid på 16,3 dagar. En måttlig till hög farmakokinetisk variabilitet observerades för mosunetuzumab, karaktäriserad av interindividuell variabilitet (IIV) och med variationskoefficienter (CV) i intervallet 18 till 86 % för de farmakokinetiska parametrarna: IIV beräknades för  $Cl_{base}$  (63 % CV), central distributionsvolym (31 % CV), perifer distributionsvolym (25 % CV),  $Cl_{ss}$  (18 % CV) och övergångshalveringstid (86 % CV).

Under de första två cyklerna (d.v.s. 42 dagar) med Lunsumiobehandling nås maximala serumkoncentrationer ( $C_{max}$ ) vid slutet av den intravenösa infusionen av Lunsumiodosen dag 1 i cykel 2, med en genomsnittlig maximal koncentration på 17,9 µg/ml och en procentuell variationskoefficient på 49,6 %. Den genomsnittliga totalexponeringen (AUC) för mosunetuzumab under två cykler (42 dagar) var 126 dag•µg/ml, med en procentuell variationskoefficient på 44,4 %.

### Absorption

Lunsumio administreras intravenöst.

### Distribution

Populationsestimat för central distributionsvolym av mosunetuzumab var 5,49 l vid intravenös infusion av Lunsumio. Eftersom mosunetuzumab är en antikropp utfördes inga studier av proteinbindningsgrad.



## Metabolism

Metabolismvägarna för mosunetuzumab har inte studerats. Liksom andra terapeutiska proteiner förväntas mosunetuzumab brytas ner till små peptider och aminosyror genom katabolism.

## Eliminering

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys var beräknad genomsnittlig clearance vid steady state ( $Cl_{ss}$ ) 1,08 l/dag och clearance vid baslinjen ( $Cl_{base}$ ) 0,584 l/dag. Beräknad terminal halveringstid var 16,1 dagar vid steady state baserat på populationsfarmakokinetisk modellering. Resultaten i studie GO29781 visar att serumkoncentrationen av mosunetuzumab når  $C_{max}$  i slutet av den intravenösa infusionen och minskar bi-exponentiellt.

## Särskilda populationer

### *Äldre*

Ålder hade ingen effekt på mosunetuzumabs farmakokinetik baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av patienter i åldern 19-96 år ( $n = 439$ ). Inga kliniskt betydelsefulla skillnader observerades i farmakokinetiken för mosunetuzumab för patienter i denna åldersgrupp.

### *Kroppsvikt*

Liksom för andra terapeutiska proteiner hade kroppsvikten ett positivt samband för beräknad clearance och distributionsvolym för mosunetuzumab. Baserat på en analys av exponering/respons och gränsvärden för klinisk exponering, med hänsyn till exponeringen hos patienter vars vikt var antingen "låg" (<50 kg) eller "hög" ( $\geq 112$  kg), krävs ingen dosjustering p.g.a. patientens kroppsvikt.

### *Kön*

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys är clearance av mosunetuzumab vid steady state något lägre hos kvinnor (cirka 13 %) än hos män. Baserat på en exponering/respons-analys krävs ingen dosjustering på grund av kön.

### *Etnisk bakgrund*

Etnisk bakgrund (asiatisk resp. icke-asiatisk) var inte en kovariat som påverkade farmakokinetiken för mosunetuzumab.

### *Nedsatt njurfunktion*

Inga dedikerade studier har utförts för att avgöra hur effekten av nedsatt njurfunktion påverkar mosunetuzumabs farmakokinetik. Renal eliminering av intakt mosunetuzumab, en monoklonal IgG-antikropp, förväntas vara låg och av liten betydelse.

Den populationsfarmakokinetiska analysen av mosunetuzumab visade att kreatininclearance ( $KrCl$ ) inte påverkar mosunetuzumabs farmakokinetik. Farmakokinetiken för mosunetuzumab hos patienter med lätt ( $KrCl$  60-89 ml/min,  $n = 178$ ) eller måttlig ( $KrCl$  30-59 ml/min,  $n = 53$ ) njurfunktionsnedsättning var likartad den hos patienter med normal njurfunktion ( $KrCl \geq 90$  ml/min,  $n = 200$ ). Farmakokinetiska data för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion ( $KrCl$  15-29 ml/min) är begränsade ( $n = 1$ ) varför ingen dosrekommendation kan ges. Lunsumio har inte studerats hos patienter med terminal njursjukdom och/eller patienter som står på dialys.

### *Nedsatt leverfunktion*

Inga specifika studier har utförts för att avgöra hur effekten av nedsatt leverfunktion påverkar mosunetuzumabs farmakokinetik. IgG elimineras främst via intracellulär katabolism och nedsatt leverfunktion förväntas inte påverka clearance av mosunetuzumab.

Den populationsfarmakokinetiska analysen av mosunetuzumab visade att leverfunktionsnedsättning inte påverkar mosunetuzumabs farmakokinetik. Farmakokinetiken för mosunetuzumab hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > ULN till  $1,5 \times$  ULN eller ASAT > ULN,  $n = 53$ ) var i

stort densamma som hos patienter med normal leverfunktion (n = 384). Antalet patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning var begränsat (totalt bilirubin > 1,5-3 x ULN, ASAT oavsett värde, n = 2). Inga patienter med kraftig leverfunktionsnedsättning har studerats.

### *Pediatrik population*

Inga studier har utförts för att undersöka mosunetuzumabs farmakokinetik i den pediatrika populationen (< 18 år).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### Systemisk toxicitet

Viktiga prekliniska fynd i toxicitetsstudier av engångsdoser och upprepad dosering av mosunetuzumab i upp till 26 veckor var övergående CRS efter dosering, främst i samband med den första dosen, vaskulära/perivaskulära inflammatoriska cellinfiltrat, främst i CNS och mera sällan i andra organ och sannolikt sekundärt till cytokinfrisättning och immuncellsaktivering, samt ökad mottaglighet för infektioner efter långtidsbehandling på grund av långvarig B-cellsutarmning.

Alla dessa fynd bedömdes som läkemedelsrelaterade och reversibla. I alla studier sammantagna sågs ett enda fall med kramper hos ett djur vid C<sub>max</sub> och AUC-exponeringar (genomsnittsvärde för 7 dagar) som var 3,3 respektive 1,8 gånger högre än motsvarande värden hos patienter som fick Lunsumio i rekommenderad dos och enligt behandlingsschema i studie GO29781.

### Nedsatt fertilitet

En undersökning av han- och hondjurens fortplantningsorgan ingick i en 26 veckor lång studie av kronisk toxicitet hos könsmogna cynomolgusapor som fick intravenösa infusioner. Mosunetuzumab hade ingen effekt på vare sig han- eller hondjurens fortplantningsorgan vid exponeringar (AUC) som motsvarade exponeringen hos patienter som fick den rekommenderade dosen.

### Reproduktionstoxicitet

Inga studier av utvecklingstoxicitet hos djur har utförts med mosunetuzumab. Baserat på låg passage av antikroppar genom placent under den första trimestern, verkningsmekanismen och tillgängliga data för mosunetuzumab, samt data om CD20-antikroppsklassen, är risken för teratogenicitet låg. Studier av mosunetuzumab som utförts på ej dräktiga djur har visat att en längre tids B-cellsutarmning kan leda till ökad risk för opportunistiska infektioner och därmed spontanabort. Även övergående CRS i samband med administrering av Lunsumio kan vara skadligt för en graviditet.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

L-histidin  
L-metionin  
Ättiksyra (pH-justering)  
Sackaros  
Polysorbat 20 (E 432)  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

- Blanda inte Lunsumio med andra läkemedel och administrera inte Lunsumio via samma infusions slang som andra läkemedel.

- Använd inte andra spädningsvätskor än natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion eller natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) lösning för injektion för att späda Lunsumio, eftersom sådan användning inte har testats.
- Inga inkompatibiliteter har observerats mellan Lunsumio och intravenösa infusionspåsar där material som polyvinylklorid (PVC) eller polyolefiner (PO) som polyeten (PE) och polypropen (PP) kommer i kontakt med läkemedlet. Inga inkompatibiliteter har heller observerats med infusionsset eller infusionshjälpmedel där material som PVC, PE, polyuretan (PUR), polybutadien (PBD), silikon, akrylnitril-butadien-styren (ABS), polykarbonat (PC), polyeteruretan (PEU), fluorerat etylpropen (FEP) eller polytetrafluoreten (PTFE) kommer i kontakt med läkemedlet, eller där filtret i droppkammaren består av polyamid (PA).
- Använd inte in-line-filter.

### 6.3 Hållbarhet

#### Oöppnad injektionsflaska

3 år

#### Utspädd lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter öppnandet har påvisats i 24 timmar vid 2 °C-8 °C och 24 timmar vid 9 °C-30 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och -förhållanden efter öppnandet, vilka i normala fall inte ska vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

#### 1 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

Injektionsflaska av typ I-glas med propp av butylgummi och aluminiumförsegling med mörkgrått snäpplock av plast, innehållande 1 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Förpackning om en injektionsflaska.

#### 30 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

Injektionsflaska av typ I-glas med propp av butylgummi och aluminiumförsegling med ljusblått snäpplock av plast, innehållande 30 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Förpackning om en injektionsflaska.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

#### Allmänna försiktighetsåtgärder

Lunsumio innehåller inga konserveringsmedel och är endast avsett för engångsbruk. Korrekt aseptisk teknik ska användas vid all hantering av detta läkemedel. Får ej skakas.

### Spädningsanvisningar

Före administrering måste Lunsumio spädas i en infusionspåse av PVC eller polyolefin (PO), såsom polyeten (PE) och polypropen, innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion eller natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) lösning för injektion. Spädningen ska utföras av sjukvårdspersonal med användning av aseptisk teknik.

Använd steril nål och spruta för att bereda Lunsumio. Kassera allt överblivet läkemedel.

En separat infusions slang ska användas för den intravenösa administreringen.

**In-line-filter ska inte användas vid administrering av Lunsumio.**

Droppkammarfilter kan användas vid administrering av Lunsumio.

### Beredning inför infusion

1. Dra upp från infusionspåsen och kassera en volym av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion eller natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) lösning för injektion som motsvarar den volym Lunsumio som ska användas till patientens dos, se tabell 7 nedan.
2. Dra upp den volym av Lunsumio som behövs från injektionsflaskan. Använd steril spruta och späd läkemedlet i infusionspåsen. Kassera allt överblivet läkemedel i injektionsflaskan.

**Tabell 7: Spädning av Lunsumio**

Behandlingsdag		Dos av Lunsumio	Volym av Lunsumio i natriumklorid (9 mg/ml) (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) lösning för injektion	Infusionspåsens storlek
Cykel 1	Dag 1	1 mg	1 ml	50 ml eller 100 ml
	Dag 8	2 mg	2 ml	50 ml eller 100 ml
	Dag 15	60 mg	60 ml	100 ml eller 250 ml
Cykel 2	Dag 1	60 mg	60 ml	100 ml eller 250 ml
Cykel 3 och därefter	Dag 1	30 mg	30 ml	100 ml eller 250 ml

3. Blanda försiktigt infusionen genom att långsamt vända på infusionspåsen. Skaka inte påsen.
4. Inspektera infusionspåsen och kassera den om det finns synliga partiklar.
5. Dra av etiketten från produktbladet och sätt fast den på infusionspåsen.

Förvaringsanvisningar för infusionspåsar finns i avsnitt 6.3.

### Kassering

Utsläpp av läkemedel i miljön ska minimeras. Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall.

Följande instruktioner ska följas strikt vad gäller användning och kassering av sprutor och andra vassa föremål:

- Återanvänd aldrig nålar eller sprutor.
- Kasta använda nålar och sprutor i en behållare för vasst avfall (punktionssäker engångsbehållare).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 3 juni 2022

Datum för den senaste förnyelsen: 19 april 2024

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i artikel 9 i förordning (EG) nr 507/2006, och i enlighet med denna ska Innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel var sjätte månad.

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i varje medlemsstat där Lunsumio marknadsförs se till att alla patienter/vårdare som förväntas använda Lunsumio har tillgång till/förses med ett patientkort med information och förklaringar om riskerna för cytokinfrisättningssyndrom (CRS) och immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS). Patientkortet innehåller också en varning riktad till sjukvårdspersonal som behandlar patienten att patienten får Lunsumio.

**Patientkortet** ska innehålla följande nyckelbudskap:

- En beskrivning av huvudsakliga tecken och symtom på CRS
- En beskrivning av huvudsakliga tecken och symtom på ICANS
- En beskrivning när patienten omedelbart ska söka medicinsk hjälp från sjukvårdspersonal eller akutvård om tecken eller symtom på CRS eller ICANS uppstår
- Kontaktinformation till förskrivande läkare

## **E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Då detta är ett ”villkorat godkännande för försäljning” enligt artikel 14-a i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

<b>Beskrivning</b>	<b>Förfalldatum</b>
För att tillhandahålla ytterligare stöd för effekt och säkerhet för mosunetuzumab vid follikulärt lymfom, ska innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahålla resultaten från studie GO42909. Det är en öppen, randomiserad, multicenter-studie som utvärderar mosunetuzumab i kombination med lenalidomid jämfört med rituximab i kombination med lenalidomid hos patienter med follikulärt lymfom efter minst en linje med systemisk behandling.	Q1 2026



**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Lunsumio 1 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning  
mosunetuzumab

#### 2. DEKLARATION AV AKTIVSUBSTANS

Varje injektionsflaska innehåller 1 mg mosunetuzumab i koncentrationen 1 mg/ml.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: L-histidin, L-metionin, ättiksyra, sackaros, polysorbat 20, vatten för injektionsvätskor.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning  
1 mg/1 ml  
1 injektionsflaska

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk  
Läs bipacksedeln före användning  
För intravenös användning efter spädning

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Injektionsflaskan får inte skakas  
Använd inte in-line-filter

På insidan av ytterkartongen



Använd inte in-line-filter  
Dra av etiketten från bipacksedeln och sätt fast den på infusionspåsen.

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp  
Får ej frysas  
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/22/1649/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**2 ml INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Lunsumio 1 mg sterilt koncentrat  
mosunetuzumab  
i.v. efter spädning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

1 mg/1 ml

**6. ÖVRIGT**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Lunsumio 30 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning  
mosunetuzumab

#### 2. DEKLARATION AV AKTIVSUBSTANS

Varje injektionsflaska innehåller 30 mg mosunetuzumab i koncentrationen 1 mg/ml.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: L-histidin, L-metionin, ättiksyra, sackaros, polysorbat 20, vatten för injektionsvätskor.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning  
30 mg/30 ml  
1 injektionsflaska

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk  
Läs bipacksedeln före användning  
För intravenös användning efter spädning

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Injektionsflaskan får inte skakas  
Använd inte in-line-filter

På insidan av ytterkartongen



Använd inte in-line-filter  
Dra av etiketten från bipacksedeln och sätt fast den på infusionspåsen

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp  
Får ej frysas  
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/22/1649/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen



**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**50 ml INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Lunsumio 30 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning  
mosunetuzumab  
För intravenös användning efter spädning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

30 mg/30 ml

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **Lunsumio 1 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning Lunsumio 30 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning mosunetuzumab**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Lunsumio är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Lunsumio
3. Hur du får Lunsumio
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Lunsumio ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Lunsumio är och vad det används för**

Lunsumio innehåller den aktiva substansen mosunetuzumab, som är en typ av antikropp.

Lunsumio är ett cancerläkemedel som används för att behandla vuxna med en form av blodcancer som heter follikulärt lymfom (FL).

Vid FL blir en typ av vita blodkroppar, som kallas "B-celler", elakartade cancerceller. De onormala B-cellerna fungerar inte längre som de ska, och de förökar sig väldigt snabbt. De normala B-cellerna i benmärg och lymfknutor, som hjälper till att skydda dig från infektioner, trängs på så sätt bort.

Lunsumio ges till patienter som har provat minst två tidigare behandlingar mot FL, där cancerntingen inte har svarat på behandlingen eller har kommit tillbaka igen efter avslutad behandling.

#### **Hur Lunsumio verkar**

Den aktiva substansen i Lunsumio, mosunetuzumab, är en monoklonal antikropp, en typ av protein som fäster på särskilda mål i kroppen. I detta fall fäster mosunetuzumab på målsubstanser som finns på B-celler, även på de elakartade B-cellerna, och på ett annat mål som finns på "T-celler" som är en annan typ av vita blodkroppar. T-celler är en annan del av kroppens försvar, och de kan förstöra invaderande celler. Genom att binda till de båda cellerna samtidigt, som en brygga, gör Lunsumio så att T-cellerna kan förstöra de elakartade B-cellerna. Detta hjälper till att kontrollera FL och förhindra att cancer sprider sig.

## 2. Vad du behöver veta innan du använder Lunsumio

### Du ska inte få Lunsumio

- om du är allergisk mot mosunetuzumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om du är osäker, tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Lunsumio.

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Lunsumio om något av följande gäller dig (eller om du är osäker):

- du har någon gång haft problem med hjärtat, lungorna eller njurarna
- du har en pågående infektion, eller du har tidigare haft en infektion som varade länge eller fortsätter komma tillbaka
- du planerar att vaccinera dig, eller du vet att du kan behöva vaccineras i en nära framtid.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkaren eller sjuksköterskan innan du får detta läkemedel.

Tala omedelbart om för läkaren om du får symtom på någon biverkning som räknas upp nedan. Du kan behöva ytterligare medicinsk behandling. Symtomen på varje biverkan beskrivs i avsnitt 4.

- **Cytokinfrisättningsyndrom (CRS)** – ett tillstånd som kan uppstå med läkemedel som stimulerar T-celler.
  - Före varje infusion får du eventuellt läkemedel som bidrar till att minska biverkningarna av cytokinfrisättningsyndrom.
  - Hemofagocyterande lymfocytos är ett tillstånd där immunsystemet producerar för många infektionsbekämpande celler som kallas histiocyter och lymfocyter. Tecken och symtom på detta kan överlappa CRS och din läkare kommer därför att undersöka detta tillstånd om ditt CRS inte svarar på behandlingen eller varar längre än förväntat.
- **Immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS)** – ett tillstånd som förknippas med påverkan på nervsystemet. Symtomen inkluderar förvirring, problem med minnet, språket eller omdömet, desorientering och förvirring som ofta åtföljs av hallucinationer (att se, höra eller känna saker som inte finns där) och att inte kunna koncentrera sig.
- **Tumörlyssyndrom** – en del personer får onormala mängder av vissa salter i blodet – detta orsakas av den snabba nedbrytningen av cancerceller under behandlingen.
  - Läkaren eller sjuksköterskan tar blodprover för att kontrollera detta. Före varje infusion ska du vara välhydrerad (ha tillräckligt mycket vätska i kroppen) och eventuellt får du läkemedel som kan minska höga nivåer av urinsyra. Dessa åtgärder kan bidra till att minska risken för tumörlyssyndrom.
- **Uppblossande/förvärrad tumör** – då din cancer bekämpas kan den reagera och det kan verka som om din cancer försämras – detta kallas för en uppblossande tumör eller ”Tumour flare reaction”.
- **Infektioner** – du kan få tecken på infektion som kan variera beroende på var i kroppen infektionen är.

### Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte användas till barn eller ungdomar under 18 år. Det saknas information om användning i denna åldersgrupp.

## **Andra läkemedel och Lunsumio**

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel och växtbaserade läkemedel.

## **Graviditet och amning**

Det är viktigt att du före och under behandlingen talar om för läkaren om du är gravid, tror att du kan vara gravid, eller planerar att skaffa barn. Lunsumio kan påverka fostret.

- Använd inte Lunsumio under graviditet, såvida du inte diskuterat detta med din läkare och ni har kommit fram till att nyttan med behandlingen överväger eventuella risker för det ofödda barnet.

## **Preventivmedel**

Kvinnor som kan bli gravida måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i 3 månader efter den sista dosen Lunsumio.

- Tala med läkaren eller sjuksköterskan om lämpliga preventivmetoder.

## **Amning**

Du får inte amma under och i minst 3 månader efter din sista behandling. Det är okänt om Lunsumio går över i bröstmjölken och därmed kan påverka barnet.

## **Körförmåga och användning av maskiner**

Lunsumio har stor effekt på förmågan att framföra fordon, cykla eller använda verktyg och maskiner. På grund av de möjliga symtomen av ICANS ska du vara försiktig när du kör bil, cyklar eller använder tunga eller potentiellt farliga maskiner. Om du för närvarande har sådana symtom, undvik dessa aktiviteter och kontakta din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal. Se avsnitt 4 för mer information om biverkningar.

## **3. Hur du får Lunsumio**

Lunsumio ges under överinseende av läkare med erfarenhet av denna typ av behandling. Följ behandlingsschemat enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

### **Hur du får Lunsumio**

Läkemedlet ges som dropp (infusion) i en ven.

- Det ges under 4 timmar i den första cykeln. Varje cykel är 21 dagar och i den första cykeln kommer du att få en fyratimmarsinfusion dag 1, dag 8 och dag 15.
- Om biverkningarna inte är för svåra, kan dosen ges under 2 timmar i de följande cyklerna.

### **Läkemedel som ges före Lunsumio-behandlingen**

Eventuellt får du andra läkemedel 30 till 60 minuter innan du får Lunsumio. Detta får du för att förhindra infusionsrelaterade reaktioner och feber. Sådana läkemedel kan vara:

- kortikosteroider som dexametason eller metylprednisolon
- paracetamol
- ett antihistamin, t.ex. difenhydramin.

## Hur mycket Lunsumio får du?

Lunsumio ges normalt i cykler om 21 dagar. Den rekommenderade behandlingstiden är minst 8 behandlingscykler, men beroende på biverkningar och hur sjukdomen svarar på behandlingen kan upp till 17 cykler ges.

I cykel 1 – får du 3 doser Lunsumio under 21 dagar:

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

I cykel 2 – får du bara en dos:

- Dag 1: 60 mg

I cykel 3 till 17 får du bara en dos:

- Dag 1: 30 mg

## Om du har missat en dos Lunsumio

Om du missar ett besök måste du boka ett nytt direkt. För att behandlingen ska få full effekt är det mycket viktigt att du inte missar en dos.

## Om du slutar att få Lunsumio

Avbryt inte behandlingen med Lunsumio utan att först ha talat med din läkare. Om du avbryter behandlingen kan din sjukdom försämrans.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska

## 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

### Allvarliga biverkningar

Tala omedelbart om för läkaren om du får några symtom på följande allvarliga biverkningar. Du kan få bara ett eller några av dessa symtom.

### Cytokinfrisättningsyndrom

Möjliga symtom:

- feber (38 °C eller mer)
- frossa eller frossbrytningar
- kall eller blek och klibbig hud
- svårt att andas
- yrsel eller svimningskänslor
- snabba eller oregelbundna hjärtslag
- förvirring
- trötthet eller svaghet
- svimning
- dimsyn
- huvudvärk.

## **Hemofagocyterande lymfocytos**

Möjliga symtom:

- feber
- förstörd lever och/eller mjälte
- hudutslag
- lymfkörtelförstoring
- lätt att få blåmärken
- njurpåverkan
- andningsproblem
- hjärtproblem

## **Tumörlyssyndrom**

Möjliga symtom:

- feber
- frossa
- illamående eller kräkningar
- förvirring
- andnöd
- krampanfall
- oregelbundna hjärtslag
- mörk eller grumlig urin
- onormal trötthet
- muskel- eller ledvärk.

Symtom som kan ses i blodprover:

- ökning av kalium, fosfat eller urinsyra – vilket kan orsaka njurproblem (del av tumörlyssyndromet).

## **Uppblossande tumör ("Tumour flare reaction")**

Möjliga symtom:

- ömma och svullna lymfkörtlar
- bröstsmärta
- hosta eller andningssvårigheter
- smärta vid tumörens plats.

## **Infektioner**

Möjliga symtom:

- feber
- hosta
- bröstsmärta
- trötthet
- andfåddhet
- smärtsamt hudutslag
- halsont
- sveda vid urinering
- svaghet och allmän sjukdomskänsla.



## **Immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS)**

Symtomen kan uppkomma dagar eller veckor efter att du fått infusionen och kan till en början vara vaga. Symtomen kan inkludera:

- förvirring/desorientering
- trötthet
- förändrat mentalt tillstånd
- sänkt mentalt tillstånd
- försämrat minne

Om du får något av dessa symtom efter behandling med Lunsumio, ska du omedelbart tala om det för läkaren. Du kan behöva medicinsk behandling.

## **Andra biverkningar**

**Mycket vanliga:** kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- hudutslag
- kliande hud
- torr hud
- diarré
- huvudvärk
- feber
- frossa
- cytokinfrisättningsyndrom

Påvisat i blodprover:

- låga nivåer av vissa vita blodkroppar (neutropeni)
- låga nivåer av röda blodkroppar, vilket kan orsaka trötthet och andfåddhet
- låga nivåer av blodplättar, vilket kan göra att du lättare får blåmärken eller blödningar (trombocytopeni)
- låga nivåer av fosfat, kalium eller magnesium
- höga nivåer av alaninaminotransferas i blodet.

**Vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- infektion i lungorna
- infektion i övre luftvägarna (infektion i näsan, halsen och bihålorna)
- urinvägsinfektion
- feber på grund av låg nivå av neutrofiler (en typ av vita blodkroppar)
- uppblossande tumör ("Tumour flare reaction")
- en allvarlig immunreaktion som påverkar nervsystemet (immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom)

Påvisat i blodprover:

- ökade nivåer av leverenzymerna vilket kan vara ett tecken på problem med levern.

**Mindre vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer

- Snabb nedbrytning av tumörceller som leder till kemiska förändringar i blodet och organskador, t.ex. på njurar, hjärta och lever (tumörlyssyndrom).
- Ett tillstånd där immunsystemet producerar för många infektionsbekämpande celler som kallas histiocyter och lymfocyter (hemofagocyterande lymfocytos).

## Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

### 5. Hur Lunsumio ska förvaras

Lunsumio förvaras av hälso- och sjukvårdspersonal på sjukhuset eller kliniken. De ser till att läkemedlet förvaras enligt följande anvisningar:

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter Utg.dat. respektive EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).
- Får ej frysas.
- Den utspädda lösningen ska inte förvaras i mer än 24 timmar vid 2 °C-8 °C och 24 timmar i rumstemperatur (9 °C-30 °C).
- Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Hälso- och sjukvårdspersonalen kommer att kassera allt läkemedel som inte behövs på lämpligt sätt. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

### 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är mosunetuzumab.
- Lunsumio 1 mg: Varje injektionsflaska innehåller 1 milligram (mg) mosunetuzumab i 1 ml med koncentrationen 1 mg/ml.
- Lunsumio 30 mg: Varje injektionsflaska innehåller 30 milligram (mg) mosunetuzumab i 30 ml med koncentrationen 1 mg/ml.
- Övriga innehållsämnen är: L-histidin, L-metionin, ättiksyra, sackaros, polysorbit 20 (E432), vatten för injektionsvätskor.

#### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Lunsumio är ett koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat). Det är en klar och färglös vätska som tillhandahålls i en injektionsflaska av glas.

Varje förpackning med Lunsumio innehåller en injektionsflaska.

#### Innehavare av godkännande för försäljning

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

## **Tillverkare**

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 474 5444

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### **Malta**

Irreferi għall-Irlanda

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

### **Frankrike**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

### **Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Irland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu/>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Procedurer för korrekt hantering och kassering av cancerläkemedel ska följas.

### Spädningsanvisningar

1. Dra upp från infusionspåsen och kassera en volym av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion eller natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) lösning för injektion som motsvarar den volym Lunsumio som ska användas till patientens dos, se tabellen nedan.
2. Dra upp den volym av Lunsumio som behövs från injektionsflaskan. Använd steril spruta och späd läkemedlet i infusionspåsen. Kassera allt överblivet läkemedel i injektionsflaskan.

**Tabell 1: Spädning av Lunsumio**

Behandlingsdag		Dos av Lunsumio	Volym Lunsumio i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) lösning för injektion	Infusionspåsens storlek
Cykel 1	Dag 1	1 mg	1 ml	50 ml eller 100 ml
	Dag 8	2 mg	2 ml	50 ml eller 100 ml
	Dag 15	60 mg	60 ml	100 ml eller 250 ml
Cykel 2	Dag 1	60 mg	60 ml	100 ml eller 250 ml
Cykel 3 och därefter	Dag 1	30 mg	30 ml	100 ml eller 250 ml

3. Blanda försiktigt infusionen genom att långsamt vända på infusionspåsen. Skaka inte påsen.
4. Inspektera infusionspåsen och kassera den om det finns synliga partiklar.
5. Dra av etiketten från produktbladet och sätt fast den på infusionspåsen.

### Utspädd lösning

Produkten ska användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och -förhållanden efter öppnandet, vilka i normala fall inte ska vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Avtagbar etikett



Dra av denna etikett och sätt fast den på infusionspåsen

#### **BILAGA IV**

### **VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÅL TILL ÅNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÅNNANDET (GODKÅNNANDENA) FÖR FÖRSÅLJNING**

## **Vetenskapliga slutsatser**

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för mosunetuzumab är PRAC:s slutsatser följande:

Mot bakgrund av tillgängliga data från kliniska prövningar, nära tidsmässigt samband hos rapporterade fall, en positiv åter-exponering efter avslutad behandling och inledning av lämplig behandling och utifrån en trolig verkningsmekanism, anser PRAC-rapportören att ett orsakssamband mellan mosunetuzumab och immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom är åtminstone en rimlig möjlighet. PRAC-rapportören drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller mosunetuzumab ska ändras i enlighet med detta.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

### **Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för mosunetuzumab anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller mosunetuzumab är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ska ändras.