

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

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

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lunsumio 1 mg concentrato per soluzione per infusione

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

Lunsumio 30 mg concentrato per soluzione per infusione

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

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

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Liquido limpido, incolore, con pH di 5,8 e osmolalità di 240-333 mOsm/kg.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Lunsumio deve essere somministrato soltanto sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso di terapie oncologiche e in un ambiente con adeguata disponibilità di apparecchiature mediche di supporto per la gestione delle reazioni severe, come la sindrome da rilascio di citochine (*Cytokine Release Syndrome*, CRS) (vedere paragrafo 4.4).

#### Posologia

##### *Profilassi e premedicazione*

Lunsumio deve essere somministrato in pazienti ben idratati.

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

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

Pazienti che necessitano di premedicazione	Premedicazione	Somministrazione
Cicli 1 e 2: tutti i pazienti	Corticosteroidi endovenosi: 20 mg di desametasone o 80 mg di metilprednisolone	Completata almeno 1 ora prima dell'infusione di Lunsumio
Cicli 3 e successivi: pazienti che hanno manifestato CRS di qualsiasi grado con la somministrazione precedente	Antistaminico: 50-100 mg di difenidramina cloridrato o antistaminico equivalente orale o endovenoso	Almeno 30 minuti prima dell'infusione di Lunsumio
	Antipiretico: 500-1000 mg di paracetamolo	

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

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

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

#### Durata del trattamento

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

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

#### Dose ritardata o non somministrata

Se l'assunzione di una dose nel Ciclo 1 viene ritardata per > 7 giorni, prima di riprendere il programma di trattamento previsto è necessario ripetere la somministrazione della dose precedentemente tollerata.

Se tra il Ciclo 1 e il Ciclo 2 si verifica un'interruzione della dose comportante un intervallo libero da trattamento  $\geq 6$  settimane, Lunsumio deve essere somministrato alla dose di 1 mg il Giorno 1 e di 2 mg il Giorno 8; successivamente, il Giorno 15 deve essere ripreso il trattamento di 60 mg previsto per il Ciclo 2.

Se dal Ciclo 3 in poi, tra un ciclo qualsiasi e il successivo, si verifica un'interruzione della dose comportante un intervallo libero da trattamento  $\geq 6$  settimane, Lunsumio deve essere somministrato

alla dose di 1 mg il Giorno 1 e di 2 mg il Giorno 8; successivamente, il Giorno 15 deve essere ripreso il programma di trattamento previsto di 30 mg.

### Modifiche della dose

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

La CRS deve essere identificata in base alla manifestazione clinica (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere valutati e trattati per altre cause di febbre, ipossia e ipotensione, quali infezioni/sepsi. Le reazioni correlate all'infusione (*Infusion Related Reaction, IRR*) potrebbero risultare clinicamente indistinguibili dai sintomi della CRS. In caso di sospetta CRS o IRR, la gestione del paziente deve avvenire secondo le raccomandazioni riportate nella Tabella 3.

**Tabella 3 Classificazione per grado<sup>1</sup> e gestione della CRS**

Grado della CRS	Gestione della CRS <sup>2</sup>	Infusione successiva programmata di Lunsumio
<b>Grado 1</b> Febbre $\geq 38$ °C	Se la CRS si manifesta durante l'infusione: <ul style="list-style-type: none"> <li>l'infusione deve essere interrotta e i sintomi devono essere trattati;</li> <li>dopo la risoluzione dei sintomi l'infusione deve essere ripresa alla stessa velocità;</li> <li>se la ripresa del trattamento si associa alla ricomparsa dei sintomi, l'infusione in corso deve essere interrotta.</li> </ul> Se la CRS si manifesta dopo l'infusione: <ul style="list-style-type: none"> <li>i sintomi devono essere trattati.</li> </ul> Se la durata della CRS è >48 ore dopo trattamento sintomatico: <ul style="list-style-type: none"> <li>deve essere valutata la somministrazione di desametasone<sup>3</sup> e/o tocilizumab<sup>4,5</sup>.</li> </ul>	I sintomi devono essersi risolti per almeno 72 ore prima dell'infusione successiva.  Il paziente deve essere monitorato con maggiore frequenza.
<b>Grado 2</b> Febbre $\geq 38$ °C e/o ipotensione che non richiedono terapia con vasopressori e/o ipossia che richiede ossigenoterapia a bassi flussi <sup>6</sup> mediante cannula nasale o somministrazione di tipo <i>blow-by</i>	Se la CRS si manifesta durante l'infusione: <ul style="list-style-type: none"> <li>l'infusione deve essere interrotta e i sintomi devono essere trattati;</li> <li>dopo la risoluzione dei sintomi l'infusione deve essere ripresa al 50% della velocità;</li> <li>se la ripresa del trattamento si associa alla ricomparsa dei sintomi, l'infusione in corso deve essere interrotta.</li> </ul> Se la CRS si manifesta dopo l'infusione: <ul style="list-style-type: none"> <li>i sintomi devono essere trattati.</li> </ul> In assenza di miglioramento dopo trattamento sintomatico: <ul style="list-style-type: none"> <li>deve essere valutata la somministrazione di desametasone<sup>3</sup> e/o tocilizumab<sup>4,5</sup>.</li> </ul>	I sintomi devono essersi risolti per almeno 72 ore prima dell'infusione successiva.  La premedicazione deve essere ottimizzata a seconda del caso <sup>7</sup> .  Deve essere valutata la somministrazione dell'infusione successiva al 50% della velocità, da associarsi a un monitoraggio più frequente del paziente.

Grado della CRS	Gestione della CRS <sup>2</sup>	Infusione successiva programmata di Lunsumio
<p><b>Grado 3</b></p> <p>Febbre <math>\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}</math> e/o ipotensione che richiedono terapia con vasopressori (con o senza vasopressina) e/o ipossia che richiede ossigenoterapia ad alti flussi<sup>8</sup> mediante cannula nasale, maschera facciale semplice, maschera facciale con reservoir o maschera di Venturi.</p>	<p>Se la CRS si manifesta durante l'infusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● l'infusione in corso deve essere interrotta;</li> <li>● i sintomi devono essere trattati;</li> <li>● devono essere somministrati desametasone<sup>3</sup> e tocilizumab<sup>4,5</sup>.</li> </ul> <p>Se la CRS si manifesta dopo l'infusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● i sintomi devono essere trattati;</li> <li>● devono essere somministrati desametasone<sup>3</sup> e tocilizumab<sup>4,5</sup>.</li> </ul> <p>Se la CRS è refrattaria a desametasone e tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● devono essere somministrati immunosoppressori alternativi<sup>9</sup> e metilprednisolone per via endovenosa alla dose di 1000 mg/die fino al miglioramento clinico.</li> </ul>	<p>I sintomi devono essersi risolti per almeno 72 ore prima dell'infusione successiva.</p> <p>I pazienti devono essere ricoverati in ospedale per l'infusione successiva.</p> <p>La premedicazione deve essere ottimizzata a seconda del caso<sup>7</sup>.</p> <p>L'infusione successiva deve essere somministrata al 50% della velocità</p>
<p><b>Grado 4</b></p> <p>Febbre <math>\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}</math> e/o ipotensione che richiedono vasopressori multipli (ad esclusione della vasopressina) e/o ipossia che richiede ossigenoterapia mediante pressione positiva (ad es. CPAP, BiPAP, intubazione e ventilazione meccanica)</p>	<p>Se la CRS si manifesta durante o dopo l'infusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● il trattamento con Lunsumio deve essere interrotto definitivamente;</li> <li>● i sintomi devono essere trattati;</li> <li>● devono essere somministrati desametasone<sup>3</sup> e tocilizumab<sup>4,5</sup>.</li> </ul> <p>Se la CRS è refrattaria a desametasone e tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● devono essere somministrati immunosoppressori alternativi<sup>9</sup> e metilprednisolone per via endovenosa alla dose di 1000 mg/die fino a miglioramento clinico.</li> </ul>	

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

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

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

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

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

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

<sup>7</sup> Per maggiori informazioni fare riferimento alla Tabella 1

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

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

### Popolazioni particolari

#### *Pazienti anziani*

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

### *Compromissione renale*

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

### *Compromissione epatica*

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

### *Popolazione pediatrica*

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

### Modo di somministrazione

Lunsumio è soltanto per uso endovenoso.

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

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

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

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

## **4.3 Controindicazioni**

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

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Tracciabilità

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

### Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

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

Ai pazienti deve essere somministrata la premedicazione con corticosteroidi, antipiretici e antistaminici almeno fino al Ciclo 2. I pazienti devono ricevere un'adeguata idratazione prima della somministrazione di Lunsumio. I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'eventuale insorgenza

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

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

### Infezioni gravi

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

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

### Tumour flare

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

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

### Sindrome da lisi tumorale (TLS)

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

### Immunizzazione

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

#### Scheda per il paziente

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

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne in età fertile/Contracezione

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

##### Gravidanza

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

##### Allattamento

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

##### Fertilità

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

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

Lunsumio altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti che manifestano eventi alteranti lo stato di coscienza devono essere valutati e deve essere loro consigliato di astenersi dal guidare veicoli e usare macchinari pesanti o potenzialmente pericolosi fino alla risoluzione degli eventi.

#### **4.8 Effetti indesiderati**



## Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse (*Adverse Reaction*, AR) descritte nel presente paragrafo sono state individuate nell'ambito dello studio clinico registrativo GO29781 in pazienti trattati alla dose raccomandata (n=218). I pazienti presentavano linfoma follicolare (41,3%), linfoma diffuso a grandi cellule B/linfoma follicolare trasformato (40,4%), linfoma a cellule mantellari (11,5%), trasformazione di Richter (6,4%) e altre istologie (0,5%). Il numero mediano di cicli ricevuti di Lunsumio è stato pari a 8 (*range* 1-17), il 37% dei pazienti ha ricevuto 8 cicli e il 15% più di 8 cicli, fino a un massimo di 17.

Le reazioni avverse osservate con maggiore frequenza ( $\geq 20\%$ ) sono state sindrome da rilascio di citochine, neutropenia, piressia, ipofosfemia e cefalea. Le reazioni avverse gravi osservate con maggiore frequenza ( $\geq 2\%$ ) hanno compreso sindrome da rilascio di citochine (21% in base al sistema di classificazione ASTCT), piressia (5%) e infezione polmonare (3%). Nove dei 218 pazienti (4,1%) hanno interrotto l'assunzione di Lunsumio a causa di un evento avverso. La sindrome da rilascio di citochine è stata l'unica reazione avversa a comportare l'interruzione del trattamento in più di un paziente (2 pazienti [0,9%]).

### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse di seguito elencate sono presentate in base alla classificazione per sistemi ed organi (SOC) e alle categorie di frequenza secondo MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite in funzione della seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 4 Reazioni avverse verificatesi in pazienti trattati con Lunsumio**

<b>Classificazione per sistemi e organi / termine preferito o reazione avversa</b>	<b>Tutti i gradi</b>	<b>Grado 3-4</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>		
Infezione delle vie aeree superiori	Comune	Comune
Infezione delle vie urinarie	Comune	Comune
Infezione polmonare	Comune	Comune
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi)</b>		
<i>Tumour flare</i>	Comune	Comune
<b>Patologie del sangue e del sistema linfatico</b>		
Neutropenia <sup>1</sup>	Molto comune	Molto comune
Anemia	Molto comune	Comune
Trombocitopenia <sup>2</sup>	Molto comune	Comune
Neutropenia febbrile	Comune	Comune
Linfoistocitosi emofagocitica	Non comune	Non comune

<b>Classificazione per sistemi e organi / termine preferito o reazione avversa</b>	<b>Tutti i gradi</b>	<b>Grado 3-4</b>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>		
Sindrome da rilascio di citochine <sup>3</sup>	Molto comune	Comune
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		
Ipofosfatemia	Molto comune	Molto comune
Ipokaliemia	Molto comune	Comune
Ipomagnesemia	Molto comune	Molto raro
Sindrome da lisi tumorale	Non comune	Non comune
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		
Cefalea	Molto comune	Non comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>		
Diarrea	Molto comune	Molto raro
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		
Eruzione cutanea	Molto comune	Non comune
Prurito	Molto comune	Molto raro
Pelle secca	Molto comune	Molto raro
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		
Piressia	Molto comune	Comune
Brividi	Molto comune	Non comune
<b>Esami diagnostici</b>		
Alanina aminotransferasi aumentata	Molto comune	Comune
Aspartato aminotransferasi aumentata	Comune	Comune

<sup>1</sup> Il termine "neutropenia" comprende neutropenia e conta dei neutrofili diminuita.

<sup>2</sup> Il termine "trombocitopenia" comprende trombocitopenia e conta delle piastrine diminuita.

<sup>3</sup> Secondo la classificazione dell'*American Society for Transplant and Cellular Therapy* (ASTCT).

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Sindrome da rilascio di citochine (CRS)*

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

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

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

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

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

#### *Neutropenia*

La neutropenia di qualsiasi grado ha riguardato il 28% dei pazienti, di cui il 24% con eventi di grado 3-4. Il tempo mediano all'insorgenza della prima neutropenia/diminuzione della conta dei neutrofili è risultato pari a 48 giorni (*range*: 1-280 giorni), con una durata mediana di 8 giorni (*range*: 1-314 giorni). Il 68% dei 60 pazienti che hanno manifestato eventi di neutropenia/ conta dei neutrofili diminuita è stato sottoposto a terapia con G-CSF per il trattamento degli eventi.

#### *Infezioni gravi*

Lo sviluppo di infezioni gravi di qualsiasi grado ha riguardato il 17% dei pazienti. L'1,8% dei pazienti ha manifestato infezioni gravi in concomitanza con neutropenia di grado 3-4. Il tempo mediano all'insorgenza della prima infezione grave è risultato pari a 50 giorni (*range*: 1-561 giorni), con una durata mediana di 12 giorni (*range*: 2-174 giorni). Nello 0,9% dei pazienti si sono verificati eventi di grado 5, che hanno compreso infezione polmonare e sepsi.

#### *Tumour flare*

Il *tumour flare* (versamento pleurico e infiammazione tumorale compresi) ha riguardato il 4% dei pazienti, di cui l'1,8% con eventi di grado 2 e il 2,3% con eventi di grado 3. Il tempo mediano all'insorgenza è risultato pari a 13 giorni (*range*: 5-84 giorni), mentre la durata mediana si è attestata a 10 giorni (*range*: 1-77 giorni).

#### *Sindrome da lisi tumorale (TLS)*

La sindrome da lisi tumorale (*Tumour Lysis Syndrome*, TLS) ha riguardato lo 0,9% dei pazienti, verificandosi in concomitanza con CRS. Un paziente che ha manifestato TLS di grado 4 era affetto da linfoma follicolare in fase leucemica. L'insorgenza della TLS è stata riscontrata nei giorni 2 e 24, con conseguente risoluzione entro rispettivamente 4 e 6 giorni.

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

### **4.9 Sovradosaggio**

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici; altri agenti antineoplastici; anticorpi monoclonali  
codice ATC: L01FX25

#### Meccanismo d'azione

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

Lunsumio ha causato deplezione delle cellule B (definita come conta delle cellule B CD19  $< 0,07 \times 10^9/L$ ) e ipogammaglobulinemia (definita come livelli di IgG  $< 500 \text{ mg/dL}$ ).

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### Linfoma non-Hodgkin a cellule B recidivante o refrattario

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

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con *performance status* secondo l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)  $\geq 2$ , malattia cardiovascolare significativa (quale malattia cardiaca di classe III o IV secondo la classificazione della *New York Heart Association*, infarto miocardico negli ultimi 6 mesi, aritmia instabile o angina instabile), malattia polmonare attiva significativa, compromissione della funzionalità renale (*clearance* della creatinina [CrCl]  $< 60 \text{ mL/min}$  con elevati livelli di creatinina sierica), malattia autoimmune attiva necessitante terapia immunosoppressiva, infezioni attive (ossia EBV attivo cronico, nonché epatite C, epatite B o HIV acute o croniche),

leucoencefalopatia multifocale progressiva, linfoma o malattia a carico del SNC in corso o di cui si ha positività anamnestica, positività anamnestica per sindrome di attivazione macrofagica / linfoistiocitosi emofagocitica, precedente trapianto allogenico di cellule staminali o precedente trapianto d'organo.

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

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

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

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

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

L'endpoint primario di efficacia era la risposta completa (*Complete Response*, CR) valutata da un revisore indipendente (*Independent Review Facility*, IRF) in base ai criteri standard per il LNH (Cheson 2007). I risultati relativi all'efficacia sono sintetizzati nella Tabella 5.

**Tabella 5 Riassunto dei risultati di efficacia nei pazienti con LF recidivante/refrattario**

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

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

Cut-off dei dati clinici: 27 agosto 2021.

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

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

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

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

### Immunogenicità

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

## Popolazione pediatrica

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

## Approvazione subordinata a condizioni

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

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

## Assorbimento

Lunsumio è somministrato per via endovenosa.

## Distribuzione

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

## Biotrasformazione

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

## Eliminazione

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

## Popolazioni particolari

### *Pazienti anziani*

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

### *Peso corporeo*

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

### *Sesso*

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

### *Razza*

La razza (asiatica *versus* non asiatica) non è stata identificata come una covariata che influisce sulla farmacocinetica di mosunetuzumab.

### *Compromissione renale*

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

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

### *Compromissione epatica*

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

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



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

### *Popolazione pediatrica*

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

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### Tossicità sistemica

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

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

### Compromissione della fertilità

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

### Tossicità per la riproduzione

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

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

## 6.2 Incompatibilità

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

## 6.3 Periodo di validità

### Flaconcino integro

3 anni

### Soluzione diluita

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

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

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

Tenere il flaconcino nella confezione esterna per proteggerlo dalla luce.

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

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

### Lunsumio 1 mg concentrato per soluzione per infusione

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

Confezione da un flaconcino.

## Lunsumio 30 mg concentrato per soluzione per infusione

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

Confezione da un flaconcino.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

#### Precauzioni generali

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

#### Istruzioni per la diluizione

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

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

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

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

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

#### Preparazione dell'infusione

1. In base alla Tabella 6 di seguito riportata, prelevare dalla sacca infusionale ed eliminare un volume di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile o cloruro di sodio 4,5 mg/mL (0,45%) soluzione iniettabile equivalente al volume di Lunsumio necessario per la dose del paziente.
2. Prelevare il volume necessario di Lunsumio dal flaconcino utilizzando una siringa sterile e diluirlo nella sacca infusionale. Eventuali residui presenti nel flaconcino devono essere eliminati.

**Tabella 6 Diluizione di Lunsumio**

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

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

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

#### Smaltimento

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

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

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

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

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 3 giugno 2022  
Data del rinnovo più recente: 19 aprile 2023

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## **ALLEGATO II**

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

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

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

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

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

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

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

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

<b>Descrizione</b>	<b>Tempistica</b>
Al fine di fornire ulteriori evidenze dell’efficacia e della sicurezza di mosunetuzumab nel linfoma follicolare, il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio fornirà i risultati dello studio GO42909, uno studio multicentrico randomizzato, in aperto, che confronta mosunetuzumab in associazione a lenalidomide rispetto a rituximab in associazione a lenalidomide in pazienti con linfoma follicolare dopo almeno una linea di terapia sistemica.	1° trimestre 2026