▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lunsumio® 1 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Lunsumio® 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lunsumio 1 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 1 mg Mosunetuzumab in 1 ml, in einer Konzentration von 1 mg/ml.

Lunsumio 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 30 mg Mosunetuzumab in 30 ml, in einer Konzentration von 1 mg/ml.

Mosunetuzumab ist ein volllängen humanisierter Anti-CD20/CD3-Immunglobulin(Ig)G1-Isotyp, der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters mittels rekombinanter Desoxyribonukleinsäure(DNA)-Technologie hergestellt wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Durchstechflasche zu 1 mg enthält 0,6 mg Polysorbat 20.
Jede Durchstechflasche zu 30 mg enthält 18 mg Polysorbat 20.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose Flüssigkeit mit einem pH-Wert von 5,8 und einer Osmolalität von 240 – 356 mosm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lunsumio als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Lunsumio darf nur unter Überwachung von in der Anwendung von onkologischen Therapien qualifiziertem medizinischem Fachpersonal in einem Umfeld verabreicht werden, das medizinisch ausreichend ausgerüstet ist, um schwere Reaktionen wie das Zytokin-Freisetzungssyndrom (*cytokine release syndrome* - CRS) und das Immuneffektorzellen-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* - ICANS) (siehe nachstehend und Abschnitt 4.4) zu behandeln.

Es ist wichtig, die Etiketten des Produktes zu überprüfen, um sicherzustellen, dass dem Patienten die richtige, ihm verschriebene Darreichungsform (intravenös oder subkutan als Fixdosis) verabreicht wird. Die intravenöse Darreichungsform von Lunsumio ist nicht zur subkutanen Verabreichung vorgesehen und darf nur als intravenöse Infusion angewendet werden.

Dosierung

Prophylaxe und Prämedikation

Lunsumio ist gut hydrierten Patienten zu verabreichen.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die empfohlene Prämedikation bei CRS und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (*infusion related reactions* - IRRs).

Tabelle 1: Prämedikation, die Patienten vor einer Infusion von Lunsumio zu verabreichen ist

Patienten, die eine Prämedikation benötigen	Prämedikation	Verabreichung
Zyklen 1 und 2: alle Patienten Zyklus 3 und weitere Zyklen: Patienten, bei denen unter der vorherigen Dosis ein CRS jeglichen Grades aufgetreten ist	Intravenöse Corticosteroide: Dexamethason 20 mg (bevorzugt) oder Methylprednisolon 80 mg	Verabreichung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Lunsumio abschließen
	Antihistaminikum: 50 – 100 mg Diphenhydraminhydrochlorid oder entsprechendes orales oder intravenöses Antihistaminikum	Mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Lunsumio
	Antipyretikum: 500 – 1 000 mg Paracetamol	

Die empfohlene Dosis von Lunsumio für jeden 21-Tage-Zyklus ist in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2: Dosis von Lunsumio für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom

Tag der Behandlung		Dosis von Lunsumio	Infusionsgeschwindigkeit
Zyklus 1	Tag 1	1 mg	Infusionen von Lunsumio in Zyklus 1 sind über einen Zeitraum von mindestens 4 Stunden zu verabreichen.
	Tag 8	2 mg	
	Tag 15	60 mg	
Zyklus 2	Tag 1	60 mg	Wenn die Infusionen in Zyklus 1 gut vertragen wurden, können nachfolgende Infusionen von Lunsumio über einen Zeitraum von 2 Stunden verabreicht werden.
Zyklus 3 und weitere Zyklen	Tag 1	30 mg	

Dauer der Behandlung

Lunsumio soll über 8 Zyklen verabreicht werden, es sei denn, bei einem Patienten kommt es zu inakzeptabler Toxizität oder Krankheitsprogression.

Bei Patienten, die ein vollständiges Ansprechen (*complete response* - CR) erreichen, ist keine weitere Behandlung über 8 Zyklen hinaus erforderlich. Patienten, die nach der Behandlung mit 8 Zyklen von Lunsumio ein partielles Ansprechen (*partial response* - PR) oder eine stabile Erkrankung erreichen, sollen 9 weitere Behandlungszyklen (insgesamt 17 Zyklen) verabreicht werden, es sei denn, es kommt zu inakzeptabler Toxizität oder Krankheitsprogression.

Verspätete oder versäumte Anwendung

Tabelle 3: Empfehlungen für die Wiederaufnahme der Therapie mit der intravenösen Infusion von Lunsumio nach Verzögerung bei der Anwendung

Letzte verabreichte Dosis	Zeit seit der letzten verabreichten Dosis	Maßnahmen für die nächste(n) Dosis/Dosen
1 mg Zyklus 1 Tag 1	1 bis 2 Wochen	2 mg verabreichen (Zyklus 1 Tag 8), dann das geplante Behandlungsschema fortsetzen.
	> 2 Wochen	1 mg (Zyklus 1 Tag 1) wiederholen, dann 2 mg (Zyklus 1 Tag 8) verabreichen und das geplante Behandlungsschema wieder aufnehmen.
2 mg Zyklus 1 Tag 8	1 bis 2 Wochen	60 mg (Zyklus 1 Tag 15) verabreichen, dann das geplante Behandlungsschema wieder aufnehmen.
	Mehr als 2 Wochen bis weniger als 6 Wochen	2 mg (Zyklus 1 Tag 8) wiederholen, dann 60 mg (Zyklus 1 Tag 15) verabreichen und das geplante Behandlungsschema wieder aufnehmen.
	≥ 6 Wochen	1 mg (Zyklus 1 Tag 1) und 2 mg (Zyklus 1 Tag 8) wiederholen, dann 60 mg (Zyklus 1 Tag 15) verabreichen und das geplante Behandlungsschema wieder aufnehmen.
60 mg Zyklus 1 Tag 15	1 Woche bis weniger als 6 Wochen	60 mg verabreichen (Zyklus 2 Tag 1), dann das geplante Behandlungsschema fortsetzen.
	≥ 6 Wochen	1 mg (Zyklus 2 Tag 1) und 2 mg (Zyklus 2 Tag 8) wiederholen, dann 60 mg (Zyklus 2 Tag 15) gefolgt von 30 mg (Zyklus 3 Tag 1) verabreichen und das geplante Behandlungsschema wieder aufnehmen.
60 mg Zyklus 2 Tag 1	3 Wochen bis weniger als 6 Wochen	30 mg verabreichen (Zyklus 3 Tag 1), dann das geplante Behandlungsschema fortsetzen.
	≥ 6 Wochen	1 mg (Zyklus 3 Tag 1) und 2 mg (Zyklus 3 Tag 8) wiederholen, dann 30 mg (Zyklus 3 Tag 15)* und 30 mg (Zyklus 4 Tag 1) verabreichen und das geplante Behandlungsschema wieder aufnehmen.
30 mg Ab Zyklus 3	3 Wochen bis weniger als 6 Wochen	30 mg verabreichen, dann das geplante Behandlungsschema fortsetzen.
	≥ 6 Wochen	1 mg an Tag 1 und 2 mg an Tag 8 im nächsten Zyklus wiederholen, dann 30 mg an Tag 15*, gefolgt von 30 mg an Tag 1 der darauffolgenden Zyklen.

* Für die Dosen an Tag 1, Tag 8 und Tag 15 im nächsten Zyklus bei allen Patienten Prämedikation gemäß Tabelle 1 verabreichen. Bitte beachten, dass sich alle Verweise auf Zyklus und Tag auf den nominalen Zyklus und Tag beziehen.

Dosisanpassung

Bei Patienten, bei denen Reaktionen von Grad 3 oder 4 (z. B. schwerwiegende Infektion, Tumor Flares [Aufflackern der Tumorerkrankung], Tumorlysesyndrom) auftreten, ist die Behandlung vorübergehend auszusetzen, bis die Symptome abgeklungen sind (siehe Abschnitt 4.4).

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

Ein CRS ist auf Basis des klinischen Bildes zu identifizieren (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten sind auf andere Ursachen für Fieber, Hypoxie und Hypotonie, wie z. B. Infektionen/Sepsis, zu untersuchen und zu behandeln. Reaktionen im Zusammenhang mit ei-

ner Infusion (*infusion related reactions* - IRRs) sind möglicherweise klinisch nicht von Manifestationen eines CRS zu unterscheiden. Besteht der Verdacht auf ein CRS oder eine IRR, sind die Patienten gemäß den Empfehlungen in Tabelle 4 zu behandeln.

Tabelle 4: Klassifizierung[1] und Behandlung eines CRS

CRS-Grad	CRS-Behandlung[2]	Nächste geplante Infusion von Lunsumio
Grad 1 Fieber ≥ 38 °C	Wenn ein CRS während der Infusion auftritt: • Die Infusion aussetzen und Symptome behandeln • Die Infusion ist nach Abklingen der Symptome mit der gleichen Geschwindigkeit wieder aufzunehmen • Wenn die Symptome bei erneuter Verabreichung wieder auftreten, die laufende Infusion abbrechen Wenn ein CRS nach der Infusion auftritt: • Die Symptome behandeln Wenn das CRS nach symptomatischer Behandlung länger als 48 Stunden anhält: • Dexamethason[3] und/oder Tocilizumab[4, 5] in Erwägung ziehen	Sicherstellen, dass die Symptome mindestens 72 Stunden vor der nächsten Infusion abgeklungen sind Der Patient ist engmaschiger zu überwachen
Grad 2 Fieber ≥ 38 °C und/oder Hypotonie, die keine Behandlung mit Vasopressoren erfordert, und/oder Hypoxie, die eine Behandlung mit Low-Flow-Sauerstoff[6] über eine Nasenkanüle oder mit *„Blow-by"*-Technik erfordert	Wenn ein CRS während der Infusion auftritt: • Die Infusion aussetzen und Symptome behandeln • Die Infusion ist nach Abklingen der Symptome mit 50 % der Geschwindigkeit wieder aufzunehmen • Wenn die Symptome bei erneuter Verabreichung wieder auftreten, ist die laufende Infusion abzubrechen Wenn ein CRS nach der Infusion auftritt: • Die Symptome sind zu behandeln Wenn nach Behandlung der Symptome keine Besserung eintritt: • Dexamethason[3] und/oder Tocilizumab[4, 5] in Erwägung ziehen	Sicherstellen, dass die Symptome mindestens 72 Stunden vor der nächsten Infusion abgeklungen sind Die Prämedikation ist gegebenenfalls zu maximieren[7] Es ist zu erwägen, die nächste Infusion mit 50 % der Geschwindigkeit zu verabreichen, wobei der Patient engmaschiger zu überwachen ist
Grad 3 Fieber ≥ 38 °C und/oder Hypotonie, die eine Behandlung mit einem Vasopressoren (mit oder ohne Vasopressin) erfordert, und/oder Hypoxie, die eine Behandlung mit High-Flow-Sauerstoff[8] über eine Nasenkanüle, Gesichtsmaske, Maske ohne Rückatmung oder Venturi-Maske erfordert	Wenn ein CRS während der Infusion auftritt: • Die laufende Infusion ist abzubrechen • Die Symptome sind zu behandeln • Dexamethason[3] und Tocilizumab[4, 5] sind zu verabreichen Wenn ein CRS nach der Infusion auftritt: • Die Symptome sind zu behandeln • Dexamethason[3] und Tocilizumab[4, 5] sind zu verabreichen Wenn sich das CRS gegenüber Dexamethason und Tocilizumab als refraktär erweist: • Bis zur klinischen Besserung sind alternative Immunsuppressiva[9] und Methylprednisolon 1 000 mg/Tag intravenös zu verabreichen	Sicherstellen, dass die Symptome mindestens 72 Stunden vor der nächsten Infusion abgeklungen sind Die Patienten sind für die nächste Infusion ins Krankenhaus einzuweisen Die Prämedikation ist, wie angemessen, zu maximieren[7] Die nächste Infusion ist mit 50 % der Geschwindigkeit zu verabreichen.
Grad 4 Fieber ≥ 38 °C und/oder Hypotonie, die eine Behandlung mit mehreren Vasopressoren (ausgenommen Vasopressin) erfordert, und/oder Hypoxie, die eine Behandlung mit Sauerstoff durch positiven Druck (z. B. CPAP, BiPAP, Intubation und mechanische Beatmung) erfordert	Wenn das CRS während oder nach der Infusion auftritt: • Die Behandlung mit Lunsumio ist dauerhaft zu beenden • Die Symptome sind zu behandeln • Dexamethason[3] und Tocilizumab[4, 5] sind zu verabreichen Wenn sich das CRS gegenüber Dexamethason und Tocilizumab als refraktär erweist: • Bis zur klinischen Besserung sind alternative Immunsuppressiva[9] und Methylprednisolon 1 000 mg/Tag intravenös zu verabreichen	

[1] ASTCT = *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*. Die Prämedikation kann Fieber maskieren. Daher befolgen Sie bitte diese Behandlungsrichtlinien, wenn das klinische Bild mit einem CRS übereinstimmt

[2] Bei therapierefraktärem CRS sind andere Ursachen in Betracht zu ziehen, einschließlich hämophagozytischer Lymphohistiozytose

[3] Dexamethason ist intravenös in einer Dosierung von 10 mg alle 6 Stunden (oder Äquivalent) bis zur klinischen Besserung zu ver-

abreichen
[4] In der Studie GO29781 wurde Tocilizumab intravenös in einer Dosierung von 8 mg/kg verabreicht (nicht mehr als 800 mg pro Infusion), wie zur Behandlung des CRS erforderlich
[5] Wenn nach der ersten Dosis keine klinische Besserung der Anzeichen und Symptome des CRS eintritt, kann im Abstand von mindestens 8 Stunden eine zweite Dosis von intravenösem Tocilizumab 8 mg/kg verabreicht werden (maximal 2 Dosen pro CRS-Ereignis). Innerhalb des jeweiligen Zeitraums von 6 Wochen der Behandlung mit Lunsumio, darf die Gesamtzahl der Tocilizumab-Dosen 3 Dosen nicht überschreiten
[6] Low-Flow-Sauerstoff ist definiert als Sauerstoffzufuhr von < 6 l/Minute
[7] Siehe Tabelle 1 für zusätzliche Informationen
[8] High-Flow-Sauerstoff ist definiert als Sauerstoffzufuhr von ≥ 6 l/Minute
[9] Riegler L et al. (2019)

Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS), Klassifizierung und Behandlung

Ein ICANS sollte anhand des klinischen Bildes identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.4). Schließen Sie andere Ursachen für neurologische Symptome aus. Besteht der Verdacht auf ein ICANS, ist die Behandlung gemäß den Empfehlungen in Tabelle 5 durchzuführen.

Tabelle 5: Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

Grad[a]	Maßnahmen
Grad 1 ICE[b] 7 - 9 oder getrübter Bewusstseinszustand, wacht aber spontan auf	Behandlung mit Lunsumio aussetzen und die neurologischen Toxizitätssymptome überwachen, bis das ICANS abklingt.[c,d] Eine unterstützende Therapie durchführen und eine neurologische Beratung und Beurteilung in Erwägung ziehen. Eine Einzeldosis Dexamethason 10 mg in Erwägung ziehen, wenn keine anderen Corticosteroide eingenommen werden. Nicht-sedierende, krampflösende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Prophylaxe von Anfällen erwägen.
Grad 2 ICE[b] 3 - 6 oder getrübter Bewusstseinszustand, wacht aber bei Ansprache auf	Behandlung mit Lunsumio aussetzen und die neurologischen Toxizitätssymptome überwachen, bis das ICANS abklingt.[c,d] Eine unterstützende Therapie durchführen und eine neurologische Beratung und Beurteilung in Erwägung ziehen. Behandlung mit Dexamethason 10 mg intravenös alle 6 Stunden, wenn keine anderen Corticosteroide eingenommen werden, bis zur Besserung auf Grad 1, dann ausschleichen. Nicht-sedierende, krampflösende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Prophylaxe von Anfällen erwägen.
Grad 3 ICE[b] 0 - 2 oder getrübter Bewusstseinszustand, wacht aber bei taktiler Reizung auf oder jeglicher klinischer Krampfanfall, der rasch abklingt oder ein fokales/lokalisiertes Ödem in der Neurobildgebung	Behandlung mit Lunsumio aussetzen und die neurologischen Toxizitätssymptome überwachen, bis das ICANS abklingt.[d,e] Eine unterstützende Therapie durchführen, die auch Intensivpflege umfassen kann, und eine neurologische Beratung und Beurteilung in Erwägung ziehen. Behandlung mit Dexamethason 10 mg intravenös alle 6 Stunden, falls keine anderen Corticosteroide eingenommen werden, bis zur Besserung auf Grad 1, dann ausschleichen. Nicht-sedierende, krampflösende Arzneimittel zur Prophylaxe von Anfällen bis zum Abklingen des ICANS erwägen. Krampflösende Arzneimittel zur Behandlung von Krampfanfällen nach Bedarf verwenden. Bei wiederholtem Auftreten eines ICANS von Grad 3 dauerhaftes Absetzen von Lunsumio erwägen.
Grad 4 ICE[b] ist 0 oder der Patient ist nicht aufzuwecken oder benötigt starke oder wiederholte taktile Reize oder lebensbedrohlich länger anhaltender Krampfanfall (> 5 min) oder repetitive Krampfanfälle ohne Rückkehr zum Ausgangszustand oder eine tiefe fokale motorische Schwäche oder ein diffuses Zerebralödem in der Neurobildgebung	Behandlung mit Lunsumio dauerhaft absetzen. Unterstützende Therapie durchführen, die auch Intensivpflege umfassen kann, und eine neurologische Beratung und Beurteilung in Erwägung ziehen. Behandlung mit Dexamethason 10 mg intravenös alle 6 Stunden, wenn keine anderen Corticosteroide eingenommen werden, bis zur Besserung auf Grad 1, dann ausschleichen. Alternativ kann die Verabreichung von Methylprednisolon 1 000 mg pro Tag intravenös für 3 Tage in Erwägung gezogen werden; wenn sich die Symptome bessern, die Behandlung wie oben beschrieben fortführen. Nicht-sedierende, krampflösende Arzneimittel zur Anfallsprophylaxe bis zum Abklingen des ICANS erwägen. Nach Bedarf krampflösende Arzneimittel zur Behandlung von Krampfanfällen verwenden.

[a] *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*(ASTCT)-Konsenskriterien für die Klassifizierung.
[b] Wenn der Patient aufzuwecken und fähig ist, eine Bewertung zur Immuneffektorzellen-assoziierten Enzephalopathie (*immune ef-*

fector cell-associated encephalopathy - ICE) durchzuführen: Orientierung (Orientierung bezogen auf Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus = 4 Punkte); Benennung (3 Objekte benennen, z. B. auf Uhr, Stift, Knopf zeigen = 3 Punkte); Befolgen von Befehlen (z. B. „Zeigen Sie mir 2 Finger" oder „Schließen Sie die Augen und strecken Sie die Zunge heraus" = 1 Punkt); Schreiben (Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben = 1 Punkt); und Aufmerksamkeit (von 100 in Zehnerschritten rückwärts zählen = 1 Punkt). Wenn der Patient nicht aufzuwecken und nicht fähig ist, die ICE-Bewertung durchzuführen (Grad 4 ICANS) = 0 Punkte.
[c] Berücksichtigen Sie die Art der neurologischen Toxizität, bevor Sie sich entscheiden, Lunsumio abzusetzen.
[d] Siehe *Verspätete oder versäumte Anwendung* für Hinweise zur Wiederaufnahme von Lunsumio nach einer verspäteten Anwendung.
[e] Evaluieren Sie Nutzen und Risiko, vor der Wiederaufnahme von Lunsumio.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ≥ 65 Jahre ist keine Dosisanpassung von Lunsumio erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Lunsumio wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Dosisanpassungen werden bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung aufgrund der Pharmakokinetik (siehe Abschnitt 5.2) nicht für erforderlich gehalten.

Leberfunktionsstörung

Lunsumio wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Dosisanpassungen werden aufgrund der Pharmakokinetik (siehe Abschnitt 5.2) nicht für erforderlich gehalten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lunsumio bei Kindern unter 18 Jahren wurde noch nicht ermittelt.

Art der Anwendung

Lunsumio ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Lunsumio muss unter aseptischen Bedingungen und unter Aufsicht einer medizinischen Fachkraft verdünnt werden. Es ist als intravenöse Infusion über eine separate Infusionsleitung zu verabreichen. Verwenden Sie für die Verabreichung von Lunsumio keinen Inline-Filter. Tropfkammerfilter können für die Verabreichung von Lunsumio verwendet werden.

Die intravenösen Infusionen des ersten Zyklus von Lunsumio sind über einen Zeitraum von mindestens 4 Stunden zu verabreichen. Wenn die Infusionen in Zyklus 1 gut vertragen werden, können die Infusionen der nachfolgenden Zyklen über einen Zeitraum von 2 Stunden verabreicht werden.

Lunsumio darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit
Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

CRS, einschließlich lebensbedrohlicher Reaktionen, sind bei Patienten aufgetreten, die Lunsumio erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Anzeichen und Symptome umfassten Fieber, Schüttelfrost, Hypotonie, Tachykardie, Hypoxie und Kopfschmerzen. Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sind klinisch möglicherweise nicht von Manifestationen eines CRS zu unterscheiden. CRS-Ereignisse traten überwiegend in Zyklus 1 auf und standen hauptsächlich mit der Verabreichung der Dosis an Tag 1 und Tag 15 in Zusammenhang.

Die Patienten sind mindestens bis zum Ende des 2. Zyklus mit Corticosteroiden, Antipyretika und Antihistaminika vorzubehandeln. Vor der Verabreichung von Lunsumio müssen die Patienten ausreichend hydriert werden. Die Patienten sind auf Anzeichen oder Symptome eines CRS zu überwachen. Die Patienten sind anzuweisen, sofort einen Arzt aufzusuchen, falls zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome von CRS auftreten. Ärzte müssen je nach Bedarf eine Behandlung mit unterstützenden Maßnahmen, Tocilizumab und/oder Corticosteroiden, einleiten (siehe Abschnitt 4.2).

Schwerwiegende Infektionen

Bei Patienten, die Lunsumio erhielten, sind schwerwiegende Infektionen wie Pneumonie, Bakteriämie, Sepsis, septischer Schock und opportunistische Infektionen aufgetreten, von denen einige lebensbedrohlich waren oder tödlich verliefen (siehe Abschnitt 4.8). Nach Erhalt einer Infusion von Lunsumio wurde bei Patienten eine febrile Neutropenie beobachtet. Fälle von progres-

siver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) wurden bei Patienten berichtet, die monoklonale Anti-CD20-Antikörper, einschließlich bispezifischer CD3/CD20-Antikörper, erhielten.

Lunsumio darf während aktiver Infektionen nicht verabreicht werden. Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Lunsumio bei Patienten mit rezidivierenden oder chronischen Infektionen in der Anamnese (z. B. chronische, aktive Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus), mit Grunderkrankungen, die für Infektionen prädisponieren können, oder bei Patienten, die zuvor eine intensive immunsuppressive Behandlung erhalten haben, erwogen wird. Bei Bedarf sind dem Patienten prophylaktische antibakterielle, antivirale und/oder antimykotische Arzneimittel zu verabreichen. Die Patienten sind vor und nach der Verabreichung von Lunsumio auf Anzeichen und Symptome einer Infektion zu überwachen und entsprechend zu behandeln. Im Falle einer febrilen Neutropenie sind die Patienten auf eine Infektion zu untersuchen und gemäß den lokalen Richtlinien mit Antibiotika, Flüssigkeit und anderen unterstützenden Maßnahmen zu behandeln. Die Patienten sind auf neue oder sich verschlechternde neurologische Toxizitäten zu überwachen. Wenn während der Behandlung mit Lunsumio neurologische Symptome auftreten, die auf eine PML hindeuten, ist die Behandlung mit Lunsumio abzubrechen, und es sind geeignete diagnostische und therapeutische Maßnahmen, einschließlich einer fachärztlichen neurologischen Untersuchung, einzuleiten.

Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

Bei Patienten, die Lunsumio erhalten, sind ICANS aufgetreten, darunter auch schwerwiegende und lebensbedrohliche Reaktionen. Das Auftreten eines ICANS kann gleichzeitig mit einem CRS, nach Abklingen eines CRS oder unabhängig von einem CRS erfolgen. Zu den in klinischen Studien berichteten Anzeichen von ICANS gehörten Verwirrtheitszustand, Lethargie, Enzephalopathie, getrübter Bewusstseinszustand und eingeschränktes Erinnerungsvermögen. Die Mehrzahl der Fälle trat in Zyklus 1 auf.

Die Patienten sind nach der Verabreichung von Lunsumio auf Anzeichen und Symptome eines ICANS zu überwachen. Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, bei Anzeichen oder Symptomen sofort einen Arzt aufzusuchen (siehe Patientenpass unten).

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, beim Autofahren, Fahrradfahren oder bei der Bedienung schwerer oder potenziell gefährlicher Maschinen Vorsicht walten zu lassen (oder dies zu vermeiden, falls Symptome auftreten) (siehe Abschnitt 4.7).

Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen eines ICANS ist die Behandlung gemäß den in Tabelle 5 aufgeführten ICANS-Empfehlungen durchzuführen. Die Behandlung mit Lunsumio ist, wie empfohlen, auszusetzen oder dauerhaft abzusetzen.

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH), einschließlich tödlicher Fälle, wurde bei Patienten berichtet, die Lunsumio erhielten. HLH ist ein lebensbedrohliches Syndrom, das durch Fieber, Hepatomegalie und Zytopenien gekennzeichnet ist. HLH sollte in Betracht gezogen werden, wenn das Auftreten eines CRS atypisch oder verlängert ist. Die Patienten sind auf klinische Anzeichen und Symptome einer HLH zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2). Bei Verdacht auf HLH muss Lunsumio unterbrochen und eine HLH-Behandlung eingeleitet werden.

Tumor Flares (Aufflackern der Tumorerkrankung)

Bei Patienten, die mit Lunsumio behandelt wurden, wurde über Tumor Flares berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zu den Manifestationen gehörten neue oder sich verschlechternde Pleuraergüsse, lokalisierte Schmerzen und Schwellungen an den Stellen der Lymphomläsionen und Tumorentzündung. Entsprechend dem Wirkmechanismus von Lunsumio sind Tumor Flares nach der Verabreichung von Lunsumio wahrscheinlich auf den Zustrom von T-Zellen in die Tumorherde zurückzuführen.

Es wurden keine spezifischen Risikofaktoren für Tumor Flares identifiziert. Bei Patienten mit großen Tumoren, die sich in unmittelbarer Nähe der Atemwege und/oder eines lebenswichtigen Organs befinden, besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für Beeinträchtigungen und Morbidität aufgrund des Masseeffekts infolge der Tumor Flares. Patienten, die mit Lunsumio behandelt werden, sind auf Tumor Flares an kritischen anatomischen Lokalisationen zu überwachen und zu untersuchen.

Tumorlysesyndrom (*tumor lysis syndrome* - TLS)

Bei Patienten, die Lunsumio erhielten, wurde über TLS berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Vor der Verabreichung von Lunsumio müssen die Patienten ausreichend hydriert sein. Bei Bedarf ist den Patienten eine prophylaktische urikostatische Therapie (z. B. Allopurinol, Rasburicase) zu verabreichen. Die Patienten sind auf Anzeichen oder Symptome eines TLS zu überwachen, insbesondere Patienten mit hoher Tumorlast oder schnell proliferierenden Tumoren sowie Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Die klinische Chemie der Patienten ist zu überwachen und auffällige Laborwerte sind umgehend zu behandeln.

Immunisierung

Lebendimpfstoffe und/oder attenuierte Lebendimpfstoffe dürfen nicht gleichzeitig mit Lunsumio verabreicht werden. Es wurden keine Studien mit Patienten durchgeführt, die kurz vorher Lebendimpfstoffe erhalten haben.

Patientenpass

Der verschreibende Arzt muss mit dem Patienten die Risiken der Therapie mit Lunsumio besprechen. Dem Patienten ist ein Patientenpass auszuhändigen und er ist anzuweisen, diesen stets bei sich zu tragen. Der Patientenpass beschreibt die üblichen Anzeichen und Symptome eines CRS und eines ICANS und enthält Anweisungen, wann ein Patient ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen muss.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält Polysorbat 20. Jede Durchstechflasche Lunsumio 1 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 0,6 mg Polysorbat 20 und jede Durchstechflasche Lunsumio 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 18 mg Polysorbat 20, entsprechend 0,6 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Eine vorübergehende klinisch relevante Wirkung auf CYP450-Substrate mit engem therapeutischem Index (z. B. Warfarin, Voriconazol, Ciclosporin, etc.), kann nicht ausgeschlossen werden, da die Einleitung einer Behandlung mit Lunsumio einen vorübergehenden Anstieg der Zytokinspiegel verursacht, der eine Hemmung von CYP450-Enzymen bewirken kann. Bei Einleitung einer Therapie mit Lunsumio bei Patienten, die mit CYP450-Substraten mit engem therapeutischem Index behandelt werden, ist eine therapeutische Überwachung zu erwägen. Die Dosis des Begleitmedikaments ist bei Bedarf anzupassen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Lunsumio und für mindestens 3 Monate nach der letzten Infusion von Lunsumio eine effiziente Kontrazeption anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Lunsumio bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien sind hinsichtlich der Reproduktionstoxizität unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Lunsumio wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeption anwenden, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Mosunetuzumab/-Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen ist während der Behandlung mit Lunsumio zu unterbrechen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. In den 26-wöchigen Toxizitätsstudien mit Cynomolgus-Affen wurden bei Expositionen (AUC), die mit der Exposition (AUC) bei Patienten, die die empfohlene Dosis erhielten, vergleichbar waren, keine Beeinträchtigungen der männlichen oder weiblichen Reproduktionsorgane beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lunsumio hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund der Möglichkeit des Auftretens eines ICANS besteht bei Patienten, die Lunsumio erhalten, das Risiko eines getrübten Bewusstseinszustands (siehe Abschnitt 4.4). Aufgrund der Möglichkeit des Auftretens eines ICANS sind die Patienten darauf hinzuweisen, beim Autofahren, Fahrradfahren oder beim Bedienen schwerer oder potenziell gefährlicher Maschinen Vorsicht walten zu lassen (oder dies zu vermeiden, falls Symptome auftreten).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen wurden in der zulassungsrelevanten klinischen Prüfung GO29781 bei Patienten identifiziert, die mit der empfohlenen intravenösen Dosis (n = 218) bzw. der empfohlenen subkutanen Dosis (n = 139) behandelt wurden. Die Patienten hatten ein follikuläres Lymphom (51,8 %), ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (26,9 %), ein transformiertes follikuläres Lymphom (9,8 %), ein Mantelzell-Lymphom (7,3 %), eine Richter-Transformation (3,9 %) und andere Histologien (0,3 %). Die mediane Anzahl der intravenös verabreichten Zyklen von Lunsumio betrug 8 (Bereich: 1–17), 37 % der Patienten erhielten 8 Zyklen und 15 % erhielten mehr als 8 Zyklen bis zu 17 Zyklen.

Patienten, die die empfohlene intravenöse Dosis (n = 218) und die empfohlene subkutane Dosis (n = 139) erhielten, wurden für diese Sicherheitspopulation zusammengeführt (n = 357). In dieser zusammengeführten Sicherheitspopulation waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen (≥ 20 %) Zytokin-Freisetzungssyndrom, Neutropenie, Ausschlag und Infektion der oberen Atemwege. Die am häufigsten beobachteten schwerwiegenden Nebenwirkungen (≥ 2 %) waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) (17 % gemäß ASTCT-Klassifizierungs-System), Fieber (3 %), Sepsis (3 %), Infektion der oberen Atemwege (3 %) und Pneumonie (5 %). Bei 5,8 % (21/357) der Patienten wurde Lunsumio aufgrund einer Nebenwirkung dauerhaft abgesetzt. Bei Patienten, welche die empfohlene intravenöse Dosis erhielten (n = 218), war CRS die einzige Nebenwirkung, die bei mehr als einem Patienten (2 Patienten [0,9 %]) zum Behandlungsabbruch führte.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeitskategorien aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 6: Nebenwirkungen, die bei mit Lunsumio behandelten Patienten auftraten

Systemorganklasse / bevorzugter Begriff oder Nebenwirkung	Alle Grade[22]	Grad 3 - 4
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Infektion der oberen Atemwege[1]	Sehr häufig	Häufig
Virusinfektion[2]	Häufig	Gelegentlich
Harnwegsinfektion[3]	Häufig	Häufig
Pneumonie[4]	Häufig	Häufig
Infektion der unteren Atemwege[5]	Häufig	Gelegentlich
Sepsis[6]	Häufig	Häufig
Pilzinfektion[7]	Häufig	Gelegentlich
Bakterielle Infektion[8]	Gelegentlich	Gelegentlich
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Tumor Flare[9] (Aufflackern der Tumorerkrankung)	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Neutropenie[10]	Sehr häufig	Sehr häufig
Anämie	Sehr häufig	Häufig
Thrombozytopenie[11]	Sehr häufig	Häufig
Febrile Neutropenie	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems		
Zytokin-Freisetzungssyndrom[12]	Sehr häufig	Häufig
Hämophagozytische Lymphohistiozytose[13,20]	Gelegentlich	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Hypophosphatämie[14]	Sehr häufig	Sehr häufig
Hypokaliämie[15]	Sehr häufig	Häufig
Hypomagnesiämie[16]	Häufig	Sehr selten
Tumorlysesyndrom	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen[17]	Sehr häufig	Gelegentlich
Schwindelgefühl[18]	Häufig	Gelegentlich
Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom[19,20]	Häufig	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Diarrhö	Sehr häufig	Gelegentlich
Übelkeit	Sehr häufig	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Ausschlag[21]	Sehr häufig	Häufig
Pruritus	Sehr häufig	Sehr selten
Trockene Haut	Sehr häufig	Sehr selten
Exfoliation der Haut	Häufig	Sehr selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Fieber	Sehr häufig	Häufig
Schüttelfrost	Sehr häufig	Gelegentlich
Untersuchungen		
Erhöhte Alanin-Aminotransferase	Häufig	Häufig
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	Häufig	Häufig

[1] Infektion der oberen Atemwege beinhaltet Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Sinusitis, Infektion der Atemwege, virale Infektion der oberen Atemwege, Rhinovirusinfektion, virale Sinusitis, virale Infektion der Atemwege und COVID-19
[2] Virusinfektion beinhaltet Zytomegalievirus-Infektion, Reaktivierung einer Zytomegalievirus-Infektion, Reaktivierung einer Epstein-Barr-Virusinfektion, Herpes simplex am Auge und Herpes-zoster-Reaktivierung
[3] Harnwegsinfektion beinhaltet Harnwegsinfektion, akute Pyelonephritis und Harnwegsinfektion durch *Escherichia*
[4] Pneumonie beinhaltet Pneumonie und COVID-19-Pneumonie
[5] Infektion der unteren Atemwege beinhaltet Infektion der unteren Atemwege und Bronchitis
[6] Sepsis beinhaltet Sepsis und septischen Schock
[7] Pilzinfektion beinhaltet Candida-Sepsis und *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie
[8] Bakterielle Infektion beinhaltet bakterielle Sinusitis und Bakteriämie
[9] Tumor Flare beinhaltet Aufflackern der Tumorerkrankung, Pleuraerguss, Tumorentzündung und Flankenschmerz
[10] Neutropenie beinhaltet Neutropenie und verminderte Neutrophilenzahl
[11] Thrombozytopenie beinhaltet Thrombozytopenie und verminderte Thrombozytenzahl
[12] Von der *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*

[13] Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) beinhaltet HLH
[14] Hypophosphatämie beinhaltet Hypophosphatämie und erniedrigten Phosphor im Blut
[15] Hypokaliämie beinhaltet Hypokaliämie und erniedrigtes Kalium im Blut
[16] Hypomagnesiämie beinhaltet Hypomagnesiämie und Abnahme von Magnesium im Blut
[17] Kopfschmerzen beinhalten Kopfschmerzen, Migräne und Beschwerden im Kopfbereich
[18] Schwindel beinhaltet Schwindel und Vertigo
[19] In Übereinstimmung mit dem medizinischen Konzept der ICANS gemäß der *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* und beinhaltet Verwirrtheitszustand, ICANS, Lethargie, Enzephalopathie, Bewusstseinsstörung und Gedächtnisstörungen
[20] Die Berechnung der Häufigkeit basiert auf zusätzlichen klinischen Studien
[21] Ausschlag beinhaltet Ausschlag, erythematösen Ausschlag, exfoliativen Ausschlag, makulösen Ausschlag, makulo-papulösen Ausschlag, juckenden Ausschlag, pustulösen Ausschlag, Erythem, palmares Erythem, Dermatitis, akneiforme Dermatitis, Kontaktdermatitis, palmar-plantare Erythrodysästhesie und morbiliformen Ausschlag
[22] Ein tödlicher Ausgang trat bei den Begriffen HLH, COVID-19, COVID-19-Pneumonie und septischer Schock bei der subkutanen Injektion von Lunsumio und bei den Begriffen Pneumonie und Sepsis bei der intravenösen Infusion von Lunsumio auf.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

Ein CRS (ASTCT-Klassifizierungs-System) jeglichen Grades trat bei 39 % (86/218) der Patienten auf, die mittels intravenöser Infusion mit Lunsumio behandelt wurden, wobei Grad 2 bei 14 %, Grad 3 bei 2,3 % und Grad 4 bei 0,5 % der mit Lunsumio behandelten Patienten auftrat. Bei dem einen Patienten mit dem Ereignis von Grad 4 handelte es sich um einen Patienten mit FL in der leukämischen Phase, bei dem gleichzeitig auch ein TLS auftrat.

Ein CRS jeglichen Grades trat bei 15 % der Patienten nach der Tag-1-Dosis von Zyklus 1 auf, bei 5 % nach der Tag-8-Dosis von Zyklus 1, bei 33 % nach der Tag-15-Dosis von Zyklus 1, bei 5 % der Patienten trat es nach Zyklus 2 und bei 1 % in Zyklus 3 und weiteren Zyklen auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des CRS ab Beginn der Verabreichung betrug an Tag 1 von Zyklus 1 5 Stunden (Bereich: 1 – 73 Stunden), an Tag 8 von Zyklus 1 28 Stunden (Bereich: 5 – 81 Stunden), an Tag 15 von Zyklus 1 25 Stunden (Bereich: 0,1 – 391 Stunden) und an Tag 1 von Zyklus 2 46 Stunden (Bereich: 12 – 82 Stunden). Das CRS klang bei allen Patienten ab und die mediane Dauer der CRS-Ereignisse betrug 3 Tage (Bereich: 1 – 29 Tage).

Bei den 86 Patienten, bei denen es zu einem CRS kam, waren die häufigsten Anzeichen und Symptome des CRS Fieber (98 %), Schüttelfrost (36 %), Hypotonie (35 %), Tachykardie (24 %), Hypoxie (22 %) und Kopfschmerzen (16 %).

Zur Behandlung eines CRS-Ereignisses wurden bei 16 % der Patienten Tocilizumab und/oder Corticosteroide eingesetzt: 6 % erhielten Tocilizumab allein, 6 % erhielten Corticosteroide allein und 4 % erhielten sowohl Tocilizumab als auch Corticosteroide. Von den 10 % der Patienten, die mit Tocilizumab (mit oder ohne Corticosteroid) behandelt wurden, erhielten 86 % nur eine Dosis Tocilizumab mit nicht mehr als zwei Dosen Tocilizumab, die zur Behandlung eines einzelnen CRS-Ereignisses verabreicht wurden. Von den Patienten mit CRS von Grad 2 wurden 48 % symptomatisch ohne Corticosteroide oder Tocilizumab behandelt, 18 % erhielten Tocilizumab allein, 21 % erhielten Corticosteroide allein und 12 % erhielten sowohl Corticosteroide als auch Tocilizumab. Patienten mit CRS von Grad 3 oder Grad 4 erhielten Tocilizumab, Corticosteroide, Vasopressoren und/oder Sauerstoffzufuhr. Bei drei Prozent der Patienten trat nach der Verabreichung von Lunsumio eine Hypotonie und/oder Hypoxie ohne Fieber auf; 2 % der Patienten erhielten Tocilizumab und/oder Corticosteroide, ohne Fieber zu haben.

Zu Krankenhausaufenthalten aufgrund eines CRS kam es bei 21 % der Patienten und die mediane Dauer des Krankenhausaufenthalts betrug 5 Tage (Bereich: 0 - 30 Tage).

Neutropenie

Eine Neutropenie jeglichen Grades trat bei 26,1 % (93/357) der Patienten auf, die mittels intravenöser Infusion oder subkutaner Injektion mit Lunsumio behandelt wurden, von denen 22,7 % Ereignisse von Grad 3 – 4 hatten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten Neutropenie/erniedrigten Neutrophilenzahl betrug 50 Tage (Bereich: 1 – 280 Tage) mit einer medianen Dauer von 8 Tagen (Bereich: 1 – 487 Tage). Von den 93 Patienten, bei denen es zu einer Neutropenie/erniedrigten Neutrophilenzahl kam, erhielten 68 % (63/93) zur Behandlung der Ereignisse Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (granulocyte colony stimulating factor - G-CSF).

Schwerwiegende Infektionen

Schwerwiegende Infektionen jeglichen Grades traten bei 17 % (60/357) der Patienten auf, die mittels intravenöser Infusion oder subkutaner Injektion mit Lunsumio behandelt wurden. Bei fünf (1,4 %) der Patienten traten gleichzeitig mit einer Neutropenie von Grad 3 –- 4 schwerwiegende Infektionen auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten schwerwiegenden Infektion betrug 92 Tage (Bereich: 1 – 408 Tage) mit einer medianen Dauer von 15,5 Tagen (Bereich: 2 – 174 Tage). Ereignisse von Grad 5 traten bei 2,5 % (9/357) der Patienten auf, darunter COVID-19-Pneumonie, COVID-19, Pneumonie, septischer Schock und Sepsis.

Opportunistische Infektionen

Bei Patienten, die mit einer intravenösen Infusion oder subkutanen Injektion von Lunsumio behandelt wurden, traten bei 3,1 % (11/357) der Patienten opportunistische Infektionen jeden Grades auf. *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie wurde bei 5 Patienten (1,4 %) berichtet, wobei 2 der Patienten (0,6 %) Ereignisse vom Grad 3 hatten. Eine Zytomegalievirus-Infektion/Reaktivierung wurde

bei 4 Patienten (1,1 %) berichtet, wobei bei 2 Patienten (0,6 %) eine Reaktivierung einer Zytomegalievirus-Infektion vom Grad 3 auftrat.

Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom

Über eine breitere Population klinischer Studien hinweg trat ein Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* - ICANS) bei 2,1 % (20/949) der Patienten auf, 19 Patienten hatten Ereignisse von Grad 1 - 2 und 1 Patient hatte ein Ereignis von Grad 3. Die Mehrzahl der Ereignisse trat während des ersten Behandlungszyklus auf. Die meisten Fälle klangen ab. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses ab der ersten Dosis betrug 17 Tage (Bereich: 1 - 48 Tage). Die mediane Dauer betrug 3 Tage (Bereich: 1 – 20 Tage). Eine Bewertung der Immuneffektorzellen-assoziierten Enzephalopathie (*immune effector cell-associated encephalopathy* [ICE]) wurde bei der referenzierten Studienpopulation nicht systematisch durchgeführt.

Tumor Flares

Zu Tumor Flares (einschließlich Pleuraerguss und Tumorentzündung) kam es bei 3,1 % (11/357) der Patienten, die mittels intravenöser Infusion oder subkutaner Injektion mit Lunsumio behandelt wurden. Davon hatten 1,4 % Ereignisse von Grad 2 und 1,4 % von Grad 3. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 13 Tage (Bereich: 2 – 84 Tage) und die mediane Dauer 36 Tage (Bereich: 15 – 105 Tage).

Tumorlysesyndrom (TLS)

Ein TLS trat bei 0,6 % (2/357) der Patienten, die mittels intravenöser Infusion oder subkutaner Injektion mit Lunsumio behandelt wurden, gleichzeitig mit einem CRS auf. Ein Patient mit follikulärem Lymphom befand sich in der leukämischen Phase und erlitt ein TLS von Grad 4. Das TLS trat an den Tagen 2 und 24 auf und klang innerhalb von 3 bzw. 6 Tagen ab.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und es muss eine angemessene symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Substanzen, andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FX25

Wirkmechanismus

Mosunetuzumab ist ein bispezifischer Anti-CD20/CD3-Antikörper, der T-Zellen veranlasst, sich gegen CD20-exprimierende B-Zellen zu richten. Er ist ein abhängiger Agonist; die gezielte Abtötung von B-Zellen wird nur bei gleichzeitiger Bindung an CD20 auf B-Zellen und CD3 auf T-Zellen beobachtet. Das Zusammenwirken beider Arme von Mosunetuzumab führt zur Bildung einer immunologischen Synapse zwischen einer Ziel-B-Zelle und einer zytotoxischen T-Zelle und damit zur T-Zell-Aktivierung. Die anschließende gezielte Freisetzung von Perforin und Granzymen aufgrund der T-Zell-Aktivierung durch die immunologische Synapse führt zur Lyse der B-Zellen und damit zum Zelltod.

Lunsumio verursachte sowohl durch intravenöse als auch durch subkutane Anwendung bei der Mehrzahl der Patienten (95,2 % bzw. 94,1 %) nach dem ersten Anwendungszyklus (bis Zyklus 2, Tag 1) eine B-Zell-Depletion (definiert als eine CD19-B-Zellzahl < 5 Zellen/µl), die während der gesamten Behandlungsdauer erhalten blieb.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rezidivierendes oder refraktäres B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

Es wurde eine unverblindete, multizentrische Multikohortenstudie (GO29781) durchgeführt, um Lunsumio bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (-NHL), für die keine Behandlung zur Verfügung stand, bei der eine Verbesserung des Überlebens zu erwarten war, zu untersuchen. In der Kohorte mit follikulärem Lymphom (FL) (n = 90) mussten die Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem FL (Grad 1-3A) mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben,

einschließlich eines monoklonalen Anti-CD20-Antikörpers und eines Alkylans. Patienten mit FL von Grad 3B und Patienten mit transformiertem FL bei Studienbeginn waren ausgeschlossen; Patienten mit einem transformierten FL in der Anamnese, aber mit einem FL von Grad 1 - 3A bei Studienbeginn wurden in die FL-Kohorte eingeschlossen.

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit einem *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-Performance-Status ≥ 2, signifikanter kardiovaskulärer Erkrankung (z. B. Herzinsuffizienz Klasse III oder IV der New York Heart Association, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, instabile Arrhythmien oder instabile Angina pectoris), signifikanter aktiver Lungenerkrankung, eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [CrCl] < 60 ml/min mit erhöhtem Serumkreatininspiegel), aktiver Autoimmunerkrankung, die eine immunsuppressive Therapie erfordert, aktiven Infektionen (d. h. chronisch aktive Epstein-Barr-Virus(EBV)-Infektion, akute oder chronische Hepatitis C, Hepatitis B, humanes Immundefizienz-Virus (HIV), progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie, aktuellem oder früherem Zentralnervensystem(ZNS)-Lymphom oder einer ZNS-Erkrankung, Makrophagenaktivierungssyndrom/hämophagozytischer Lymphohistiozytose in der Anamnese, früherer allogener Stammzelltransplantation oder früherer Organtransplantation.

Die Patienten erhielten Lunsumio intravenös in einem 21-tägigen Zyklus wie folgt:

- Zyklus 1, Tag 1: 1 mg
- Zyklus 1, Tag 8: 2 mg
- Zyklus 1, Tag 15: 60 mg
- Zyklus 2, Tag 1: 60 mg
- Zyklus 3 und weitere Zyklen, Tag 1: 30 mg

Die mediane Anzahl der erhaltenen Zyklen betrug 8 Zyklen. 59 % der Patienten erhielten 8 Zyklen und 18 % erhielten mehr als 8 Zyklen bis hin zu 17 Zyklen.

Das mediane Alter lag bei 60 Jahren (Bereich: 29 bis 90 Jahre), wobei 31 % der Patienten > 65 Jahre alt und 7,8 % ≥ 75 Jahre alt waren. 61 % waren männlich, 82 % waren weiß, 9 % asiatisch, 4 % schwarz, 100 % hatten einen *Eastern Cooperative Oncology Group*(ECOG)-Performance-Status von 0 oder 1 und 34 % der Patienten hatten eine „Bulky Disease" (große Tumormasse, mindestens eine Läsion > 6 cm). Die mediane Anzahl vorangegangener Therapien betrug 3 (Bereich: 2 – 10), wobei 38 % 2 vorangegangene Therapien, 31 % 3 vorangegangene Therapien und 31 % mehr als 3 vorangegangene Therapien erhalten hatten.

Alle Patienten hatten zuvor Anti-CD20- und Alkylanzien-Therapien erhalten, 21 % eine autologe Stammzelltransplantation, 19 % PI3K-Inhibitoren, 9 % eine vorherige Therapie mit Rituximab plus Lenalidomid und 3 % CAR-T-Zelltherapien. 79 % der Patienten waren refraktär gegenüber einer vorherigen Therapie mit einem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper und 53 % waren refraktär gegenüber einer Therapie mit einem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper und einem Alkylans. 69 % der Patienten erwiesen sich als refraktär gegenüber der letzten vorangegangenen Therapie und bei 52 % kam es innerhalb von 24 Monaten nach der ersten systemischen Therapie zur Krankheitsprogression.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war vollständiges Ansprechen (*complete response* - CR), das von einem unabhängigen Prüfungsgremium (*independent review facility* - IRF) gemäß den Standardkriterien für NHL (Cheson 2007) bewertet wurde. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Zusammenfassung der Wirksamkeit bei Patienten mit rezidivierendem/refraktärem FL

Wirksamkeitsparameter	**Lunsumio** **n = 90**
Mediane Beobachtungszeit 18,3 Monate (Bereich 2 – 27 Monate)	
Vollständiges Ansprechen (CR), n (%), (95-%-KI)	54 (60,0) (49,1; 70,2)
Objektive Ansprechrate (*objective response rate* - ORR), n (%) (95-%-KI) Partielles Ansprechen (*partial response* - PR) n (%) (95-%-KI)	72 (80,0) (70,3; 87,7) 18 (20,0) (12,3; 29,8)
Dauer des Ansprechens (*duration of response* - DOR)[1] Patienten mit Ereignis, n (%) Median, Monate (95-%-KI) K-M-ereignisfreier Anteil 12 Monate (95-%-KI) 18 Monate (95-%-KI)	 29 (40,3) 22,8 (9,7; NE) 61,8 (50,0; 73,7) 56,9 (44,1; 69,6)
Dauer des vollständigen Ansprechens (*duration of complete response* - DOCR)[2] Patienten mit Ereignis, n (%) Median, Monate (95-%-KI) K-M-ereignisfreier Anteil	 16 (29,6) NE (14,6; NE)

Wirksamkeitsparameter	Lunsumio n = 90
12 Monate (95-%-KI) 18 Monate (95-%-KI)	71,4 (57,9; 84,9) 63,7 (48,0; 79,4)

KI = Konfidenzintervall; K-M = Kaplan-Meier; NE = nicht erreicht
Klinischer Datenstichtag: 27. August 2021
Für den primären Endpunkt der vom IRF bewerteten CR-Rate wurde ein Hypothesentest durchgeführt.
[1] DOR ist definiert als die Zeit vom ersten Auftreten eines dokumentierten PR oder CR bis zum Eintreten eines Ereignisses (dokumentierte Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt).
[2] DOCR ist definiert als die Zeit vom ersten Auftreten eines dokumentierten CR bis zum Eintreten eines Ereignisses (dokumentierte Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt).

Die mediane Nachbeobachtungszeit für DOR betrug 14,9 Monate. Zu den zusätzlichen explorativen Wirksamkeitsergebnissen gehörten die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen (1,4 Monate, Bereich: 1,1–- 8,9) und die mediane Zeit bis zum ersten vollständigen Ansprechen (3,0 Monate, Bereich: 1,1 – 18,9).

Immunogenität

Die Immunogenität von Mosunetuzumab wurde mit einem Enzymimmunoassay (*enzyme-linked immunosorbent assay* - ELISA) untersucht. Keiner der 418 für Anti-Wirkstoff-Antikörper (*anti-drug antibodies* - ADA) auswertbaren Patienten, die in der Studie GO27981 eine intravenöse Behandlung mit Lunsumio als Monotherapie erhielten, wurde positiv auf Anti-Mosunetuzumab-Antikörper getestet. Auf Basis der verfügbaren Daten konnte die klinische Relevanz von Anti-Mosunetuzumab-Antikörpern nicht beurteilt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lunsumio eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei reifen B-Zell-Neoplasien gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Zulassung unter besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetische (PK) Exposition von Mosunetuzumab nahm über den untersuchten Dosisbereich von 0,05 bis 60 mg in etwa dosisproportional zu. Die Populationspharmakokinetik nach intravenöser Verabreichung von Lunsumio wurde durch ein 2-Kompartiment-PK-Modell mit zeitabhängiger Clearance beschrieben, die als Abnahme auf ein Steady-State-Plateau (Cl_{ss}) von einem Ausgangswert (Cl_{base}) zu Beginn der Behandlung entsprechend einer Übergangshalbwertszeit von 16,3 Tagen parametrisiert wurde. Bei Mosunetuzumab wurde eine mäßige bis hohe pharmakokinetische Variabilität beobachtet. Diese war durch eine interindividuelle Variabilität (IIV) gekennzeichnet, die sich in einem von 18 % bis 86 % reichenden Variationskoeffizienten (*coefficient of variation* - CV) für die pharmakokinetischen Parameter von Mosunetuzumab widerspiegelte: Die IIV wurde für Cl_{base} (63 % CV), zentrales Verteilungsvolumen (31 % CV), peripheres Verteilungsvolumen (25 % CV), Cl_{ss} (18 % CV) und Übergangshalbwertszeit (86 % CV) geschätzt.

Nach den ersten zwei Zyklen (d. h. nach 42 Tagen) der Verabreichung von Lunsumio erreicht die Serumkonzentration am Ende der Tag-1-Dosis der intravenösen Infusion von Lunsumio von Zyklus 2 die C_{max} mit einer durchschnittlichen Maximalkonzentration von 17,9 µg/ml und einem %CV von 49,6 %. Die durchschnittliche Mosunetuzumab-Gesamtexposition (AUC) über zwei Zyklen (42 Tage) betrug 126 Tage•mg/ml mit einem %CV von 44,4 %.

Resorption

Lunsumio wird intravenös verabreicht.

Verteilung

Der Populationsschätzer des zentralen Verteilungsvolumens von Mosunetuzumab betrug 5,49 l bei intravenöser Infusion von Lunsumio. Da Mosunetuzumab ein Antikörper ist, wurden keine Proteinbindungsstudien durchgeführt.

Biotransformation

Der Stoffwechselweg von Mosunetuzumab wurde nicht direkt untersucht. Es ist zu erwarten, dass Mosunetuzumab wie andere Proteintherapeutika über katabolische Wege zu kleinen Peptiden und Aminosäuren abgebaut wird.

Elimination

Auf Basis einer populationspharmakokinetischen Analyse wurden die mittlere Cl_{ss} und die Ausgangs-Clearance (Cl_{base}) auf 1,08 l/Tag bzw. 0,584 l/Tag geschätzt. Auf Grundlage von Populationspharmakokinetik-Modellschätzungen wurde die terminale Halbwertszeit im Steady State auf 16,1 Tage geschätzt. Die Ergebnisse der Studie GO29781 deuten darauf hin, dass die Serumkonzentration von Mosunetuzumab am Ende der intravenösen Infusion den C_{max} erreicht und bi-exponentiell abfällt.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse mit Patienten im Alter von 19 – 96 Jahren (n = 439) hat das Alter keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Mosunetuzumab. Es wurde kein klinisch bedeutsamer Unterschied in der Pharmakokinetik von Mosunetuzumab bei Patienten in dieser Altersgruppe beobachtet.

Körpergewicht

Wie bei anderen therapeutischen Proteinen bestand ein positiver Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht und der geschätzten Clearance und dem Verteilungsvolumen von Mosunetuzumab. Auf Grundlage einer Expositions-Wirkungs-Analyse und der klinischen Expositionsgrenzbereiche, unter Berücksichtigung der Exposition bei Patienten mit „niedrigem" (< 50 kg) oder „hohem" (≥ 112 kg) Körpergewicht, ist jedoch keine Dosisanpassung aufgrund des Körpergewichts der Patienten erforderlich.

Geschlecht

Basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse ist die Steady-State-Clearance von Mosunetuzumab bei Frauen geringfügig niedriger (~ 13 %) als bei Männern. Auf Grundlage einer Expositions-Wirkungs-Analyse ist keine Dosisanpassung aufgrund des Geschlechts erforderlich.

Ethnische Zugehörigkeit

Die ethnische Zugehörigkeit (asiatisch vs. nicht-asiatisch) wurde nicht als eine Kovariate identifiziert, die die Pharmakokinetik von Mosunetuzumab beeinflusst.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine speziellen Studien durchgeführt, um die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Mosunetuzumab zu ermitteln. Es ist zu erwarten, dass die renale Elimination von intaktem Mosunetuzumab, einem monoklonalen IgG-Antikörper, gering und von untergeordneter Bedeutung ist.

Die pharmakokinetische Populationsanalyse von Mosunetuzumab ergab, dass die Kreatinin-Clearance (CrCl) die Pharmakokinetik von Mosunetuzumab nicht beeinflusst. Die Pharmakokinetik von Mosunetuzumab bei Patienten mit leichter (CrCl 60 bis 89 ml/min, n = 178) oder mäßiger (CrCl 30 bis 59 ml/min, n = 53) Nierenfunktionsstörung war ähnlich wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCl ≥ 90 ml/min, n = 200). Zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 bis 29 ml/min) liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten vor (n = 1). Daher können keine Dosisempfehlungen gegeben werden. Lunsumio wurde nicht bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und/oder Dialysepatienten untersucht.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Es wurden keine speziellen Studien durchgeführt, um die Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Mosunetuzumab zu ermitteln. IgG wird hauptsächlich über den intrazellulären Katabolismus eliminiert und es ist nicht zu erwarten, dass Leberfunktionsstörungen die Clearance von Mosunetuzumab beeinflussen.

Die pharmakokinetische Populationsanalyse von Mosunetuzumab ergab, dass eine Leberfunktionsstörung die Pharmakokinetik von Mosunetuzumab nicht beeinflusst. Die Pharmakokinetik von Mosunetuzumab bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > ULN bis 1,5 x ULN oder AST > ULN, n = 53) war ähnlich wie bei Patienten mit normaler Leberfunktion (n = 384). Die Anzahl der Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 1,5 - 3 x ULN, jegliche AST, n = 2) ist begrenzt und es wurden keine Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Mosunetuzumab bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Systemische Toxizität

Zu den wichtigsten präklinischen Befunden, die in Studien mit Mosunetuzumab zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Verabreichung über einen Zeitraum von bis zu 26 Wochen festgestellt wurden, gehörten ein vorübergehendes CRS nach der Verabreichung, das hauptsächlich nach der ersten Dosis auftrat, vaskuläre/perivaskuläre entzündliche Zellinfiltrate, die vorwiegend im ZNS und seltener in anderen Organen auftraten und wahrscheinlich auf die Freisetzung von Zytokinen und die Aktivierung von Immunzellen zurückzuführen waren, sowie eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen nach chronischer Verabreichung aufgrund einer anhaltenden B-Zell-Depletion.

Alle Befunde galten als pharmakologisch vermittelte Wirkungen und waren reversibel. In den Studien trat ein einziger Krampfanfall auf, und zwar bei einem Tier mit C_{max}-Werten bzw. AUC-Expositionen (zeitlich gemittelt über 7 Tage), die 3,3- bzw. 1,8-mal höher waren als bei Patienten, die in der Studie GO29781 mit der empfohlenen Dosis und dem empfohlenen Dosierungsschema von Lunsumio behandelt wurden.

Beeinträchtigung der Fertilität

In eine 26-wöchige Studie zur chronischen Toxizität an geschlechtsreifen Cynomolgus-Affen nach intravenöser Infusion wurde eine Untersuchung der männlichen und weiblichen Reproduktionsorgane aufgenommen. Mosunetuzumab hatte bei Expositionen (Fläche unter der Plasma-Konzentrationszeitkurve, *area under the curve* - AUC), die mit der Exposition (AUC) bei Patienten, die die empfohlene Dosis erhielten, vergleichbar waren, keine Auswirkungen auf die männlichen oder weiblichen Reproduktionsorgane.

Reproduktionstoxizität

Mit Mosunetuzumab wurden keine tierexperimentellen Studien zur Entwicklungstoxizität durchgeführt. Aufgrund der geringen plazentaren Übertragung von Antikörpern während des ersten Trimesters, des Wirkmechanismus und der verfügbaren Daten zu Mosunetuzumab sowie der Daten zur Klasse der Anti-CD20-Antikörper ist das Risiko einer Teratogenität gering. Studien mit Mosunetuzumab an nicht trächtigen Tieren haben gezeigt, dass eine anhaltende B-Zell-Depletion zu einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen führen kann, die zu einem Verlust des Fetus führen können. Ein vorübergehendes CRS in Zusammenhang mit der Verabreichung von Lunsumio kann der Schwangerschaft ebenfalls schaden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Methionin
Essigsäure (zur pH-Anpassung)
Saccharose
Polysorbat 20 (E 432)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

- Lunsumio nicht mit anderen Arzneimitteln mischen oder über dieselbe Infusionsleitung verabreichen.
- Zur Verdünnung von Lunsumio keine anderen Lösungsmittel als 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) oder als 4,5-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,45 %) verwenden, da deren Verwendung nicht geprüft wurde.
- Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Lunsumio und intravenösen Infusionsbeuteln mit produktberührenden Materialien aus Polyvinylchlorid (PVC) oder Polyolefinen (PO) wie Polyethylen (PE) und Polypropylen (PP) beobachtet. Darüber hinaus wurden keine Inkompatibilitäten mit Infusionssets oder Infusionshilfen mit produktberührenden Materialien aus PVC, PE, Polyurethan (PUR), Polybutadien (PBD), Silikon, Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS), Polycarbonat (PC), Polyetherurethan (PEU), fluoriertem Ethylen-Propylen (FEP) oder Polytetrafluorethylen (PTFE) oder mit Tropfkammerfiltermembranen aus Polyamid (PA) beobachtet.
- Keinen Inline-Filter verwenden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Verdünnte Lösung

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C und für 24 Stunden bei 9 °C – 30 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht soll die zubereitete Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Lagerungszeiten und -bedingungen beim Anwender und diese sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten, aseptischen Bedingungen vorgenommen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit einem Fluorharz-laminierten Gummistopfen und einem Aluminiumsiegel mit dunkelgrauer Flip-Off-Kappe aus Kunststoff, die 1 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält.

Packung mit einer Durchstechflasche.

30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit einem Fluorharz-laminierten Gummistopfen und einem Aluminiumsiegel mit hellblauer Flip-Off-Kappe aus Kunststoff, die 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält.

Packung mit einer Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Um Medikationsfehler zu vermeiden, überprüfen Sie die Etiketten der Durchstechflaschen und stellen Sie sicher, dass es sich bei dem Medikament, das zubereitet und verabreicht werden soll, um Lunsumio zur intravenösen Infusion und nicht um Lunsumio zur subkutanen Injektion handelt.

Lunsumio enthält keine Konservierungsmittel und ist nur zur einmaligen Entnahme bestimmt. Bei der Handhabung dieses Arzneimittels ist eine sachgemäße aseptische Technik anzuwenden. Nicht schütteln.

Hinweise zur Verdünnung

Lunsumio muss vor der Verabreichung von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen in einem Infusionsbeutel aus PVC oder Polyolefin (PO) wie Polyethylen (PE) und Polypropylen, der 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) oder 4,5-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,45 %) enthält, verdünnt werden.

Für die Zubereitung von Lunsumio sind eine sterile Nadel und Spritze zu verwenden. Nicht verwendete Mengen sind zu verwerfen.

Für die intravenöse Verabreichung ist eine separate Infusionsleitung zu verwenden.

Verwenden Sie für die Verabreichung von Lunsumio keinen Inline-Filter.

Tropfkammerfilter können für die Verabreichung von Lunsumio verwendet werden.

Vorbereitung für die Infusion

1. Aus dem Infusionsbeutel ein Volumen von 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) oder 4,5-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,45 %) entnehmen, das gemäß nachstehender Tabelle 8 dem Volumen von Lunsumio entspricht, welches für die Dosis des Patienten benötigt wird und verwerfen.
2. Die benötigte Menge von Lunsumio mit einer sterilen Spritze aus der Durchstechflasche entnehmen und durch Gabe in den Infusionsbeutel verdünnen. Die nicht verwendete, in der Durchstechflasche verbliebene Menge verwerfen.

Tabelle 8: Verdünnung von Lunsumio

Tag der Behandlung		Dosis von Lunsumio	Volumen von Lunsumio in 9-mg/ml (0,9 %) oder 4,5-mg/ml (0,45 %) -Natriumchlorid-Injektionslösung	Größe des Infusionsbeutels
Zyklus 1	Tag 1	1 mg	1 ml	50 ml oder 100 ml
	Tag 8	2 mg	2 ml	50 ml oder 100 ml
	Tag 15	60 mg	60 ml	100 ml oder 250 ml
Zyklus 2	Tag 1	60 mg	60 ml	100 ml oder 250 ml
Zyklus 3 und weitere Zyklen	Tag 1	30 mg	30 ml	100 ml oder 250 ml

3. Die Infusionslösung durch langsames Umdrehen des Infusionsbeutels vorsichtig mischen. Nicht schütteln.
4. Den Infusionsbeutel auf Partikel prüfen und falls vorhanden entsorgen.
5. Das Abziehetikett aus der Gebrauchsinformation auf den Infusionsbeutel kleben.

Zu den Aufbewahrungsbedingungen der Infusionsbeutel siehe Abschnitt 6.3.

Beseitigung

Die Freisetzung von Pharmazeutika in die Umwelt ist zu minimieren. Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser entsorgt werden und die Beseitigung über den Hausmüll ist zu vermeiden.

Die folgenden Punkte sind bei der Verwendung und Beseitigung von Spritzen und anderen scharfen medizinischen Gegenständen unbedingt zu beachten:

- Nadeln und Spritzen dürfen niemals wiederverwendet werden.
- Alle gebrauchten Nadeln und Spritzen müssen in einen Behälter für scharfe und spitze Gegenstände (durchstichsicheren Einwegbehälter) gegeben werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 3. Juni 2022
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. Mai 2026

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon (07624) 14-0
Telefax (07624) 1019

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.