

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lunsumio 1 mg koncentratas infuziniam tirpalui
Lunsumio 30 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Lunsumio 1 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Kiekviename flakone 1 ml yra 1 mg mosunetuzumabo (*mosunetuzumabum*), kurio koncentracija 1 mg/ml.

Lunsumio 30 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Kiekviename flakone 30 ml yra 30 mg mosunetuzumabo (*mosunetuzumabum*), kurio koncentracija 1 mg/ml.

Mosunetuzumabas yra visos grandinės, humanizuotas anti-CD20/CD3 G1 izotipo imunoglobulinas G (IgG), kuris pagamintas kininio žiurkėnuko kiaušidžių ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Skaidrus bespalvis skystis, kurio pH 5,8, o osmolališkumas 240-333 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lunsumio monoterapija skirta recidyvavusia ar atsparia folikuline limfoma (FL) sergančių suaugusių pacientų gydymui, kuriems anksčiau buvo skirti bent du sisteminio poveikio gydymo būdai.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Lunsumio būtina vartoti tik prižiūrint atitinkamam sveikatos priežiūros specialistui, turinčiam priešvėžinio gydymo skyrimo patirties, ir gydymo įstaigoje, kurioje yra atitinkama įranga, skirta sunkioms reakcijoms, tokioms kaip citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS), valdyti (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Profilaktika ir premedikacija

Lunsumio reikia skirti pacientams, kuriems užtikrinta gera skysčių pusiausvyra organizme.

1 pateikiama informacija apie rekomenduojamą premedikaciją siekiant išvengti CIS ir su infuzija susijusių reakcijų.

1 lentelė. Premedikacija, kurią reikia skirti pacientams prieš Lunsumio infuziją

Pacientai, kuriems reikalinga premedikacija	Premedikacija	Skyrimas
1-asis ir 2-asis ciklai: visi pacientai 3-iasis ir vėlesni ciklai: pacientai, kuriems skiriant ankstesnę dozę pasireiškė bet kurio laipsnio CIS	Intraveniniai kortikosteroidai: 20 mg deksametazono arba 80 mg metilprednizolono	Baigti bent likus 1 valandai iki Lunsumio infuzijos
	Antihistamininis preparatas: 50-100 mg difenhidramino hidrochlorido arba ekvivalentinė per burną vartojamo ar intraveninio antihistamininio preparato dozė	Bent 30 minučių prieš Lunsumio infuziją
	Antipiretikas: 500-1 000 mg paracetamolio	

Rekomenduojama Lunsumio dozė kiekvienam 21 dienų trukmės ciklui nurodyta 2 lentelėje.

2 lentelė. Lunsumio dozė recidyvavusia ar atsparia folikuline limfoma sergantiems pacientams

Gydymo diena	Lunsumio dozė	Infuzijos greitis
1-asis ciklas	1-oji diena	1-ojo ciklo metu Lunsumio infuzijos turi būti suleistos per mažiausiai 4 valandas.
	8-oji diena	
	15-oji diena	
2-asis ciklas	1-oji diena	Jeigu 1-ojo ciklo metu infuzijos buvo gerai toleruojamos, vėlesnes Lunsumio infuzijas galima suleisti per 2 valandas.
3-iasis ir vėlesni ciklai	1-oji diena	

Gydymo trukmė

Lunsumio reikia skirti 8 ciklus, nebent pacientui pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis arba ligos progresavimas.

Pacientams, kuriems pasiekiamas visiškas atsakas, po 8-ojo ciklo tolesnio gydymo skirti nereikia. Pacientams, kuriems po 8-ojo gydymo Lunsumio ciklo pasiekiamas dalinis atsakas arba stabili ligos eiga, reikia paskirti papildomus 9 gydymo ciklus (iš viso 17 ciklų), nebent pacientui pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis arba ligos progresavimas.

Praleistos ar pavėluotos dozės

Jeigu bet kurią 1-ojo ciklo dozę pavėluojama suleisti > 7 dienas, reikia pakartotinai suleisti ankstesnę toleruotą dozę, o vėliau atnaujinti suplanuotos gydymo schemos skyrimą.

Jeigu vaistinio preparato vartojimas laikinai nutraukiamas tarp 1-ojo ir 2-ojo ciklų bei dėl to intervalas tarp dozių vartojimo yra ≥ 6 savaitės, 1-ąją dieną reikia paskirti 1 mg Lunsumio dozę, 8-ąją dieną paskirti 2 mg dozę, o vėliau 15-ąją dieną paskirti planuotą 2-ojo gydymo ciklo 60 mg dozę.

Jeigu vaistinio preparato vartojimas laikinai nutraukiamas ir tarp 3-iojo ciklo bei bet kurio vėlesnio ciklo intervalas tarp dozių vartojimo yra ≥ 6 savaitės, 1-ąją dieną reikia paskirti 1 mg Lunsumio dozę, 8-ąją dieną paskirti 2 mg dozę, o vėliau atnaujinti planuotą gydymo schemą 15-ąją dieną paskiriant 30 mg dozę.

Dozės keitimas

Pacientams, kuriems pasireiškia 3-iojo ar 4-ojo laipsnių reakcijų (pvz., sunki infekcija, naviko simptomų paūmėjimas, naviko lizės sindromas), gydymą reikia laikinai nutraukti, kol simptomai neišnyks (žr. 4.4 skyrių).

CIS reikia nustatyti remiantis klinikiniais simptomais (žr. 4.4 skyrių). Pacientų būklę reikia iširti, siekiant nustatyti kitas galimas karščiavimo, hipoksijos ir hipotenzijos priežastis, pavyzdžiui, infekciją ar sepsį, bei atitinkamai gydyti. Su infuzija susijusių reakcijų (SISR) kliniškai gali būti neįmanoma atskirti nuo CIS pasireiškimo. Jeigu įtariamas CIS arba SISR pasireiškimas, pacientus reikia gydyti pagal 3 lentelėje pateiktas rekomendacijas.

3 lentelė. CIS laipsniavimas¹ ir valdymas

CIS laipsnis	CIS valdymas²	Kita suplanuota Lunsumio infuzija
1-ojo laipsnio Karščiavimas $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$	Jeigu CIS pasireiškia infuzijos metu: <ul style="list-style-type: none">• infuziją reikia laikinai nutraukti ir gydyti pasireiškusių simptomus;• simptomams išnykus, infuziją reikia atnaujinti tuo pačiu greičiu;• jeigu atnaujinus infuziją simptomai vėl pasikartoja, šią infuziją reikia visam laikui nutraukti. Jeigu CIS pasireiškia po infuzijos pabaigos: <ul style="list-style-type: none">• reikia gydyti pasireiškusių simptomus. Jeigu CIS tęsiasi > 48 valandas po simptominio gydymo paskyrimo: <ul style="list-style-type: none">• reikia svarstyti deksametazono³ ir (arba) tocilizumabo^{4,5} skyrimą.	Simptomai turi būti išnykę likus bent 72 valandoms iki kitos infuzijos. Paciento būklę reikia dažniau stebėti.
2-ojo laipsnio Karščiavimas $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ir (arba) hipotenzija, kai dar nereikia skirti vazopresorių, ir (arba) hipoksija, kai reikia nedidelio deguonies kiekio tiekimo ⁶ per nosinę kaniulę arba šalia veido	Jeigu CIS pasireiškia infuzijos metu: <ul style="list-style-type: none">• infuziją reikia laikinai nutraukti ir gydyti pasireiškusių simptomus;• simptomams išnykus, infuziją reikia atnaujinti 50 % mažesniu greičiu;• jeigu atnaujinus infuziją simptomai vėl pasikartoja, šią infuziją reikia visam laikui nutraukti. Jeigu CIS pasireiškia po infuzijos pabaigos: <ul style="list-style-type: none">• reikia gydyti pasireiškusių simptomus. Jeigu paskyrus simptominį gydymą būklė nepagerėja: <ul style="list-style-type: none">• reikia svarstyti deksametazono³ ir (arba) tocilizumabo^{4,5} skyrimą.	Simptomai turi būti išnykę likus bent 72 valandoms iki kitos infuzijos. Reikia skirti atitinkamą maksimalią premedikaciją ⁷ . Reikia apsvarstyti kitos infuzijos skyrimą 50 % mažesniu greičiu bei dažniau stebėti paciento būklę.
3-iojo laipsnio Karščiavimas $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ir (arba) hipotenzija, kai reikia skirti vieną vazopresorių (kartu su	Jeigu CIS pasireiškia infuzijos metu: <ul style="list-style-type: none">• šią infuziją reikia visam laikui nutraukti;• reikia gydyti pasireiškusių simptomus;• paskirti deksametazono³ ir (arba) tocilizumabo^{4,5}.	Simptomai turi būti išnykę likus bent 72 valandoms iki kitos infuzijos.

vazopresinu ar be jo), ir (arba) hipoksija, kai reikia didelio deguonies kiekio tiekimo ⁸ per nosinę kaniulę, veido kaukę, nereversinę kaukę ar <i>Venturi</i> kaukę	<p>Jeigu CIS pasireiškia po infuzijos pabaigos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reikia gydyti pasireiškusių simptomus; • paskirti deksametazono³ ir (arba) tocilizumabo^{4,5}. <p>Jeigu CIS neišnyksta skiriant deksametazono ir tocilizumabo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reikia paskirti alternatyvaus imunosupresanto⁹ ir 1 000 mg per parą metilprednizolono dozę į veną, kol pasireiškis kliniškinis pagerėjimas. 	<p>Kitai infuzijai atlikti pacientus reikia hospitalizuoti.</p> <p>Reikia skirti atitinkamą maksimalią premedikaciją⁷.</p> <p>Kitą infuziją reikia skirti 50 % mažesniu greičiu.</p>
<p>4-ojo laipsnio</p> <p>Karščiavimas ≥ 38 °C ir (arba) hipotenzija, kai reikia skirti kelis vazopresorius (neįskaitant vazopresino), ir (arba) hipoksija, kai reikia deguonies skyrimo teigiamo slėgio metodu (pvz., CPAP, BiPAP, intubacijos ir mechaninės plaučių ventiliacijos būdu)</p>	<p>Jeigu CIS pasireiškia infuzijos metu arba po jos pabaigos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gydymą Lunsumio reikia visam laikui nutraukti; • reikia gydyti pasireiškusių simptomus; • paskirti deksametazono³ ir (arba) tocilizumabo^{4,5}. <p>Jeigu CIS neišnyksta skiriant deksametazono ir tocilizumabo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reikia paskirti alternatyvaus imunosupresanto⁹ ir 1 000 mg per parą metilprednizolono dozę į veną, kol pasireiškis kliniškinis pagerėjimas. 	

¹ ASTCT – Amerikos transplantacijos ir ląstelių terapijos draugija (angl. *American Society for Transplant and Cellular Therapy*). Premedikacija gali maskuoti karščiavimą, todėl tais atvejais, kai kliniškinė būklė atitinka CIS, reikia vadovautis šiomis CIS valdymo rekomendacijomis.

² Jeigu CIS neišnyksta skiriant nurodytą gydymą, apsvastykite kitas galimas priežastis, įskaitant hemofagocitinės limfocitocitozės pasireiškimą.

³ Deksametazono reikia skirti po 10 mg dozę į veną kas 6 valandas (arba ekvivalentinę dozę), kol kliniškinė būklė pagerės.

⁴ GO29781 tyrimo metu prireikus suvaldyti CIS tocilizumabo buvo leisti į veną po 8 mg/kg dozę (neviršijant 800 mg vienos infuzijos metu).

⁵ Jeigu po pirmosios dozės skyrimo kliniškiniai CIS požymiai ir simptomai nepalengvėja, antrąją 8 mg/kg tocilizumabo dozę į veną galima leisti praėjus mažiausiai 8 valandoms (galima skirti daugiausia 2 dozes vieno CIS reiškimo atveju). Per kiekvieną 6 savaičių trukmės gydymo Lunsumio laikotarpį bendrasis tocilizumabo dozių skaičius neturi viršyti 3 dozių.

⁶ Nedidelio deguonies kiekio tiekimas apibrėžiamas kaip < 6 litrų deguonies per minutę tiekimas.

⁷ Papildoma informacija pateikiama 1 lentelėje.

⁸ Didelio deguonies kiekio tiekimas apibrėžiamas kaip ≥ 6 litrų deguonies per minutę tiekimas.

⁹ Riegler L et al. (2019).

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

≥ 65 metų pacientams Lunsumio dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Lunsumio vartojimas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, neištirtas. Vertinant farmakokinetikos savybes, pacientams, kuriems yra nesunkus arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Lunsumio vartojimas pacientams, kuriems sutrikusi kepenų funkcija, netirtas. Vertinant farmakokinetikos savybes, šiems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Lunsumio saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų dar neištirti.

Vartojimo metodas

Lunsumio skirtas tik leisti į veną.

Lunsumio būtina praskiesti laikantis aseptikos sąlygų ir prižiūrint patyrusiam sveikatos priežiūros specialistui. Vaistinio preparato reikia suleisti infuzijos į veną būdu per atskirą infuzijos sistemą. Leidžiant Lunsumio negalima naudoti infuzijos sistemų su filtrais. Skiriant Lunsumio gali būti naudojami lašavimo kameros filtrai.

Pirmojo ciklo metu Lunsumio reikia skirti intraveninės infuzijos būdu per mažiausiai 4 valandas. Jeigu 1-ojo ciklo metu infuzijos gerai toleruojamos, vėlesnių ciklų metu infuzijas galima suleisti per 2 valandas.

Lunsumio draudžiama skirti injekcijos į veną ar boliuso būdu.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Citokinių išsiskyrimo sindromas (CIS)

Lunsumio vartojusiems pacientams pasireiškė CIS atvejų, įskaitant gyvybei pavojingas reakcijas (žr. 4.8 skyrių). CIS požymiai ir simptomai buvo tokie: karščiavimas, šaltkrėtis, hipotenzija, tachikardija, hipoksija ir galvos skausmas. Su infuzija susijusių reakcijų kliniškai gali būti neįmanoma atskirti nuo CIS pasireiškimo. CIS atvejų daugiausia pasireiškė 1-ojo ciklo metu ir dažniausiai jie buvo susiję su 1-oios dienos bei 15-osios dienos dozių skyrimu.

Bent 1-ojo ir 2-ojo ciklų metu pacientams reikia skirti premedikaciją kortikosteroidais, antipiretikais ir antihistamininiais preparatais. Prieš skiriant Lunsumio pacientų organizme būtina užtikrinti gerą skysčių pusiausvyrą. Pacientų būklę reikia stebėti dėl CIS požymių ar simptomų pasireiškimo. Pacientams reikia nurodyti, kad nedelsdami kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu kuriuo nors metu pasireikštų CIS požymių ar simptomų. Prireikus gydytojai turi paskirti gydymą pagalbinėmis priemonėmis, tocilizumabu ir (arba) kortikosteroidais (žr. 4.2 skyrių).

Sunkios infekcijos

Lunsumio vartojusiems pacientams pasireiškė sunkių infekcijų, tokių kaip pneumonija, bakteriemija ir sepsis ar septinis šokas, o kai kurie iš šių atvejų lėmė pavojų gyvybei ar mirtį (žr. 4.8 skyrių). Po Lunsumio infuzijos skyrimo pacientams buvo nustatyta febrilinės neutropenijos atvejų.

Lunsumio negalima skirti, jeigu pacientui yra aktyvi infekcija. Reikia laikytis atsargumo priemonių svarstant Lunsumio skyrimą pacientams, kuriems anksčiau buvo nustatyta recidyvuojančių ar lėtinių infekcijų (pvz., lėtinė aktyvi Epšteino-Baro (*Epstein-Barr*) viruso sukelta infekcija), kuriems yra gretutinių būklių, galinčių skatinti infekcijų pasireiškimą, arba kuriems anksčiau buvo skirtas stipraus poveikio imunosupresinis gydymas. Prireikus pacientams reikia skirti profilaktinį gydymą vaistiniaisiais preparatais nuo bakterijų, virusų ir (arba) grybelių. Prieš paskiriant Lunsumio ir po jo skyrimo reikia stebėti pacientų būklę dėl infekcijų požymių ir simptomų pasireiškimą bei prireikus atitinkamai gydyti. Pasireiškus febrilinei neutropenijai, pacientus reikia iširti dėl galimo infekcijos pasireiškimą bei skirti gydymą antibiotikais, skysčiais ir kitomis simptominėmis priemonėmis pagal vietines rekomendacijas.

Naviko simptomų paūmėjimas

Lunsumio vartojusiems pacientams nustatyta naviko simptomų paūmėjimo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Tokiais simptomais gali būti: naujai pasireiškęs ar pasunkėjęs skysčių susikaupimas pleuros ertmėje, lokalus skausmas ir patinimas limfomos pažeistose srityse bei naviko uždegimas. Remiantis Lunsumio veikimo mechanizmu tikėtina, kad naviko simptomų paūmėjimas pasireiškia dėl T ląstelių susikaupimo naviko audiniuose po Lunsumio skyrimo.

Nenustatyta specifinių naviko simptomų paūmėjimo rizikos veiksnių, tačiau dėl tokio reiškinio nulemta masės efekto yra didesnė komplikacijų rizika tiems pacientams, kuriems didelės apimties navikas lokalizuojasi arti kvėpavimo takų ir (arba) gyvybinių organų. Reikia stebėti Lunsumio gydomų pacientų būklę bei vertinti naviko simptomų paūmėjimą, kai navikas yra kritiškai svarbioje anatomicinėje srityse.

Naviko lizės sindromas (NLS)

Lunsumio vartojusiems pacientams nustatyta NLS atvejų (žr. 4.8 skyrių). Prieš skiriant Lunsumio pacientų organizme būtina užtikrinti gerą skysčių pusiausvyrą. Prireikus pacientams reikia paskirti profilaktinį gydymą šlapimo rūgšties koncentraciją mažinančiais vaistiniaisiais preparatais (pvz., alopurinoliu, rasburikaze). Pacientų būklę reikia stebėti dėl NLS požymių ar simptomų pasireiškimą, ypač tiems pacientams, kurių navikas yra didelės apimties ar greitai proliferuojantis, bei tiems pacientams, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija. Reikia atlikti biocheminius kraujo tyrimus bei nedelsiant koreguoti jų pakitimus.

Imunizacija

Kartu su Lunsumio negalima skirti gyvųjų ir (arba) gyvųjų susilpnintų vakcinų. Nebuvo atlikta tyrimų su pacientais, kuriems neseniai buvo paskirta gyvųjų vakcinų.

Paciento kortelė

Vaisto skiriantis gydytojas privalo su pacientu aptarti gydymo Lunsumio keliamas rizikas. Pacientui reikia duoti Paciento kortelę ir nurodyti visada ją turėti su savimi. Paciento kortelėje aprašomi dažniausi CIS požymiai ir simptomai bei nurodoma, kada pacientui reikia kreiptis medicininės pagalbos.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Negalima atmesti laikino kliniškai reikšmingo poveikio CYP450 substratams su siauru terapinio poveikio indeksu, kurių dozė koreguojama individualiai (pvz., varfarinui, vorikonazolui, ciklosporinui ir kitiems), kadangi pradėjus gydymą Lunsumio laikinai padidėja citokinų kiekis, o tai gali slopinti CYP450 fermentus. Pradedant gydymą Lunsumio pacientams, kurie vartoja CYP450 substratų su

siauru terapinio poveikio indeksu, reikia apsvaistyti terapinio poveikio stebėjimo būtinybę. Prireikus reikia koreguoti kartu vartojamo vaistinio preparato dozę.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / Kontracepcija

Vaisingos moterys gydymo Lunsumio metu ir dar bent 3 mėnesius po paskutiniosios Lunsumio infuzijos turi naudoti kontracepcijos priemones.

Nėštumas

Duomenų apie Lunsumio vartojimą nėštumo metu nėra. Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima nustatyti toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Lunsumio nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar mosunetuzumabas ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Gydymo Lunsumio metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų apie poveikį žmonių vaisingumui neturima. Atikus 26 savaičių trukmės toksinio poveikio tyrimus su krabaėdėmis makakomis (*cynomolgus* beždžionėmis), kai joms susidariusios ekspozicijos (AUC) buvo panašios į ekspoziciją (AUC) pacientams, vartojantiems rekomenduojamą vaistinio preparato dozę, nebuvo nustatyta patinų ar patelių reprodukcijos organų sutrikimų.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Lunsumio gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai.

Pacientų, kuriems pasireiškia sutrikusios sąmonės reiškiniai, būklę reikia ištirti, ir jiems reikia nurodyti nevairuoti bei nevaldyti sudėtingų ar potencialiai pavojingų mechanizmų, kol šie reiškiniai neišnyks.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Šiame skyriuje aprašytos nepageidaujamos reakcijos (NR) buvo nustatytos pagrindžiamojo klinikinio tyrimo GO29781 metu pacientams, kuriems buvo skiriamas gydymas rekomenduojama vaistinio preparato doze (n = 218). Pacientams buvo nustatyta folikulinė limfoma (41,3 %), difuzinė didelių B ląstelių limfoma / transformuota folikulinė limfoma (40,4 %), mantijos ląstelių limfoma (11,5 %), *Richter* transformacija (6,4 %) ir kitokia histologinė struktūra (0,5 %). Skirtų Lunsumio ciklų skaičiaus mediana buvo 8 (svyravo nuo 1 iki 17 ciklų), kai 37 % pacientų buvo skirti 8 ciklai, o 15 % pacientų buvo skirta daugiau kaip 8 ciklai (iki 17 ciklų).

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (≥ 20 % dažniu) buvo citokinų išsiskyrimo sindromas, neutropenija, karščiavimas, hipofosfatemija ir galvos skausmas. Dažniausiai pasireiškusios sunkios nepageidaujamos reakcijos (≥ 2 % dažniu) buvo citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS) (21 % pagal ASTCT laipsniavimo sistemą), karščiavimas (5 %) ir pneumonija (3 %). Devyni iš 218 pacientų (4,1 %) nutraukė Lunsumio vartojimą dėl pasireiškusio nepageidaujamo reiškinio. CIS buvo vienintelė nepageidaujama reakcija, dėl kurios daugiau nei vienas pacientas nutraukė vaistinio preparato vartojimą (tai padarė 2 pacientai [0,9 %]).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases (OSK) ir pasireiškimo dažnio kategorijas. Pasireiškimo dažnis nurodytas naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios Lunsumio vartojusiems pacientams

Organų sistemų klasė / pirmenybinis terminas arba nepageidaujama reakcija	Visų sunkumo laipsnių	3-4-ojo laipsnių
Infekcijos ir infestacijos		
Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Dažnas	Dažnas
Šlapimo takų infekcija	Dažnas	Dažnas
Pneumonija	Dažnas	Dažnas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)		
Naviko simptomų paūmėjimas	Dažnas	Dažnas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Neutropenija ¹	Labai dažnas	Labai dažnas
Anemija	Labai dažnas	Dažnas
Trombocitopenija ²	Labai dažnas	Dažnas
Febrilinė neutropenija	Dažnas	Dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai		
Citokinių išsiskyrimo sindromas ³	Labai dažnas	Dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Hipofosfatemija	Labai dažnas	Labai dažnas
Hipokalemija	Labai dažnas	Dažnas
Hipomagnezemija	Labai dažnas	Labai retas
Naviko lizės sindromas	Nedažnas	Nedažnas
Nervų sistemos sutrikimai		
Galvos skausmas	Labai dažnas	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai		
Viduriavimas	Labai dažnas	Labai retas

Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Išbėrimas	Labai dažnas	Nedažnas
Niežėjimas	Labai dažnas	Labai retas
Odos sausmė	Labai dažnas	Labai retas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Karščiavimas	Labai dažnas	Dažnas
Šaltkrėtis	Labai dažnas	Nedažnas
Tyrimai		
Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas	Labai dažnas	Dažnas
Padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas	Dažnas	Dažnas

¹ Neutropenija apima neutropeniją ir sumažėjusį neutrofilų skaičių.

² Trombocitopenija apima trombocitopeniją ir sumažėjusį trombocitų skaičių.

³ Pagal Amerikos transplantacijos ir ląstelių terapijos draugijos apibrėžimą.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Citokinių išsiskyrimo sindromas (CIS)

Bet kurio laipsnio CIS (pagal ASTCT laipsniavimo sistemą) pasireiškė 39 % (86 iš 218) pacientų, 2-ojo laipsnio reiškinių pasireiškė 14 %, 3-iojo laipsnio – 2,3 %, o 4-ojo laipsnio – 0,5 % pacientų, kuriems buvo skiriamas gydymas Lunsumio. Vienas pacientas, kuriam pasireiškė 4-ojo laipsnio CIS, buvo FL sergantis pacientas leukemijos fazėje, ir jam tuo pat metu pasireiškė NIS.

Bet kurio laipsnio CIS pasireiškė 15 % pacientų po 1-ojo ciklo 1-osios dienos dozės infuzijos, 5 % pacientų po 1-ojo ciklo 8-osios dienos dozės infuzijos, 33 % pacientų po 1-ojo ciklo 15-osios dienos dozės infuzijos, 5 % pacientų po 2-ojo ciklo infuzijos ir 1 % pacientų po 3-iojo ar vėlesnio ciklo infuzijos. Laiko iki CIS pasireiškimo pradžios mediana nuo 1-ojo ciklo 1-osios dienos infuzijos pradžios buvo 5 valandos (intervalas: 1-73 valandos), nuo 1-ojo ciklo 8-osios dienos infuzijos pradžios buvo 28 valandos (intervalas: 5-81 valanda), nuo 1-ojo ciklo 15-osios dienos infuzijos pradžios buvo 25 valandos (intervalas: 0,1-391 valanda), o nuo 2-ojo ciklo 1-osios dienos infuzijos pradžios buvo 46 valandos (intervalas: 12-82 valandos). CIS išnyko visiems pacientams, o CIS reiškinių trukmės mediana buvo 3 dienos (intervalas 1-29 dienos).

Tarp 86 pacientų, kuriems pasireiškė CIS, dažniausi CIS požymiai ir simptomai buvo tokie: karščiavimas (98 %), šaltkrėtis (36 %), hipotenzija (35 %), tachikardija (24 %), hipoksija (22 %) ir galvos skausmas (16 %).

CIS reiškinių valdymui tocilizumabo ir (arba) kortikosteroidų buvo skirta 16 % pacientų: 6 % pacientų buvo skirta vien tocilizumabo, 6 % pacientų buvo skirta vien kortikosteroidų, o 4 % pacientų buvo skirta tiek tocilizumabo, tiek ir kortikosteroidų. Tarp 10 % pacientų, kuriems buvo skirta tocilizumabo (kartu su kortikosteroidu arba be jo), 86 % pacientų buvo skirta tik viena tocilizumabo dozė, o vienam CIS atvejui nebuvo skirta daugiau kaip dvi tocilizumabo dozės. Tarp tų pacientų, kuriems pasireiškė 2-ojo laipsnio CIS, 48 % pacientų buvo skirtos simptomatinio gydymo priemonės be kortikosteroidų ar tocilizumabo, 18 % pacientų buvo skirta vien tocilizumabo, 21 % pacientų buvo skirta vien kortikosteroidų, o 12 % pacientų buvo skirta tiek kortikosteroidų, tiek ir tocilizumabo. Pacientams,

kuriems pasireiškė 3-iojo laipsnio ar 4-ojo laipsnio CIS, buvo skirta tocilizumabo, kortikosteroidų, vazopresorių ir (arba) deguonies terapija. Trims procentams pacientų po Lunsumio skyrimo pasireiškė hipotenzija ir (arba) hipoksija be karščiavimo; 2 % pacientų buvo skirta tocilizumabo ir (arba) kortikosteroidų nesant karščiavimo.

Dėl pasireiškusio CIS buvo hospitalizuota 21 % pacientų, o hospitalizavimo trukmės mediana buvo 5 dienos (intervalas: 0-30 dienų).

Neutropenija

Bet kurio laipsnio neutropenijos atvejų pasireiškė 28 % pacientų, įskaitant 24 % dažnio 3-4-ojo laipsnių reiškinius. Laiko iki pirmojo neutropenijos ar sumažėjusio neutrofilų skaičiaus reiškinio pradžios mediana buvo 48 dienos (intervalas: 1-280 dienų), o reiškinio trukmės mediana buvo 8 dienos (intervalas: 1-314 dienų). Tarp 60 pacientų, kuriems pasireiškė neutropenijos ar sumažėjusio neutrofilų skaičiaus reiškiniai, 68 % pacientų šių reiškinų gydymui buvo skirta G-CSF preparatų.

Sunkios infekcijos

Bet kurio laipsnio sunkių infekcijų pasireiškė 17 % pacientų. 1,8 % pacientų sunkių infekcijų pasireiškė kartu su 3-4-ojo laipsnių neutropenija. Laiko iki pirmojo sunkios infekcijos atvejo pradžios mediana buvo 50 dienų (intervalas: 1-561 diena), o reiškinio trukmės mediana buvo 12 dienų (intervalas: 2-174 dienos). 5-ojo laipsnio reiškiniai pasireiškė 0,9 % pacientų, o šie reiškiniai buvo pneumonijos ir sepsio atvejai.

Naviko simptomų paūmėjimas

Naviko simptomų paūmėjimas (įskaitant skysčių susikaupimą pleuros ertmėje ir naviko uždegimą) pasireiškė 4 % pacientų, įskaitant 1,8 % dažnio 2-ojo laipsnio reiškinius ir 2,3 % dažnio 3-iojo laipsnio reiškinius. Laiko iki reiškinio pradžios mediana buvo 13 dienų (intervalas: 5-84 dienos), o reiškinio trukmės mediana buvo 10 dienų (intervalas: 1-77 dienos).

Naviko lizės sindromas (NLS)

NLS pasireiškė 0,9 % pacientų, o šie reiškiniai pasireiškė kartu su CIS. Vienas folikuline limfoma sirgęs pacientas, kuriam pasireiškė 4-ojo laipsnio NLS, buvo leukemijos fazėje. NLS pasireiškė 2-ąją ir 24-ąją dienomis bei išnyko per atitinkamai 4 ir 6 dienas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Vaistinio preparato perdozavimo atveju reikia atidžiai stebėti pacientų būklę dėl nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų pasireiškimo bei paskirti atitinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - Antineoplastinės medžiagos; kitos antineoplastinės medžiagos; monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L01XC

Veikimo mechanizmas

Mosunetuzumabas yra anti-CD20/CD3 bispecifinis antikūnas, skatinantis T ląstelių funkciją ir veikiantis CD20 ekspresuojančias B ląsteles. Jis yra sąlyginis agonistas; taikinių B ląstelių žūtis pastebima tik kartu prisijungus prie CD20 receptoriaus ant B ląstelių ir prie CD3 receptoriaus ant T ląstelių. Prisijungus abiem mosunetuzumabo šakoms susidaro imuninė sinapsė tarp taikininės B ląstelės ir citotoksinės T ląstelės bei aktyvinama T ląstelė. Dėl tokios imuninės sinapsės iš aktyvintos T ląstelės išsiskiria perforinas ir granzimai, kurie sukelia B ląstelės lizę ir žūtį.

Paskyrus Lunsumio sumažėjo B ląstelių skaičius (apibrėžiamas kaip CD19 B ląstelių skaičius $< 0,07 \times 10^9/l$) ir pasireiškė hipogamaglobulinemija (apibrėžiama kaip IgG koncentracija $< 500 \text{ mg/dl}$).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Recidyvavusi ar atspari B ląstelių ne Hodžkino limfoma

Atliktas atvirasis, daugiacentris, kelių kohortų tyrimas (GO29781), siekiant įvertinti Lunsumio poveikį pacientams, sirgusiems recidyvavusia ar atsparia B ląstelių ne Hodžkino limfoma, kuriems nebuvo išgyvenamumą pailginti galinčių prieinamų gydymo metodų. Folikulinės limfomos (FL) kohortoje (n = 90) recidyvavusia ar atsparia FL (1-3A laipsnio) sirgusiems pacientams anksčiau turėjo būti skirti bent du sisteminio poveikio gydymo būdai, įskaitant anti-CD20 monokloninį antikūną ir alkilinantį vaistinį preparatą. Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems tyrimo atrankos metu buvo nustatyta 3b laipsnio FL arba transformuota FL; tie pacientai, kuriems anksčiau buvo nustatyta transformuota FL, tačiau tyrimo atrankos metu buvo patvirtinta 1-3A laipsnio FL, buvo įtraukti į FL kohortą.

Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kurių funkcinė būklė pagal Rytų kooperacinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skalę įvertinta ≥ 2 balais, taip pat tie, kuriems buvo nustatyta reikšminga širdies ir kraujagyslių liga (pavyzdžiui, III ar IV klasės pagal Niujorko širdies asociacijos klasifikaciją širdies liga, per paskutiniuosius 6 mėnesius pasireiškęs miokardo infarktas, nestabilios širdies aritmijos ar nestabili krūtinės angina), reikšminga aktyvi plaučių liga, inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas [K_{Cr}Cl] $< 60 \text{ ml/min}$. su padidėjusiu kreatinino kiekiu serume), aktyvi autoimuninė liga, kai reikėjo skirti imunosupresantų, aktyvios infekcijos (t. y., lėtinė aktyvi EBV infekcija, ūminis ar lėtinis hepatitas C, hepatitas B, ŽIV), progresuojanti daugiažidinė leukoencefalopatija, esama ar anksčiau nustatyta CNS limfoma ar CNS liga, anksčiau nustatytas makrofagų aktyvacijos sindromas / hemofagocitinė limfohistiocitozė, anksčiau atlikta alogeninė kamieninių ląstelių transplantacija arba anksčiau atlikta organo transplantacija.

Pacientams Lunsumio buvo skiriamas į veną 21 dienos trukmės ciklais, kaip nurodyta toliau:

- 1-ojo ciklo 1-oji diena: 1 mg;
- 1-ojo ciklo 8-oji diena: 2 mg;
- 1-ojo ciklo 15-oji diena: 60 mg;
- 2-ojo ciklo 1-oji diena: 60 mg;
- 3-iojo ir vėlesnių ciklų 1-oji diena: 30 mg.

Skirtų ciklų skaičiaus mediana buvo 8, 59 % pacientų buvo skirti 8 ciklai, o 18 % pacientų buvo skirta daugiau kaip 8 ciklai (iki 17 ciklų).

Tiriamųjų asmenų amžiaus mediana buvo 60 metų (intervalas: 29-90 metų), 31 % pacientų buvo > 65 metų, o 7,8 % buvo ≥ 75 metų, 61 % pacientų buvo vyriškosios lyties, 82 % buvo baltaodžiai, 9 % azijiečiai, o 4 % juodaodžiai, 100 % pacientų funkcinė būklė pagal ECOG skalę įvertinta 0 arba 1 balu, ir 34 % pacientų buvo nustatytas didelės apimties navikas (bent vienas navikas $> 6 \text{ cm}$ dydžio). Anksčiau skirtų gydymo būdų skaičiaus mediana buvo 3 (intervalas: 2-10), kai 38 % pacientų anksčiau buvo skirti 2 gydymo būdai, 31 % pacientų – 3 gydymo būdai, o 31 % pacientų – daugiau kaip 3 gydymo būdai.

Visiems pacientams anksčiau buvo skirtas gydymas anti-CD20 antikūnais ir alkilinančiais vaistiniais preparatais, 21 % pacientų anksčiau buvo skirta autologinė kamieninių ląstelių transplantacija, 19 % pacientų – gydymas PI3K inhibitoriais, 9 % pacientų – gydymas rituksimabo ir lenalidomido deriniu, o 3 % pacientų – CAR-T terapija. Septyniasdešimt devyniems procentams pacientų buvo nustatytas atsparumas anksčiau skirtam gydymui anti-CD20 monokloniniu antikūnu, o 53 % pacientų nustatytas atsparumas anksčiau skirtam gydymui tiek anti-CD20 monokloniniu antikūnu, tiek ir alkilinančiu vaistiniu preparatu. Šešiasdešimt devyniems procentams pacientų nustatytas atsparumas prieš tai skirtam gydymo būdui, o 52 % pacientų nustatytas ligos progresavimas per 24 mėnesius nuo pirmojo sisteminio poveikio gydymo pradžios.

Pagrindinė tyrimo veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo visiškas atsakas (VA), įvertintas Nepriklausomo priežiūros komiteto (NPK) pagal įprastinius NHL kriterijus (*Cheson 2007*). Veiksmingumo rezultatai apibendrinti 5 lentelėje.

5 lentelė. Veiksmingumo rezultatų santrauka recidyvavusia ar atsparia FL sergantiems pacientams

Veiksmingumo rodmuo	Lunsumio N = 90
Stebėjimo trukmės mediana 18,3 mėnesio (intervalas: 2-27 mėnesiai)	
Visiškas atsakas (VA), n (%) , (95 % PI)	54 (60,0) (49,1; 70,2)
Objektyvaus atsako dažnis (OAD), n (%) (95 % PI)	72 (80,0) (70,3; 87,7)
Dalinis atsakas (DA) n (%) (95 % PI)	18 (20,0) (12,3; 29,8)
Atsako trukmė (AT)¹	
Pacientai su nustatytu reiškiniu, n (%)	29 (40,3)
Mediana, mėnesiais (95 % PI)	22,8 (9,7; NP)
K-M dalis be reiškinio pasireiškimo	
12 mėnesių (95 % PI)	61,8 (50,0; 73,7)
18 mėnesių (95 % PI)	56,9 (44,1; 69,6)

Veiksmingumo rodmuo	Lunsumio N = 90
Visiško atsako trukmė (VAT)²	
Pacientai su nustatytu reiškiniu, n (%)	16 (29,6)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	NP (14,6; NP)
K-M dalis be reiškinio pasireiškimo	
12 mėnesių (95 % PI)	71,4 (57,9; 84,9)
18 mėnesių (95 % PI)	63,7 (48,0; 79,4)

PI – pasikliautinis intervalas; K-M – *Kaplan-Meier*; NP – nepasiektas.

Klinikinių duomenų analizės data: 2021 m. rugpjūčio 27 d.

Hipotezės testuota pagal pagrindinę vertinamąją baigtį, t. y. NPK įvertintą VA dažnį.

¹ AT apibrėžiama kaip laikas nuo pradinio dokumentuoto DA ar VA nustatymo iki paciento patiriamo reiškinio (dokumentuoto ligos progresavimo ar mirties dėl bet kokios priežasties, priklausomai nuo to, kuris pasireiškė anksčiau).

² VAT apibrėžiama kaip laikas nuo pradinio dokumentuoto VA nustatymo iki paciento patiriamo reiškinio (dokumentuoto ligos progresavimo ar mirties dėl bet kokios priežasties, priklausomai nuo to, kuris pasireiškė anksčiau).

AT stebėjimo trukmės mediana buvo 14,9 mėnesio. Papildomos žvalgomosios veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo laiko iki pirmojo atsako nustatymo mediana (1,4 mėnesio, intervalas: 1,1-8,9 mėnesio) ir laiko iki pirmojo visiško atsako nustatymo mediana (3,0 mėnesio, intervalas: 1,1-18,9 mėnesio).

Imunogeniškumas

Mosunetuzumabo imunogeniškumas buvo ištirtas naudojant imunofermentinį tyrimo metodą (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA). Nė vienam pacientui nebuvo nustatyta susidariusių antikūnų prieš mosunetuzumabą, ištyrus 418 pacientų, kuriems buvo paimti antikūnų prieš vaistinį preparatą nustatymo mėginiai ir kuriems buvo skirtos vien Lunsumio intraveninės infuzijos GO27981 tyrimo metu. Remiantis turima informacija, klinikinės antikūnų prieš mosunetuzumabą susidarymo reikšmės įvertinti negalima.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Lunsumio tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis subrendusių B ląstelių navikų gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Mosunetuzumabo farmakokinetinė (FK) ekspozicija didėjo maždaug proporcingai dozei tirtų dozių intervale nuo 0,05 mg iki 60 mg. Populiacijos FK duomenys, nustatyti po intraveninio Lunsumio skyrimo, apibūdinti naudojant 2 terpių FK modelį su nuo laiko priklausomu klirensu; nustatyta, kad pradėjus gydymą pradinės klirenso reikšmės (CL_{base}) mažėja iki pusiausvyrinės apykaitos plato fazės reikšmės (CL_{ss}), atsižvelgiant į tarpinės pusinės eliminacijos laikotarpį, kuris yra 16,3 dienos.

Nustatytas vidutinis ar didelis mosunetuzumabo farmakokinetikos kintamumas, kuris apibūdinamas variabiliškumo rodmeniu skirtingiems pacientams (angl. *inter-individual variability*, IIV), kai mosunetuzumabo FK rodmenų variabiliškumo koeficientas (angl. *coefficient of variation*, CV) svyravo nuo 18 % iki 86 %: IIV koeficientas buvo apskaičiuotas CL_{base} rodmeniui (63 % CV), centriniam pasiskirstymo tūriui (31 % CV), periferiniam pasiskirstymo tūriui (25 % CV), CL_{ss} rodmeniui (18 % CV) ir tarpinės pusinės eliminacijos laikotarpiui (86 % CV).

Po pirmųjų dviejų gydymo Lunsumio ciklų (t. y. po 42 dienų) 2-ojo ciklo 1-osios dienos intraveninės Lunsumio infuzijos pabaigoje jo koncentracija serume pasiekia C_{max} rodmenį, o vidutinė didžiausioji koncentracija yra 17,9 $\mu\text{g/ml}$ (49,6 % CV). Vidutinė bendrosios dviejų gydymo mosunetuzumabu ciklų (42 dienų) ekspozicijos AUC reikšmė buvo 126 dienos• $\mu\text{g/ml}$ (44,4 % CV).

Absorbcija

Lunsumio leidžiamas į veną.

Pasiskirstymas

Populiacijos FK analizės metu nustatyta, kad po intraveninės Lunsumio infuzijos centrinis mosunetuzumabo pasiskirstymo tūris buvo 5,49 litro. Kadangi mosunetuzumabas yra antikūnas, prisijungimo prie žmogaus plazmos baltymų tyrimų neatlikta.

Biotransformacija

Mosunetuzumabo metabolizmas tiesiogiai netirtas. Tikėtina, kad mosunetuzumabas, kaip ir kiti terapinio poveikio baltymai, katabolizmo būdu bus suskaidomas iki į mažus peptidus ir aminorūgštis.

Eliminacija

Populiacijos FK analizės metu nustatyta, kad apskaičiuotasis vidutinis pusiausvyrinės apykaitos klirensas (CL_{ss}) ir pradinis klirensas ($CL_{baseline}$) buvo atitinkamai 1,08 l per parą ir 0,584 litro per parą. Populiacijos FK analizės modeliavimo metu nustatyta, kad nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai galutinės pusinės eliminacijos laikotarpis buvo 16,1 dienos. GO29781 tyrimo metu gauti rezultatai rodo, kad didžiausioji mosunetuzumabo koncentracija serume didžiausiąją vertę (C_{max}) pasiekia intraveninės infuzijos pabaigoje ir toliau mažėja biekspontiniu būdu.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Populiacijos FK analizės metu nustatyta, kad amžius neturėjo įtakos mosunetuzumabo farmakokinetikai, kai pacientų amžius buvo 19-96 metų intervale (n = 439). Šioje amžiaus grupėje pacientams nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingų mosunetuzumabo farmakokinetikos skirtumų.

Kūno svoris

Kaip ir kitų terapinio poveikio baltymų atveju, kūno svoris buvo tiesiogiai susijęs su apskaičiuotuju mosunetuzumabo klirensu ir pasiskirstymo tūriu. Tačiau remiantis ekspozicijos ir atsako analizės rezultatais bei klinikinės ekspozicijos ribomis, o taip pat vertinant ekspozicijas pacientams su „nedideliu“ (< 50 kg) ar „dideliu“ (\geq 112 kg) svoriu, dėl pacientų kūno svorio dozės koreguoti nereikia.

Lytis

Populiacijos FK analizės metu nustatyta, kad mosunetuzumabo pusiausvyrinės apykaitos klirenso rodmuo moterų organizmuose yra nežymiai mažesnis (~13 %), lyginant su vyrų rodikliu. Remiantis ekspozicijos ir atsako analizės rezultatais, dėl pacientų lyties dozės koreguoti nereikia.

Rasė

Nebuvo nustatyta, kad rasė (azijiečių, lyginant su ne azijiečiais) būtų kovariantinis veiksnys, įtakojantis mosunetuzumabo farmakokinetiką.

Sutrikusi inkstų funkcija

Nebuvo atlikta specifinių tyrimų siekiant nustatyti inkstų funkcijos sutrikimo įtaką mosunetuzumabo farmakokinetikai. Tikėtina, kad nepakitęs mosunetuzumabo, kaip IgG klasės monokloninio antikūno, eliminacija per inkstus yra nedidelė ir nereikšminga.

Mosunetuzumabo populiacijos FK analizės metu nustatyta, kad kreatinino klirensas (KrKl) neįtakoja mosunetuzumabo farmakokinetikos. Mosunetuzumabo farmakokinetinės savybės pacientams, kuriems buvo nesunkus (KrKl 60-89 ml/min., n = 178) ar vidutinio sunkumo (KrKl 30-59 ml/min., n = 53) inkstų funkcijos sutrikimas, buvo panašios į nustatytąsias savybes pacientams, kurių inkstų funkcija buvo normali (KrKl \geq 90 ml/min., n = 200). Farmakokinetikos duomenų pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 15-29 ml/min.) yra nedaug (n = 1), todėl jiems dozavimo rekomendacijų pateikti negalima. Lunsumio poveikis pacientams, kuriems yra galutinės stadijos inkstų liga ir (arba) kuriems atliekama dializė, neiširtas.

Sutrikusi kepenų funkcija

Nebuvo atlikta specifinių tyrimų siekiant nustatyti kepenų funkcijos sutrikimo įtaką mosunetuzumabo farmakokinetikai. IgG klasės baltymai daugiausia eliminuojami vykstant viduląsteliniam katabolizmui, todėl nesitikima, kad kepenų funkcijos sutrikimas įtakotų mosunetuzumabo klirensą.

Mosunetuzumabo populiacijos FK analizės metu nustatyta, kad kepenų funkcijos sutrikimas neturėjo įtakos mosunetuzumabo farmakokinetikai. Mosunetuzumabo farmakokinetinės savybės pacientams, kuriems buvo nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino koncentracija viršijo viršutinę normos ribą [VNR] iki 1,5 x VNR arba AST aktyvumas buvo $>$ VNR, n = 53), buvo panašios į nustatytąsias savybes pacientams, kurių kepenų funkcija buvo normali (n = 384). Pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino koncentracija $>$ 1,5-3 x VNR, bet koks AST aktyvumas, n = 2), skaičius buvo nedidelis, o pacientų, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, į tyrimą įtraukta nebuvo.

Vaikų populiacija

Nebuvo atlikta tyrimų, kurių metu būtų tirtos mosunetuzumabo farmakokinetinės savybės vaikų populiacijoje ($<$ 18 metų).

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Sisteminis toksinis poveikis

Atliktų iki 26 savaičių trukmės vienkartinės ir kartotinių dozių toksiškumo iiklinikinių mosunetuzumabo tyrimų metu nustatyti svarbiausi rezultatai rodo laikiną po dozės skyrimo pasireiškiantį CIS (dažniausiai atsirandantį tik po pirmosios dozės skyrimo), uždegiminių ląstelių infiltratus kraujagyslėse ar perivaskulinuose audiniuose (daugiausia nustatomus CNS ir retai kituose organuose), kurie, tikėtina, yra antriniai dėl citokinų išsiskyrimo ir imuninių ląstelių aktyvinimo procesų, bei padidėjusį imlumą infekcijoms po kartotinių dozių skyrimo dėl ilgalaikio B ląstelių skaičiaus sumažėjimo.

Visi šie radiniai laikomi susijusiais su farmakologiniu preparato poveikiu ir yra grįžtamojo pobūdžio. Išanalizavus visus tyrimus, nustatytas vienas traukulių atvejis vienam gyvūnui, kai ekspozicijos C_{\max} ir AUC rodmenys (suvidurkinti per 7 dienų laikotarpį) buvo atitinkamai 3,3 karto ir 1,8 karto didesni nei

susidaranti ekspozicija pacientams, vartojantiems rekomenduojamą Lunsumio dozę pagal GO29781 tyrime naudotą schemą.

Poveikis vaisingumui

26 savaičių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimo, atlikto su lytiškai subrendusiomis krabaėdėmis makakomis (*cynomolgus* beždžionėmis), kurioms buvo skiriamos intraveninės preparato infuzijos, metu taip pat buvo vertinamas poveikis patinų ir patelių reprodukcijos organams. Mosunetuzumabo neturėjo poveikio patinų ir patelių reprodukcijos organams, kai gyvūnams nustatytos ekspozicijos (AUC) buvo panašios į ekspozicijos (AUC) reikšmes pacientams, vartojantiems rekomenduojamą dozę.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Su gyvūnais nebuvo atlikta galimo toksinio mosunetuzumabo poveikio vystymuisi nustatymo tyrimų. Atsižvelgiant į tai, kad pirmuoju nėštumo trimestru antikūnų prasiskverbimas pro placentą yra nereikšmingas, taip pat vertinant veikimo mechanizmą ir turimus duomenis apie mosunetuzumabo bei anti-CD20 antikūnų klasės poveikį, teratogeninio poveikio rizika yra nedidelė. Su nevaikingomis gyvūnų patelėmis atliktų mosunetuzumabo tyrimų duomenys rodo, kad ilgalaikis B ląstelių skaičiaus sumažėjimas gali didinti oportunistinių infekcijų, kurios gali lemti vaisių žūtį, pasireiškimo riziką. Su Lunsumio vartojimu susijęs laikinas CIS pasireiškimas taip pat gali būti kenksmingas nėštumui.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-histidinas
L-metioninas
Acto rūgštis (pH koreguoti)
Sacharozė
Polisorbatas 20 (E 432)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

- Lunsumio negalima maišyti ir lašinti per tą pačią infuzijos sistemą su kitais vaistiniaisiais preparatais.
- Lunsumio skiedimui negalima naudoti kitų tirpiklių nei natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas arba natrio chlorido 4,5 mg/ml (0,45 %) injekcinis tirpalas, kadangi jų naudojimas neištirtas.
- Nebuvo nustatyta nesuderinamumo tarp Lunsumio ir intraveninės infuzijos maišelių, pagamintų ir medžiagų, kurių sudėtyje yra polivinilchlorido (PVC) ar poliolenų (PO), tokių kaip polietilenas (PE) ir polipropilenas (PP). Be to, nebuvo nustatyta nesuderinamumo tarp vaistinio preparato ir infuzijos sistemų ar priemonių, kurių sudėtyje yra PVC, PE, poliuretano (PUR), polibutadieno (PBD), silikono, akrilonitrilo butadieno stireno (ABS), polikarbonato (PC), polieteruretano (PEU), fluoruoto etilenpropileno (FEP) ar politetrafluoretileno (PTFE), bei lašinimo kameros filtro membranos, pagamintos iš poliamido (PA).
- Negalima naudoti sistemų su filtrais.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

2 metai

Praskiestas tirpalas

Nustatyta, kad cheminės ir fizikinės tirpalo savybės išlieka stabilios 24 valandas laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje ir 24 valandas laikant 9 °C – 30 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas iš karto nesuvartojamas, už jo laikymo terminą ir sąlygas atsako vartotojas. Vaistinis preparatas paprastai neturi būti laikomas ilgiau kaip 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje, nebent jis buvo praskiestas laikantis kontroliuojamų ir validuotų aseptinių sąlygų.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

1 mg koncentratas infuziniam tirpalui

I tipo stiklo flakonas su butilo gumos kamščiu, plastikiniu tamsiai pilkos spalvos nuplėšiamu dangteliu ir aliuminio plomba; flakone yra 1 mg koncentrato infuziniam tirpalui.

Pakuotėje yra vienas flakonas.

30 mg koncentratas infuziniam tirpalui

I tipo stiklo flakonas su butilo gumos kamščiu, plastikiniu šviesiai mėlynos spalvos nuplėšiamu dangteliu ir aliuminio plomba; flakone yra 30 mg koncentrato infuziniam tirpalui.

Pakuotėje yra vienas flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Bendrosios atsargumo priemonės

Lunsumio sudėtyje nėra konservantų; jis skirtas tik vienos dozės suleidimui. Visais šio vaistinio preparato ruošimo etapais reikia laikytis tinkamų aseptikos sąlygų. Nepurtyti.

Skiedimo instrukcijos

Prieš vartojimą Lunsumio būtina praskiesti infuzijos maišelyje, kuris pagamintas iš PVC ar poliolefinų (PO), tokių kaip polietilenas (PE) ir polipropilenas, bei kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo; tai turi padaryti sveikatos priežiūros specialistas aseptikos sąlygomis.

Lunsumio paruošimui reikia naudoti sterilius adatą bei švirkštą. Nesuvartotą vaistinio preparato dalį reikia išmesti.

Intraveninę infuziją reikia suleisti per atskirą infuzijos sistemą.

Leidžiant Lunsumio negalima naudoti infuzijos sistemų su filtrais.

Skiriant Lunsumio gali būti naudojami lašinimo kameros filtrai.

Infuzijos paruošimas

1. Iš infuzijos maišelio ištraukite ir išpilkite tokį 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo tūrį, kuris lygus Lunsumio tirpalo tūriui, reikalingam paciento dozei pasiekti, kaip nurodyta toliau pateiktoje 6 lentelėje.
2. Naudodami sterilų švirkštą įtraukite iš flakono reikiamą Lunsumio tirpalo tūrį ir suleiskite jį į infuzijos maišelį. Nesuvarotą flakone likusią tirpalo dalį reikia išmesti.

6 lentelė. Lunsumio skiedimas

Gydymo diena		Lunsumio dozė	Lunsumio tūris 9 mg/ml (0,9%) arba 4,5 mg/ml (0,45%) natrio chlorido injekciniam tirpale	Infuzijos maišelio dydis
1-asis ciklas	1-oji diena	1 mg	1 ml	50 ml arba 100 ml
	8-oji diena	2 mg	2 ml	50 ml arba 100 ml
	15-oji diena	60 mg	60 ml	100 ml arba 250 ml
2-asis ciklas	1-oji diena	60 mg	60 ml	100 ml arba 250 ml
3-iasis ir vėlesni ciklai	1-oji diena	30 mg	30 ml	100 ml arba 250 ml

3. Švelniai sumaišykite tirpalą lėtai apversdami infuzinį maišelį. Nepurtykite.
4. Apžiūrėkite, ar infuziniame maišelyje nėra dalelių; jei jų yra, vaistinį preparatą reikia išmesti.
5. Prie infuzinio maišelio priklijuokite nuplėšiamą etiketę, kurią rasite pakuotės lapelyje.

Infuzinių maišelių laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

Atliekų tvarkymas

Reikia stengtis, kad į aplinką patektų kuo mažiau vaistinių preparatų. Vaistinių preparatų negalima išmesti į kanalizaciją, taip pat reikia vengti juos išmesti su buitinėmis atliekomis.

Reikia griežtai laikytis toliau pateiktų nurodymų dėl švirkštų ir kitų aštrių medicininių priemonių laikymo bei tvarkymo:

- adatas ir švirkštus draudžiama naudoti pakartotinai;
- visas panaudotas adatas ir švirkštus reikia išmesti į aštriems daiktams skirtą talpyklę (nepraduriamą vienkartinę talpyklę).

Nesuvarotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2022 m. birželio 3 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2022 m. birželio 3 d

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas privalo užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, į kurios rinką bus tiekiamas Lunsumio, visiems pacientams ar jų globėjams, kurie, tikėtina, vartos Lunsumio, būtų prieinama ar jiems būtų duodama Paciento kortelė, kurioje pacientams bus pateikiama informacija ir paaiškinimai dėl citokinų išsiskyrimo sindromo (CIS) keliamos rizikos. Paciento kortelėje taip pat bus įspėjamas pranešimas pacientų gydančioms sveikatos priežiūros specialistams, kad pacientas vartoja Lunsumio.

Paciento kortelėje turi būti šie pagrindiniai pranešimai:

- pagrindinių CIS požymių ir simptomų aprašymas
- aprašymas, kada reikia skubiai kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą arba kreiptis skubios pagalbos, jei atsiranda CIS požymių ir simptomų.
- Receptą išrašančio gydytojo kontaktiniai duomenys

E. SPECIFINIS IPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekdamas pateikti daugiau įrodymų apie mosunetuzumabo veiksmingumą ir saugumą sergant folikuline limfoma, registruotojas pateiks klinikinio tyrimo GO42909 rezultatus – atsitiktinių imčių, atviro, daugiacentrio tyrimo, kuriame vertinamas mosunetuzumabo ir lenalidomido derinys, palyginti su rituksimabu kartu su lenalidomidu pacientams, sergantiems folikulais. limfoma po bent vienos terapijos linijos duomenis.	2026 m. I ketvirtis

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lunsumio 1 mg koncentratas infuziniam tirpalui
mosunetuzumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 1 mg mosunetuzumabo, kurio koncentracija yra 1 mg/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-histidinas, L-metioninas, acto rūgštis, sacharozė, polisorbatai 20, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
1 mg/1 ml
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Praskiedus leisti į veną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Flakono negalima purtyti
Negalima naudoti infuzijos sistemų su filtrais

Išorinės dėžutės dangtelio vidiniame paviršiuje



Negalima naudoti infuzijos sistemų su filtrais
Prie infuzinio maišelio priklijuokite nuplėšiamą etiketę, kurią rasite pridėtame pakuotės lapelyje

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve

Negalima užšaldyti

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1649/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

2 ml FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Lunsumio 1 mg sterilus koncentratas
mosunetuzumabum
Praskiedus leisti i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 mg/1 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lunsumio 30 mg koncentratas infuziniam tirpalui
mosunetuzumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 30 mg mosunetuzumabo, kurio koncentracija yra 1 mg/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-histidinas, L-metioninas, acto rūgštis, sacharozė, polisorbatai 20, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
30 mg/30 ml
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Praskiedus leisti į veną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Flakono negalima purtyti
Negalima naudoti infuzijos sistemų su filtrais

Išorinės dėžutės dangtelio vidiniame paviršiuje



Negalima naudoti infuzijos sistemų su filtrais
Prie infuzinio maišelio priklijuokite nuplėšiamą etiketę, kurią rasite pridėtame pakuotės lapelyje

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve
Negalima užšaldyti
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1649/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

50 ml FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Lunsumio 30 mg koncentratas infuziniam tirpalui
mosunetuzumabum
Praskiedus leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

30 mg/30 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Lunsumio 1 mg koncentratas infuziniam tirpalui Lunsumio 30 mg koncentratas infuziniam tirpalui mosunetuzumabas (*mosunetuzumabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Lunsumio ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Lunsumio
3. Kaip skiriamas Lunsumio
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Lunsumio
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Lunsumio ir kam jis vartojamas

Lunsumio sudėtyje yra veikliosios medžiagos mosunetuzumabo, kuris yra tam tikro tipo antikūnas. Tai vaistas nuo vėžio. Jis skiriamas gydyti suaugusiesiems, kurie serga folikuline limfoma (FL) vadinamu kraujo vėžiu.

Sergant FL „B ląstelėmis“ vadinamos tam tikro tipo baltosios kraujo ląstelės tampa vėžinėmis. Pakitusios B ląstelės tinkamai neveikia ir pradeda greitai daugintis, išstumdamos normalias B ląsteles, kurios padeda Jūsų organizmui kovoti su infekcijomis, iš kaulų čiulpų ir limfmazgių.

Lunsumio vartojamas pacientams, kuriems anksčiau buvo skirti bent du gydymo būdai nuo FL, kai vėžys nereagavo į ankstesnį gydymą arba atsinaujino.

Kaip veikia Lunsumio

Veiklioji Lunsumio sudėtyje esanti medžiaga, mosunetuzumabas, yra monokloninis antikūnas. Tai tam tikro tipo baltymas, kuris prisijungia prie specifinių organizme esančių taikinių. Šiuo atveju mosunetuzumabas prisijungia prie ant B ląstelių (įskaitant ir vėžines B ląsteles) paviršiaus esančios taikininės medžiagos bei prie kito taikinio, esančio ant vadinamųjų „T ląstelių“. Pastarosios yra kitokio tipo baltosios kraujo ląstelės. T ląstelės taip pat yra organizmo apsauginės sistemos dalis, kuri padeda sunaikinti svetimąsias ląsteles. Prisijungdamas iš karto prie dviejų tipų ląstelių tarsi tiltas, Lunsumio paskatina T ląsteles sunaikinti vėžines B ląsteles. Tokiu būdu vaistas padeda kontroliuoti FL ir apsaugo nuo šio vėžio plitimo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Lunsumio

Jums negalima skirti Lunsumio

- jeigu yra alergija mosunetuzumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu dėl to nesate tikri, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju prieš Jums skiriant Lunsumio.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju prieš Jums skiriant Lunsumio, jeigu Jums tinka bet kuri iš toliau nurodytų sąlygų (arba nesate dėl to tikri):

- Jums kada nors anksčiau yra buvę širdies, plaučių ar inkstų sutrikimų;
- Jums šiuo metu pasireiškia infekcija arba anksčiau buvo pasireiškusi infekcija, kuri truko ilgai ar vis atsinaujindavo;
- Jums ketinama skirti vakcinų arba žinote, kad turėsite skiepytis artimiausioje ateityje.

Jeigu Jums tinka bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų (arba nesate dėl to tikri), pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju prieš Jums skiriant šio vaisto.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireikštų kokių nors toliau nurodytų šalutinių reiškinių simptomų. Kiekvieno iš šių šalutinių reiškinių simptomai išvardyti 4 skyriuje.

- **Citokinių išsiskyrimo sindromas** – tai būklė, galinti pasireikšti vartojant T ląsteles stimuliuojančių vaistų.
 - Prieš kiekvieną infuziją Jums gali būti skiriama vaistų, kurie padeda susilpninti galimus citokinių išsiskyrimo sindromo sukeltus šalutinius reiškinius.
- **Naviko lizės sindromas** – kai kuriems žmonėms gali neįprastai padidėti tam tikrų druskų (elektrolitų) kiekis kraujyje; tai sukelia greitas vėžinių ląstelių irimas gydymo laikotarpiu.
 - gydytojas paskirs atlikti kraujo tyrimus, kad galėtų įvertinti šią būklę. Prieš kiekvieną infuziją Jums gali būti skiriama vaistų, padedančių sumažinti padidėjusį šlapimo rūgšties kiekį. Tai gali padėti susilpninti galimus naviko irimo sindromo sukeltus šalutinius reiškinius.
- **Naviko simptomų paūmėjimas** – kadangi gydymo metu naikinamas vėžys, jis gali sureaguoti ir Jums gali laikinai pablogėti vėžio sukelti simptomai. Tai vadinama „vėžio simptomų paūmėjimo reakcija“.
- **Infekcijos** – Jums gali pasireikšti infekcijos požymių, kurie gali skirtis priklausomai nuo to, kurioje organizmo srityje pasireikš infekcija.

Jeigu po Lunsumio infuzijos Jums pasireikš bet kurių nurodytų būklių simptomų, nedelsdami pasakykite apie tai gydytojui. Jums gali prireikti papildomo medicininio gydymo.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams. Taip yra dėl to, kad neturima informacijos apie vaisto poveikį šios amžiaus grupės pacientams.

Kiti vaistai ir Lunsumio

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant nereceptinius vaistus ir augalinius preparatus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Labai svarbu, kad prieš pradėdant gydymą ir gydymo metu pasakytumėte gydytojui, jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti. Taip yra dėl to, kad Lunsumio gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui.

- Lunsumio negalima vartoti nėštumo metu, nebent pasitarėte su gydytoju ir nusprendėte, kad šio gydymo nauda viršija galimą riziką negimusiam kūdikiui.

Kontracepcija

Galintys pastoti moterys gydymo metu ir dar bent 3 mėnesius po paskutiniosios Lunsumio dozės vartojimo privalo naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

- Pasitarkite su gydytoju ar slaugytoju dėl Jums tinkamo kontracepcijos metodo.

Žindymas

Gydymo metu ir dar bent 3 mėnesius po paskutiniosios Lunsumio dozės vartojimo negalima žindyti kūdikio. Taip yra dėl to, kad nėra žinoma, ar Lunsumio išsiskiria į motinos pieną ir ar tokiu būdu gali pakenkti Jūsų žindomam kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Lunsumio Jūsų gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ir valdyti įrankius ar mechanizmus veikia silpnai. Jeigu jaučiate kokių nors simptomų, kurie gali įtakoti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus, tuomet nevairuokite, nevažiuokite dviračiu ir nevaldykite jokių įrankių ar mechanizmų, kol poveikis neišnyks. Daugiau informacijos apie šalutinius reiškinius pateikiama 4 skyriuje.

3. Kaip skiriamas Lunsumio

Lunsumio bus skiriamas prižiūrint gydytojui, kuris turi tokio gydymo patirties. Visada laikykitės gydytojo nurodyto gydymo plano. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Kaip skiriamas Lunsumio

Vaistas leidžiamas į veną lašinės infuzijos būdu.

- Pirmojo ciklo metu vaistas bus sulašinamas per 4 valandas. Kiekvienas ciklas trunka 21 dieną, o pirmojo ciklo metu Jums bus skiriamos 4 valandų trukmės infuzijos 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją ciklo dienomis.
- Jeigu Jums pasireiškęs šalutinis poveikis nebuvo pernelyg sunkus, vėlesnių ciklų metu vaisto dozė gali būti sulašinama per 2 valandas.

Prieš Lunsumio infuziją skiriami vaistai

Likus 30-60 minučių iki Lunsumio infuzijos Jums gali būti skiriama kitų vaistų. Jie padeda išvengti su infuzija susijusių reakcijų pasireiškimo ir karščiavimo. Šie kiti vaistai gali būti tokie:

- kortikosteroidai – pavyzdžiui, deksametazonas ar metilprednizolonas;
- paracetamolis;
- antihistamininis vaistas, pavyzdžiui, difenhidraminas.

Kokia Lunsumio dozė skiriama

Lunsumio paprastai skiriamas 21 dienos trukmės ciklais. Rekomenduojama gydymo trukmė yra bent 8 gydymo ciklai. Tačiau priklausomai nuo pasireiškiančio šalutinio poveikio ir nuo to, kaip Jūsų liga reaguoja į gydymą, Jums gali būti skiriama iki 17 ciklų.

1-ojo ciklo metu per 21 dienos laikotarpį Jums bus skiriamos 3 Lunsumio dozės:

- 1-oji diena: 1 mg;
- 8-oji diena: 2 mg;
- 15-oji diena: 60 mg.

2-ojo ciklo metu Jums bus skiriama tik viena dozė:

- 1-oji diena: 60 mg.

Nuo 3-iojo iki 17-ojo ciklo Jums bus skiriama tik viena dozė:

- 1-oji diena: 30 mg.

Pamiršus pavartoti Lunsumio dozę

Jeigu pamiršote atvykti vaisto vartojimo vizitui, nedelsdami susitarkite dėl kito vizito. Tam, kad gydymas būtų saugus ir veiksmingas, labai svarbu nepraleisti vaisto dozės vartojimo.

Nustojus vartoti Lunsumio

Nenutraukite gydymo Lunsumio, nebent prieš tai aptarėte tai su gydytoju. Taip yra dėl to, kad nutraukus gydymą Jūsų liga gali pasunkėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkūs šalutiniai reiškiniai

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškėtų bet kurių iš toliau nurodytų sunkių šalutinių reiškinų simptomų. Jums gali pasireikšti tik vienas ar keletas iš toliau nurodytų simptomų.

Citokinių išsiskyrimo sindromas

Jo simptomai gali būti tokie:

- karščiavimas (38 °C ar didesnė temperatūra);
- šaltkrėtis ar drebėjimas nuo šalčio;
- šalta ar išblyškusi, lipni oda;
- pasunkėjęs kvėpavimas;
- svaigulio ar galvos sukimosi pojūtis;
- greitas ir neritmiškas širdies plakimas;
- sumišimas;
- didelio nuovargio ar silpnumo pojūtis;
- alpimo pojūtis;
- neryškus matymas;
- galvos skausmas.

Naviko lizės sindromas

Jo simptomai gali būti tokie:

- karščiavimas;
- šaltkrėtis;
- pykinimas ar vėmimas;
- sumišimas;
- dusulys;
- priepuoliai (traukuliai);
- neritmiškas širdies plakimas;

- tamsios spalvos ar drumstas šlapimas;
- neįprastas nuovargio jausmas;
- raumenų ar sąnarių skausmas.

Kraujo tyrimų rodmenų pokyčiai:

- padidėjęs kalio, fosfatų ar šlapimo rūgšties kiekis kraujyje – tai gali sutrikdyti inkstų veiklą (tai dalis naviko irimo sindromo požymių).

Naviko simptomų paūmėjimas

Jo simptomai gali būti tokie:

- skausmingi ir patinę limfmazgiai;
- krūtinės ląstos skausmas;
- kosulys ar pasunkėjęs kvėpavimas;
- naviko srities skausmas.

Infekcijos

Jų simptomai gali būti tokie:

- karščiavimas;
- kosulys;
- krūtinės ląstos skausmas;
- nuovargio jausmas;
- dusulys;
- skausmingas išbėrimas;
- gerklės skausmas;
- deginantis skausmas šlapinantis;
- silpnumo ar bendrojo negalavimo pojūtis.

Jeigu po Lunsumio infuzijos Jums pasireiškė bet kurių šių simptomų, nedelsdami pasakykite apie tai gydytojui. Jums gali reikėti medicininio gydymo.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- išbėrimas;
- odos niežėjimas;
- odos sausmė;
- viduriavimas;
- galvos skausmas;
- karščiavimas;
- šaltkrėtis;
- citokinų išsiskyrimo sindromas.

Kraujo tyrimų rodmenų pokyčiai:

- sumažėjęs tam tikro tipo baltųjų kraujo ląstelių skaičius (neutropenija);
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius, dėl ko gali pasireikšti nuovargis ir dusulys;
- sumažėjęs trombocitų skaičius, dėl ko Jums gali lengviau susidaryti kraujosruvų ar pasireikšti kraujavimas (trombocitopenija);
- sumažėjęs fosfatų, kalio ar magnio kiekis;
- padidėjęs fermento alanino aminotransferazės aktyvumas kraujyje.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- plaučių infekcija;
- viršutinių kvėpavimo takų infekcija (nosies, gerklės ar sinusų infekcija);
- šlapimo takų infekcija;
- karščiavimas dėl sumažėjusio neutrofilų (tam tikro tipo baltųjų kraujo ląstelių) skaičiaus;

- naviko simptomų paūmėjimas.

Kraujo tyrimų rodmenų pokyčiai:

- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje, kuris gali būti kepenų sutrikimo požymis.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- greitas naviko ląstelių irimas, dėl ko pakinta biocheminiai kraujo rodmenys ir gali būti pažeidžiami organai, įskaitant inkstus, širdį bei kepenis (naviko irimo sindromas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Pranešimą apie šalutinį poveikį galite pateikti šiais būdais: tiesiogiai užpildant formą internetu Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos Vaistinių preparatų informacinėje sistemoje <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrv> arba užpildant Paciento pranešimo apie įtariamą nepageidaujamą reakciją (INR) formą, kuri skelbiama <https://www.vvkt.lt/index.php?4004286486>, ir atsiunčiant elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt) arba nemokamu telefonu 8 800 73 568. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Lunsumio

Lunsumio laikys sveikatos priežiūros specialistai gydymo įstaigoje. Vaisto laikymo sąlygos, kurių reikia laikytis, nurodytos toliau.

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir flakono po EXP nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
- Negalima užšaldyti.
- Praskiesto tirpalo negalima laikyti ilgiau kaip 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje ir ilgiau kaip 24 valandas kambario temperatūroje (9 °C – 30 °C).
- Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Sveikatos priežiūros specialistas tinkamai sutvarkys nereikalingus vaistus. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Lunsumio sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra mosunetuzumabas.
- Lunsumio 1 mg: kiekviename flakone yra 1 miligramas (mg) mosunetuzumabo 1 ml, kurio koncentracija yra 1 mg/ml.
- Lunsumio 30 mg: kiekviename flakone yra 30 miligramų (mg) mosunetuzumabo 30 ml, kurio koncentracija yra 1 mg/ml.
- Pagalbinės medžiagos yra: L-histidinas, L-metioninas, acto rūgštis, sacharozė, polisorbatas 20 (E 432), injekcinis vanduo.

Lunsumio išvaizda ir kiekis pakuotėje

Lunsumio yra koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas). Tai skaidrus bespalvis skystis, tiekiamas stiklo flakonuose.

Kiekvienoje Lunsumio pakuotėje yra vienas flakonas.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas 2022 m. birželio mėn.

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Reikia laikytis atitinkamų priešvėžinių vaistinių preparatų paruošimo ir tvarkymo procedūrų.

Skiedimo instrukcijos

1. Iš infuzijos maišelio ištraukite ir išpilkite tokį 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 4,5 mg/ml (0,45 %) injekcinio tirpalo tūrį, kuris lygus Lunsumio tirpalo tūriui, reikalingam paciento dozei pasiekti, kaip nurodyta toliau pateiktoje lentelėje.
2. Naudodami sterilų švirkštą įtraukite iš flakono reikiamą Lunsumio tirpalo tūrį ir suleiskite jį į infuzijos maišelį. Nesuvalytą flakone likusią tirpalo dalį reikia išmesti.

Lunsumio skiedimas

Gydymo diena		Lunsumio dozė	Lunsumio tūris 9 mg/ml (0,9 %) arba 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido injekciniam tirpale	Infuzijos maišelio dydis
1-asis ciklas	1-oji diena	1 mg	1 ml	50 ml arba 100 ml
	8-oji diena	2 mg	2 ml	50 ml arba 100 ml
	15-oji diena	60 mg	60 ml	100 ml arba 250 ml
2-asis ciklas	1-oji diena	60 mg	60 ml	100 ml arba 250 ml
3-iasis ir vėlesni ciklai	1-oji diena	30 mg	30 ml	100 ml arba 250 ml

3. Švelniai sumaišykite tirpalą lėtai apversdami infuzinį maišelį. *Nepurtykite.*
4. Apžiūrėkite, ar infuziniame maišelyje nėra dalelių; jei jų yra, vaistinį preparatą reikia išmesti.
5. Prie infuzinio maišelio priklijuokite nuplėšiamą etiketę, kurią rasite pakuotės lapelyje.

Praskiestas tirpalas

Paruoštą vaistinį preparatą reikia suleisti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas iš karto nesuvaldomas, už jo laikymo terminą ir sąlygas atsako vartotojas. Vaistinis preparatas paprastai neturi būti laikomas ilgiau kaip 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje, nebent jis buvo praskiestas laikantis kontroliuojamų ir validuotų aseptinių sąlygų.

Nuplėšiamą etiketę



Prie infuzinio maišelio priklijuokite nuplėšiamą etiketę

IV PRIEDAS
EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS IŠVADOS DĒL SĄLYGINĒS REGISTRACIJOS

Europos vaistų agentūros išvados dėl:

- **Sąlyginės registracijos**

Išnagrinėjęs paraišką *CHMP* nusprendė, kad, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešame vertinimo protokole, rizikos ir naudos santykis yra palankus rekomenduoti sąlyginę registraciją.