

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lunsumio 1 mg concentrado para solução para perfusão

Lunsumio 30 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lunsumio 1 mg concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis contém 1 mg de mosunetuzumab em 1 ml na concentração de 1 mg/ml.

Lunsumio 30 mg concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis contém 30 mg de mosunetuzumab em 30 ml na concentração de 1 mg/ml.

Mosunetuzumab é uma imunoglobulina do isotipo (Ig)G1 anti-CD20/CD3, humanizada, completa, que é produzida em células de ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Líquido incolor, límpido, com pH 5,8 e osmolalidade de 240-356 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Lunsumio em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma folicular (LF) recidivante ou refratário que tenham recebido, pelo menos, duas terapêuticas sistémicas prévias.

4.2 Posologia e modo de administração

Lunsumio só pode ser administrado sob supervisão de um profissional de saúde qualificado na utilização de terapias oncológicas, num local com suporte médico apropriado para a gestão de reações graves, como a síndrome de libertação de citocinas (SLC) e a síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias (SNACI) (ver abaixo e secção 4.4).

Posologia

Profilaxia e pré-medicação

Lunsumio deve ser administrado a doentes bem hidratados.

A Tabela 1 fornece indicações sobre a pré-medicação recomendada para a gestão de SLC e reações relacionadas com a perfusão.

Tabela 1 Pré-medicação a administrar aos doentes antes da perfusão de Lunsumio

Doentes que requerem pré-medicação	Pré-medicação	Administração
Ciclos 1 e 2: todos os doentes	Corticosteroides intravenosos: dexametasona 20 mg ou metilprednisolona 80 mg	Concluída pelo menos 1 hora antes da perfusão de Lunsumio
Ciclos 3 e subsequentes: doentes que tenham tido SLC de qualquer grau com a administração anterior	Anti-histamínico: 50-100 mg de cloridrato de difenidramina ou anti-histamínico oral ou intravenoso equivalente	Pelo menos 30 minutos antes da perfusão de Lunsumio
	Antipirético: 500-1000 mg de paracetamol	

A dose recomendada de Lunsumio a cada ciclo de 21 dias é apresentada na Tabela 2.

Tabela 2 Dose de Lunsumio em doentes com linfoma folicular recidivante ou refratário

Dia de tratamento		Dose de Lunsumio	Velocidade de perfusão
Ciclo 1	Dia 1	1 mg	As perfusões de Lunsumio no Ciclo 1 devem ser administradas ao longo de um período mínimo de 4 horas.
	Dia 8	2 mg	
	Dia 15	60 mg	
Ciclo 2	Dia 1	60 mg	Se as perfusões tiverem sido bem toleradas no Ciclo 1, as perfusões subsequentes de Lunsumio podem ser administradas ao longo de 2 horas.
Ciclo 3 e subsequentes	Dia 1	30 mg	

Duração do tratamento

Lunsumio deve ser administrado durante 8 ciclos, exceto se o doente apresentar toxicidade inaceitável ou progressão da doença.

Nos doentes que obtenham resposta completa, não é necessário tratamento adicional além dos 8 ciclos. Nos doentes que obtenham resposta parcial ou tenham doença estável em resposta ao tratamento com Lunsumio após 8 ciclos, devem administrar-se 9 ciclos de tratamento adicionais (17 ciclos, no total), exceto se o doente apresentar toxicidade inaceitável ou progressão da doença.

Atraso ou omissão de dose

Caso qualquer uma das doses do ciclo 1 seja atrasada em > 7 dias, a dose tolerada anteriormente deve ser repetida antes de se retomar o esquema de tratamento previsto.

Em caso de interrupção da administração que resulte num intervalo livre de tratamento \geq 6 semanas entre os Ciclos 1 e 2, Lunsumio deve ser administrado na dose de 1 mg no Dia 1, 2 mg no Dia 8 e, seguidamente, deve retomar-se o tratamento previsto para o Ciclo 2 de 60 mg no Dia 15.

Em caso de interrupção da administração que resulte num intervalo livre de tratamento \geq 6 semanas entre qualquer um dos Ciclos a partir do Ciclo 3, Lunsumio deve ser administrado na dose de 1 mg no Dia 1, 2 mg no Dia 8 e, seguidamente, deve retomar-se o esquema de tratamento previsto de 30 mg no Dia 15.

Modificação da dose

Nos doentes que apresentem reações de grau 3 ou 4 (p. ex. infeção grave, exacerbação tumoral, síndrome de lise tumoral), o tratamento deve ser temporariamente suspenso até resolução dos sintomas (ver secção 4.4).

Síndrome de libertação de citocinas

A SLC deve ser identificada com base na apresentação clínica (ver secção 4.4). Os doentes devem ser avaliados e tratados quanto a outras causas de febre, hipoxia e hipotensão, tais como infeções/sépsis. As reações relacionadas com a perfusão (RRP) podem ser clinicamente indistinguíveis das manifestações de SLC. Em caso de suspeita de SLC ou RRP, devem seguir-se as recomendações apresentadas na Tabela 3 quanto à gestão dos doentes.

Tabela 3 Classificação¹ e gestão da SLC

Classificação da SLC	Gestão da SLC²	Próxima perfusão prevista de Lunsumio
Grau 1 Febre ≥ 38 °C	<p>Caso a SLC ocorra durante a perfusão:</p> <ul style="list-style-type: none">• A perfusão deve ser interrompida e os sintomas devem ser tratados• Após resolução dos sintomas, a perfusão deve ser retomada na mesma velocidade• Em caso de recorrência dos sintomas com a readministração, a perfusão em curso deve ser descontinuada <p>Caso a SLC ocorra após a perfusão:</p> <ul style="list-style-type: none">• Os sintomas devem ser tratados <p>Se a SLC durar > 48 horas após a gestão sintomática:</p> <ul style="list-style-type: none">• Deve considerar-se a utilização de dexametasona³ e/ou tocilizumab^{4,5}	<p>A resolução dos sintomas deve ter ocorrido, pelo menos, 72 horas antes da perfusão seguinte</p> <p>O doente deve ser monitorizado com maior frequência</p>
Grau 2 Febre ≥ 38 °C e/ou hipotensão sem necessidade de vasoconstritores e/ou hipoxia que requeira oxigenoterapia de baixo fluxo ⁶ por cânula nasal ou método <i>blow-by</i>	<p>Caso a SLC ocorra durante a perfusão:</p> <ul style="list-style-type: none">• A perfusão deve ser interrompida e os sintomas devem ser tratados• Após resolução dos sintomas, a perfusão deve ser retomada numa velocidade 50% inferior• Em caso de recorrência dos sintomas com a readministração, a perfusão em curso deve ser descontinuada <p>Caso a SLC ocorra após a perfusão:</p> <ul style="list-style-type: none">• Os sintomas devem ser tratados <p>Se não ocorrer melhoria após a gestão sintomática:</p> <ul style="list-style-type: none">• Deve considerar-se a utilização de dexametasona³ e/ou tocilizumab^{4,5}	<p>A resolução dos sintomas deve ter ocorrido, pelo menos, 72 horas antes da perfusão seguinte</p> <p>A pré-medicação deve ser maximizada, conforme apropriado⁷</p> <p>Deve ponderar-se a administração da perfusão seguinte numa velocidade 50% inferior, com monitorização mais frequente do doente</p>

Classificação da SLC	Gestão da SLC²	Próxima perfusão prevista de Lunsumio
<p>Grau 3</p> <p>Febre ≥ 38 °C e/ou hipotensão com necessidade de vasoconstritor (com ou sem vasopressina) e/ou hipoxia que requeira oxigenoterapia de alto fluxo⁸ por cânula nasal, máscara facial, máscara de não reinalação ou máscara de Venturi</p>	<p>Caso a SLC ocorra durante a perfusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A perfusão em curso deve ser descontinuada • Os sintomas devem ser tratados • Deve administrar-se dexametasona³ e tocilizumab^{4,5} <p>Caso a SLC ocorra após a perfusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Os sintomas devem ser tratados • Deve administrar-se dexametasona³ e tocilizumab^{4,5} <p>Caso a SLC seja refratária à dexametasona e ao tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Devem administrar-se imunossuppressores alternativos⁹ e 1000 mg/dia de metilprednisolona por via intravenosa até melhoria clínica 	<p>A resolução dos sintomas deve ter ocorrido, pelo menos, 72 horas antes da perfusão seguinte</p> <p>Os doentes devem ser hospitalizados para administração da perfusão seguinte</p> <p>A pré-medicação deve ser maximizada, conforme apropriado⁷</p> <p>A perfusão seguinte deve ser administrada numa velocidade 50% inferior</p>
<p>Grau 4</p> <p>Febre ≥ 38 °C e/ou hipotensão com necessidade de vários vasoconstritores (excluindo vasopressina) e/ou hipoxia que requeira oxigenoterapia por pressão positiva (p. ex. CPAP, BiPAP, intubação e ventilação mecânica)</p>	<p>Caso a SLC ocorra durante ou após a perfusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • O tratamento com Lunsumio deve ser descontinuado permanentemente • Os sintomas devem ser tratados • Deve administrar-se dexametasona³ e tocilizumab^{4,5} <p>Caso a SLC seja refratária à dexametasona e ao tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Devem administrar-se imunossuppressores alternativos⁹ e 1000 mg/dia de metilprednisolona por via intravenosa até melhoria clínica 	

- ¹ ASTCT = *American Society for Transplant and Cellular Therapy*. A pré-medicação pode ocultar a presença de febre, pelo que, caso a apresentação clínica seja consistente com SLC, devem seguir-se estas diretrizes de gestão
- ² Caso a SLC seja refratária à gestão, devem considerar-se outras causas, incluindo linfocitose hemofagocítica
- ³ Dexametasona deve ser administrada na dose de 10 mg por via intravenosa a cada 6 horas (ou equivalente) até melhoria clínica
- ⁴ No estudo GO29781, o tocilizumab foi administrado por via intravenosa na dose de 8 mg/kg (não excedendo 800 mg por perfusão), conforme necessário para gestão de SLC
- ⁵ Se não houver melhoria clínica dos sinais e sintomas de SLC após a primeira dose, pode administrar-se uma segunda dose de 8 mg/kg de tocilizumab intravenoso com, pelo menos, 8 horas de intervalo (máximo de 2 doses por acontecimento de SLC). Em cada período de 6 semanas de tratamento com Lunsumio, a quantidade total de doses de tocilizumab não deve exceder as 3 doses
- ⁶ Por oxigenoterapia de baixo fluxo, entende-se a administração de oxigénio a < 6 l/minuto
- ⁷ Consulte mais informações na Tabela 1
- ⁸ Por oxigenoterapia de alto fluxo, entende-se a administração de oxigénio a ≥ 6 l/minuto
- ⁹ Riegler L et al. (2019)

Classificação e gestão da síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (SNACI)

A SNACI deve ser identificada com base na apresentação clínica (ver secção 4.4). Excluir outras causas de sintomas neurológicos. Em caso de suspeita de SNACI, esta deve ser gerida de acordo com as recomendações apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4 Síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (SNACI)

Grau ^a	Ações
<p>Grau 1</p> <p>Pontuação ICE^b 7-9 ou diminuição do nível de consciência, mas desperta espontaneamente</p>	<p>Suspender Lunsumio e monitorizar os sintomas de toxicidade neurológica até resolução da SNACI^{c,d}</p> <p>Prestar cuidados de suporte e considerar a consulta e avaliação neurológica.</p> <p>Considerar uma dose única de 10 mg de dexametasona, se não estiver a tomar outros corticosteroides.</p> <p>Considerar medicamentos anticonvulsivantes não sedativos (p. ex. levetiracetam) para a profilaxia de convulsões.</p>
<p>Grau 2</p> <p>Pontuação ICE^b 3-6 ou diminuição do nível de consciência, mas desperta ao som da voz</p>	<p>Suspender Lunsumio e monitorizar os sintomas de toxicidade neurológica até resolução da SNACI^{c,d}</p> <p>Prestar cuidados de suporte e considerar a consulta e avaliação neurológica.</p> <p>Tratar com 10 mg de dexametasona por via intravenosa a cada 6 horas, se não estiver a tomar outros corticosteroides, até melhoria para Grau 1 e, em seguida, reduzir gradualmente a dose.</p> <p>Considerar medicamentos anticonvulsivantes não sedativos (p. ex. levetiracetam) para a profilaxia de convulsões.</p>
<p>Grau 3</p> <p>Pontuação ICE^b 0-2 ou diminuição do nível de consciência, mas desperta com estímulo táctil, ou qualquer convulsão clínica que se resolve rapidamente ou edema local/focal em neuroimagem</p>	<p>Suspender Lunsumio e monitorizar os sintomas de toxicidade neurológica até resolução da SNACI^{d,e}</p> <p>Prestar cuidados de suporte, o que pode incluir cuidados intensivos, e considerar a consulta e avaliação neurológica.</p> <p>Tratar com 10 mg de dexametasona por via intravenosa a cada 6 horas, se não estiver a tomar outros corticosteroides, até melhoria para Grau 1 e, em seguida, reduzir gradualmente a dose.</p> <p>Considerar medicamentos anticonvulsivantes não sedativos para a profilaxia de convulsões até resolução da SNACI. Usar medicamentos</p>

Grau ^a	Ações
	<p>anticonvulsivantes para a gestão de convulsões, conforme necessário.</p> <p>Para SNACI recorrente de grau 3, considerar a descontinuação permanente de Lunsumio.</p>
<p>Grau 4</p> <p>Pontuação ICE^b 0 ou não é possível despertar o doente ou necessita de estímulos tácteis vigorosos ou repetitivos para despertar, ou convulsão prolongada potencialmente fatal (> 5 minutos) ou convulsões repetitivas sem retorno ao estado basal ou fraqueza motora focal profunda ou edema cerebral difuso em neuroimagem</p>	<p>Descontinuar permanentemente Lunsumio.</p> <p>Prestar cuidados de suporte, o que pode incluir cuidados intensivos, e considerar a consulta e avaliação neurológica.</p> <p>Tratar com 10 mg de dexametasona por via intravenosa a cada 6 horas, se não estiver a tomar outros corticosteroides, até melhoria para Grau 1 e, em seguida, reduzir gradualmente a dose.</p> <p>Em alternativa, ponderar a administração de metilprednisolona 1000 mg por dia por via intravenosa durante 3 dias; se os sintomas melhorarem, gerir conforme descrito acima.</p> <p>Considerar medicamentos anticonvulsivantes não sedativos para a profilaxia de convulsões até resolução da SNACI. Usar medicamentos anticonvulsivantes para a gestão de convulsões, conforme necessário.</p>

^a Critérios de classificação da *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT).

^b Se for possível despertar o doente e este for capaz de realizar a avaliação da encefalopatia associada a células efetoras imunitárias (ICE), avaliar: Orientação (orientado quanto ao ano, mês, cidade, hospital = 4 pontos); Nomes (nomear 3 objetos, p. ex., apontar para o relógio, caneta, botão = 3 pontos); Seguir instruções (p. ex., “mostre-me 2 dedos” ou “feche os olhos e deite a língua para fora” = 1 ponto); Escrita (capacidade de escrever uma frase padrão = 1 ponto); e Atenção (contagem regressiva a partir de 100, de dez em dez = 1 ponto). Se não for possível despertar o doente e este não for capaz de realizar a avaliação ICE (SNACI de Grau 4) = 0 pontos.

^c Considerar o tipo de toxicidade neurológica antes de decidir suspender Lunsumio.

^d Consultar orientações sobre o reinício de Lunsumio após um atraso de dose em *Atraso ou omissão de dose*.

^e Avaliar o benefício-risco antes de reiniciar Lunsumio.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste posológico de Lunsumio em doentes com ≥ 65 anos de idade (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Lunsumio não foi estudado em doentes com compromisso renal grave. Com base na farmacocinética, não se consideram necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Lunsumio não foi estudado em doentes com compromisso hepático. Com base na farmacocinética, não se consideraram necessários ajustes posológicos (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Lunsumio em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

Modo de administração

Lunsumio destina-se apenas a utilização por via intravenosa.

Lunsumio tem de ser diluído utilizando técnica asséptica, sob supervisão de um profissional de saúde. Deve ser administrado na forma de uma perfusão intravenosa através de um sistema de perfusão individualizado. Não utilize um filtro em linha para administrar Lunsumio. Podem utilizar-se filtros de câmaras de gotejamento para administrar Lunsumio.

O primeiro ciclo de Lunsumio deve ser administrado como uma perfusão intravenosa ao longo de um período mínimo de 4 horas. Se as perfusões forem bem toleradas no ciclo 1, os ciclos subsequentes podem ser administrados através de uma perfusão de 2 horas.

Lunsumio não pode ser administrado por injeção intravenosa rápida ou bólus.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Síndrome de libertação de citocinas (SLC)

Ocorreu SLC, incluindo reações que colocaram a vida em risco, em doentes a receber Lunsumio (ver secção 4.8). Os sinais e sintomas incluíram pirexia, arrepios, hipotensão, taquicardia, hipoxia e cefaleia. As reações relacionadas com a perfusão podem ser clinicamente indistinguíveis das manifestações de SLC. Os acontecimentos de SLC ocorreram principalmente no ciclo 1 e estiveram maioritariamente associados às administrações de dose do Dia 1 e do Dia 15.

Os doentes devem ser pré-medicados com corticosteroides, antipiréticos e anti-histamínicos, pelo menos até ao final do ciclo 2. Os doentes têm de receber hidratação adequada antes da administração de Lunsumio. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais ou sintomas de SLC. Os doentes devem ser aconselhados a procurar assistência médica imediata em caso de aparecimento, em qualquer altura, de sinais ou sintomas de SLC. Os médicos devem instituir tratamento com cuidados de suporte, tocilizumab e/ou corticosteroides, conforme indicado (ver secção 4.2).

Foi notificada linfocitose hemofagocítica (LHH), incluindo casos fatais, em doentes a receber Lunsumio. A LHH é uma síndrome que pode colocar a vida em risco, caracterizada por febre, hepatomegalia e citopenias. Deve colocar-se a hipótese de LHH quando a apresentação da SLC é

atípica ou prolongada. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas clínicos de LHH (ver secção 4.2). Em caso de suspeita de LHH, Lunsumio tem de ser interrompido e tem de ser iniciado tratamento para a LHH.

Infeções graves

Foram notificadas infeções graves, como pneumonia, bacteriemia e sépsis ou choque séptico em doentes a receber Lunsumio, algumas das quais colocaram a vida em risco ou foram fatais (ver secção 4.8). Foi observada neutropenia febril em doentes após a perfusão de Lunsumio.

Lunsumio não deve ser administrado na presença de infeções ativas. Deve ter-se precaução ao ponderar a utilização de Lunsumio em doentes com antecedentes de infeções recorrentes ou crónicas (p. ex. infeção ativa crónica pelo vírus de Epstein-Barr), com patologias subjacentes que possam predispor a infeções ou que tenham tido tratamento imunossupressor prévio significativo. Devem administrar-se, aos doentes, medicamentos antibióticos, antivíricos e/ou antifúngicos em profilaxia, conforme apropriado. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de infeção, antes e após a administração de Lunsumio, e tratados conforme apropriado. Em caso de neutropenia febril, os doentes devem ser avaliados quanto à presença de infeção e devem administrar-se antibióticos, soro e outros cuidados de suporte, de acordo com as diretrizes locais.

Síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias (SNACI)

Ocorreu SNACI em doentes a receber Lunsumio, incluindo reações graves e que colocaram a vida em risco. O aparecimento de SNACI pode ocorrer concomitantemente com a SLC, após a resolução da SLC ou na ausência de SLC. As manifestações de SNACI notificadas em ensaios clínicos incluíram estado confusional, letargia, encefalopatia, diminuição do nível de consciência e perturbações da memória. A maioria dos casos ocorreu durante o Ciclo 1.

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de SNACI após a administração de Lunsumio. Os doentes têm de ser aconselhados a procurar assistência médica imediata em caso de aparecimento, em qualquer altura, de sinais ou sintomas (ver Cartão do doente, abaixo).

Os doentes devem ser aconselhados a ter precaução (ou a evitar estas atividades, se estiverem sintomáticos) ao conduzir, andar de bicicleta ou utilizar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas (ver secção 4.7).

Aos primeiros sinais ou sintomas de SNACI, gerir de acordo com as orientações relativas à SNACI fornecidas na Tabela 4. O tratamento com Lunsumio deve ser suspenso ou descontinuado permanentemente, conforme recomendado.

Exacerbação tumoral

Foram notificados casos de exacerbação tumoral em doentes tratados com Lunsumio (ver secção 4.8). As manifestações incluíram aparecimento ou agravamento de derrame pleural, dor e inchaço localizados nos locais de lesão do linfoma e inflamação tumoral. De acordo com o mecanismo de ação de Lunsumio, é provável que a exacerbação tumoral se deva à concentração de células T nos locais do tumor após a administração de Lunsumio.

Não foram identificados fatores de risco específicos de exacerbação tumoral, mas existe um risco aumentado de compromisso e morbidade devido ao efeito de massa secundário à exacerbação tumoral em doentes com tumores volumosos localizados nas proximidades das vias respiratórias e/ou de um órgão vital. Os doentes tratados com Lunsumio devem ser monitorizados e avaliados quanto à presença de exacerbação tumoral em regiões anatómicas críticas.

Síndrome de lise tumoral (SLT)

Foram notificados casos de SLT em doentes a receber Lunsumio (ver secção 4.8). Os doentes têm de apresentar hidratação adequada antes da administração de Lunsumio. Deve administrar-se, aos doentes, terapêutica profilática anti-hiperuricémica (p. ex. alopurinol, rasburicase), conforme

apropriado. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de SLT, particularmente doentes com carga tumoral elevada ou tumores de rápida proliferação e doentes com redução da função renal. Os doentes devem ser monitorizados quanto à bioquímica do sangue e as anomalias devem ser geridas atempadamente.

Imunização

Não devem ser administradas vacinas vivas e/ou vivas atenuadas concomitantemente com Lunsumio. Não foram realizados estudos em doentes que tivessem recebido recentemente vacinas vivas.

Cartão do doente

O médico prescritor tem de discutir os riscos do tratamento com Lunsumio com o doente. O cartão do doente deve ser entregue ao doente e este deve ser instruído a trazê-lo sempre consigo. O cartão do doente descreve os sinais e sintomas frequentes de SLC e SNACI, incluindo instruções sobre situações em que o doente deve procurar assistência médica.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Não é possível excluir um efeito clinicamente relevante transitório em substratos do CYP450 com índice terapêutico estreito (p. ex. varfarina, voriconazol, ciclosporina, etc.), dado que o início do tratamento com Lunsumio provoca um aumento transitório dos níveis de citocinas, o que pode provocar inibição das enzimas CYP450. Deve ponderar-se uma monitorização terapêutica aquando do início do tratamento com Lunsumio em doentes tratados com substratos do CYP450 com índice terapêutico estreito. A dose do medicamento concomitante deve ser ajustada conforme necessário.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar contraceção eficaz enquanto estiverem a receber Lunsumio e durante, pelo menos, 3 meses após a última perfusão de Lunsumio.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de Lunsumio em mulheres grávidas. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Lunsumio não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se mosunetuzumab/metabolitos de mosunetuzumab são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Lunsumio.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre a fertilidade no ser humano. Não se observou comprometimento dos órgãos reprodutores masculinos ou femininos nos estudos de toxicidade de 26 semanas em macacos *cynomolgus* para exposições (AUC) semelhantes à exposição (AUC) em doentes a receber a dose recomendada.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Lunsumio sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis. Devido ao potencial para SNACI, os doentes a receber Lunsumio estão em risco de diminuição do nível de consciência (ver secção 4.4). Devido ao potencial para SNACI, os doentes devem ser aconselhados a ter precaução (ou a evitar estas atividades, se estiverem sintomáticos) ao conduzir, andar de bicicleta ou utilizar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas (RAs) descritas nesta secção foram identificadas no ensaio clínico principal GO29781, em doentes tratados com a dose recomendada (n=218). Os doentes apresentavam linfoma folicular (41,3%), linfoma difuso de grandes células B/linfoma folicular transformado (40,4%), linfoma de células do manto (11,5%), transformação de Richter (6,4%) e outras histologias (0,5%). A mediana do número de ciclos de Lunsumio administrados foi de 8 (intervalo: 1-17), 37% dos doentes receberam 8 ciclos e 15% receberam mais de 8 ciclos, até um máximo de 17 ciclos.

As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) observadas foram síndrome de libertação de citocinas, neutropenia, pirexia, hipofosfatemia e cefaleia. As reações adversas graves mais frequentes ($\geq 2\%$) observadas incluíram síndrome de libertação de citocinas (SLC) (21%, segundo o sistema de classificação da ASTCT), pirexia (5%) e pneumonia (3%). Nove dos 218 doentes (4,1%) descontinuaram Lunsumio devido a um acontecimento adverso. A SLC foi a única reação adversa que conduziu à descontinuação em mais de um doente (2 doentes [0,9%]).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas encontram-se listadas abaixo por classe de sistemas de órgãos (CSO) MedDRA e por categorias de frequência. As categorias de frequência são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$) e desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 5 Reações adversas que ocorreram em doentes tratados com Lunsumio

Classe de sistemas de órgãos / termo preferido ou reação adversa	Todos os graus	Grau 3 – 4
Infeções e infestações		
Infeção das vias respiratórias superiores	Frequentes	Frequentes
Infeção do trato urinário	Frequentes	Frequentes
Pneumonia	Frequentes	Frequentes
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)		
Exacerbação tumoral	Frequentes	Frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático		
Neutropenia ¹	Muito frequentes	Muito frequentes

Classe de sistemas de órgãos / termo preferido ou reação adversa	Todos os graus	Grau 3 – 4
Anemia	Muito frequentes	Frequentes
Trombocitopenia ²	Muito frequentes	Frequentes
Neutropenia febril	Frequentes	Frequentes
Linfocitose hemofagocítica ⁵	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Doenças do sistema imunitário		
Síndrome de libertação de citocinas ³	Muito frequentes	Frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição		
Hipofosfatemia	Muito frequentes	Muito frequentes
Hipocaliemia	Muito frequentes	Frequentes
Hipomagnesemia	Muito frequentes	Muito raras
Síndrome de lise tumoral	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Perturbações do sistema nervoso		
Cefaleia	Muito frequentes	Pouco frequentes
Síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias ^{4,5}	Frequentes	Muito raras
Doenças gastrointestinais		
Diarreia	Muito frequentes	Muito raras
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Erupção cutânea	Muito frequentes	Pouco frequentes
Prurido	Muito frequentes	Muito raras
Pele seca	Muito frequentes	Muito raras
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
Pirexia	Muito frequentes	Frequentes
Arrepios	Muito frequentes	Pouco frequentes
Exames complementares de diagnóstico		
Aumento da alanina aminotransferase	Muito frequentes	Frequentes

Classe de sistemas de órgãos / termo preferido ou reação adversa	Todos os graus	Grau 3 – 4
Aumento da aspartato aminotransferase	Frequentes	Frequentes

¹ O termo neutropenia inclui neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos

² O termo trombocitopenia inclui trombocitopenia e diminuição da contagem de plaquetas

³ De acordo com a *American Society for Transplant and Cellular Therapy*

⁴ Consistente com o conceito médico de SNACI segundo a *American Society for Transplant and Cellular Therapy* e inclui estado confusional, SNACI, letargia, encefalopatia, diminuição do nível de consciência e perturbações da memória.

⁵ O cálculo da frequência baseia-se em estudos clínicos adicionais

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de libertação de citocinas (SLC)

Ocorreu SLC (sistema de classificação da ASTCT) de qualquer grau em 39% (86/218) dos doentes, tendo ocorrido SLC de grau 2 em 14%, SLC de grau 3 em 2,3% e SLC de grau 4 em 0,5% dos doentes tratados com Lunsumio. O doente com o acontecimento de grau 4 era um doente com LF na fase leucémica que também teve SLT concomitante.

Ocorreu SLC de qualquer grau em 15% dos doentes após a administração da dose no Dia 1 do Ciclo 1; em 5% dos doentes após a administração no Dia 8 do Ciclo 1; em 33% dos doentes após a administração no Dia 15 do Ciclo 1; em 5% dos doentes após o Ciclo 2 e em 1% após o Ciclo 3 e subsequentes. A mediana do tempo até ao aparecimento de SLC após o início da administração no Dia 1 do Ciclo 1 foi de 5 horas (intervalo: 1-73 horas); de 28 horas (intervalo: 5-81 horas) no Dia 8 do Ciclo 1; de 25 horas (intervalo: 0,1-391 horas) no Dia 15 do Ciclo 1, e de 46 horas (intervalo: 12-82 horas) no Dia 1 do Ciclo 2. Ocorreu resolução da SLC em todos os doentes e a mediana da duração dos acontecimentos de SLC foi de 3 dias (intervalo: 1-29 dias).

Dos 86 doentes que tiveram SLC, os sinais e sintomas mais frequentes de SLC incluíram pirexia (98%), arrepios (36%), hipotensão (35%), taquicardia (24%), hipoxia (22%) e cefaleia (16%).

Utilizou-se tocilizumab e/ou corticosteroides para gestão de um acontecimento de SLC em 16% dos doentes: 6% receberam apenas tocilizumab, 6% receberam apenas corticosteroides e 4% receberam tocilizumab e corticosteroides. Dos 10% dos doentes que receberam tocilizumab (com ou sem um corticosteroide), 86% receberam apenas uma dose de tocilizumab, sem administração de mais de duas doses de tocilizumab para um único acontecimento de SLC. Dos doentes que tiveram SLC de grau 2, 48% dos doentes foram tratados com recurso a gestão sintomática sem corticosteroides ou tocilizumab, 18% receberam apenas tocilizumab, 21% receberam apenas corticosteroides e 12% receberam corticosteroides e tocilizumab. Os doentes com SLC de grau 3 ou grau 4 receberam tocilizumab, corticosteroides, vasoconstritores e/ou oxigenoterapia. Três por cento dos doentes tiveram hipotensão e/ou hipoxia sem febre após a administração de Lunsumio; 2% dos doentes receberam tocilizumab e/ou corticosteroides na ausência de febre.

Ocorreram hospitalizações devido a SLC em 21% dos doentes e a mediana da duração da hospitalização foi de 5 dias (intervalo: 0-30 dias).

Neutropenia

Ocorreu neutropenia de qualquer grau em 28% dos doentes, incluindo 24% que tiveram acontecimentos de grau 3-4. A mediana do tempo até ao aparecimento do primeiro acontecimento de neutropenia/diminuição da contagem de neutrófilos foi de 48 dias (intervalo: 1-280 dias) e a mediana da duração foi de 8 dias (intervalo: 1-314 dias). Dos 60 doentes que tiveram acontecimentos de

neutropenia/diminuição da contagem de neutrófilos, 68% receberam G-CSF para tratamento dos mesmos.

Infeções graves

Ocorreram infeções graves de qualquer grau em 17% dos doentes. 1,8% dos doentes tiveram infeções graves concomitantemente com neutropenia de grau 3-4. A mediana do tempo até ao aparecimento da primeira infeção grave foi de 50 dias (intervalo: 1-561 dias) e a mediana da duração foi de 12 dias (intervalo: 2-174 dias). Ocorreram acontecimentos de grau 5 em 0,9% dos doentes, incluindo pneumonia e sépsis.

Síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias

Ocorreu síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (SNACI) em 2,1% (20/949) dos doentes, 19 doentes tiveram acontecimentos de Grau 1-2 e 1 doente teve um acontecimento de Grau 3. A maioria dos acontecimentos ocorreu durante o primeiro ciclo de tratamento. A maioria dos casos teve resolução. A mediana do tempo até ao aparecimento após a dose inicial foi de 17 dias (intervalo: 1 a 48 dias). A mediana da duração foi de 3 dias (intervalo: 1-20 dias).

Exacerbação tumoral

Ocorreu exacerbação tumoral (incluindo derrame pleural e inflamação tumoral) em 4% dos doentes, incluindo 1,8% que tiveram acontecimentos de grau 2 e 2,3% que tiveram acontecimentos de grau 3. A mediana do tempo até ao aparecimento foi de 13 dias (intervalo: 5-84 dias) e a mediana da duração foi de 10 dias (intervalo: 1-77 dias).

Síndrome de lise tumoral (SLT)

Ocorreu SLT em 0,9% dos doentes, concomitantemente com SLC. Um doente com linfoma folicular que teve SLT de Grau 4 estava na fase leucémica. A SLT surgiu nos dias 2 e 24 e teve resolução ao fim de 4 e 6 dias, respetivamente.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas ao INFARMED, I.P.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de reações adversas, devendo ser instituído tratamento sintomático adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos; outros agentes antineoplásicos; anticorpos monoclonais, código ATC: L01FX25

Mecanismo de ação

Mosunetuzumab é um anticorpo biespecífico de células T anti-CD20/CD3, que tem por alvo as células B que expressam CD20. É um agonista condicional; a morte dirigida das células B observa-se apenas após ligação simultânea ao CD20 nas células B e ao CD3 nas células T. A ligação de ambos os braços de mosunetuzumab resulta na formação de uma sinapse imunológica entre uma célula B alvo e uma célula T citotóxica, levando à ativação das células T. A subsequente libertação dirigida de perforina e granzimas devido à ativação das células T através da sinapse imunológica induz a lise das células B, conduzindo à morte celular.

Lunsumio provocou depleção de células B (definida como contagens de células B CD19 < 0,07 x 10⁹/l) e hipogamaglobulinemia (definida como níveis de IgG < 500 mg/dl).

Eficácia e segurança clínicas

Linfoma não Hodgkin de células B recidivante ou refratário

Realizou-se um estudo aberto, multicêntrico e de coortes múltiplas (GO29781) para avaliação de Lunsumio em doentes com linfoma não Hodgkin de células B recidivante ou refratário para os quais não existia uma terapêutica disponível que se esperaria que melhorasse a sobrevivência. Na coorte de linfoma folicular (LF) (n=90), os doentes com LF recidivante ou refratário (Grau 1-3A) tinham de ter recebido, pelo menos, duas terapêuticas sistémicas prévias, incluindo um anticorpo monoclonal anti-CD20 e um agente alquilante. Não eram elegíveis doentes com LF de Grau 3b e doentes com LF transformado à data de inclusão no estudo; os doentes com antecedentes de LF transformado, mas com LF de Grau 1-3A à data de inclusão no estudo, foram incluídos na coorte de LF.

O estudo excluiu doentes com *performance status* do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ≥ 2 , doença cardiovascular significativa (como doença cardíaca de Classe III ou IV segundo a *New York Heart Association*, enfarte do miocárdio nos 6 meses anteriores, arritmias instáveis ou angina instável), doença pulmonar ativa significativa, compromisso da função renal (depuração da creatinina [ClCr] < 60 ml/min com níveis elevados de creatinina sérica), doença autoimune ativa que requeira terapêutica imunossupressora, infeções ativas (i.e., infeção ativa crónica por VEB, hepatite C aguda ou crónica, hepatite B, VIH), leucoencefalopatia multifocal progressiva, presença atual ou antecedentes de linfoma no SNC ou doença no SNC, antecedentes de síndrome de ativação macrofágica / linfocitose hemofagocítica, transplante alogénico de células estaminais prévio ou transplante de órgão prévio.

Os doentes receberam Lunsumio por via intravenosa num Ciclo de 21 dias, de acordo com o seguinte:

- Ciclo 1, Dia 1: 1 mg
- Ciclo 1, Dia 8: 2 mg
- Ciclo 1, Dia 15: 60 mg
- Ciclo 2, Dia 1: 60 mg
- Ciclo 3 e subsequentes, Dia 1: 30 mg

A mediana do número de ciclos foi de 8,59% dos doentes a receberem 8 ciclos e 18% a receberem mais de 8 ciclos, até um máximo de 17 ciclos.

A mediana da idade foi de 60 anos (intervalo: 29-90 anos), sendo que 31% tinham idade > 65 anos, e 7,8% tinham idade ≥ 75 anos. Sessenta e um por cento eram do sexo masculino, 82% eram caucasianos, 9% eram asiáticos, 4% eram de raça negra, 100% apresentavam *performance status* ECOG de 0 ou 1 e 34% dos doentes tinham doença volumosa (pelo menos uma lesão com > 6 cm). A mediana do número de terapêuticas anteriores foi 3 (intervalo: 2-10), com 38% a receber 2

terapêuticas prévias, 31% a receber 3 terapêuticas prévias e 31% a receber mais de 3 terapêuticas prévias.

Todos os doentes tinham recebido anteriormente terapêutica anti-CD20 e alquilante, 21% tinham recebido um transplante autólogo de células estaminais, 19% tinham recebido inibidores PI3K, 9% tinham recebido terapêutica prévia com rituximab mais lenalidomida e 3% tinham recebido terapêuticas CAR-T. Setenta e nove por cento dos doentes eram refratários a terapêutica prévia com anticorpo monoclonal anti-CD20 e 53% eram refratários a terapêutica com anticorpo monoclonal anti-CD20 e agente alquilante. Sessenta e nove por cento dos doentes eram refratários à última terapêutica prévia e 52% apresentaram progressão da doença nos 24 meses após a primeira terapêutica sistémica.

O objetivo principal de eficácia foi a resposta completa (RC) avaliada por uma entidade de revisão independente (ERI) de acordo com critérios padronizados para o LNH (Cheson 2007). Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 6.

Tabela 6 Resumo da eficácia em doentes com LF recidivante/refratário

Parâmetro de eficácia	Lunsumio N=90
Mediana do tempo de observação: 18,3 meses (intervalo: 2-27 meses)	
Resposta completa (RC), n (%) (IC 95%)	54 (60,0) (49,1; 70,2)
Taxa de resposta objetiva (ORR), n (%) (IC 95%)	72 (80,0) (70,3; 87,7)
Resposta parcial (RP), n (%) (IC 95%)	18 (20,0) (12,3; 29,8)
Duração da resposta (DOR)¹	
Doentes com acontecimento, n (%)	29 (40,3)
Mediana, meses (IC 95%)	22,8 (9,7; NA)
Proporção de doentes livres de acontecimento, K-M	
12 meses (IC 95%)	61,8 (50,0; 73,7)
18 meses (IC 95%)	56,9 (44,1; 69,6)
Duração da resposta completa (DOCR)²	
Doentes com acontecimento, n (%)	16 (29,6)
Mediana, meses (IC 95%)	NA (14,6; NA)
Proporção de doentes livres de acontecimento, K-M	
12 meses (IC 95%)	71,4 (57,9; 84,9)
18 meses (IC 95%)	63,7 (48,0; 79,4)

IC=intervalo de confiança; K-M=Kaplan-Meier; NA=não atingida

Data de *cut-off* clínico: 27 de agosto de 2021

Foi feito um teste de hipóteses ao objetivo primário, taxa de RC avaliada pela ERI.

¹ A DOR define-se como o tempo entre a ocorrência inicial de uma RP ou RC documentada e a ocorrência de um acontecimento (progressão da doença documentada ou morte por qualquer causa, o que ocorrer primeiro).

² A DOCR define-se como o tempo entre a ocorrência inicial de uma RC documentada e a ocorrência de um acontecimento (progressão da doença documentada ou morte por qualquer causa, o que ocorrer primeiro).

A mediana do seguimento para a DOR foi de 14,9 meses. Os objetivos de eficácia exploratórios adicionais incluíram a mediana do tempo até à primeira resposta (1,4 meses; intervalo: 1,1-8,9) e a mediana do tempo até à primeira resposta completa (3,0 meses; intervalo: 1,1-18,9).

Imunogenicidade

A imunogenicidade de mosunetuzumab foi avaliada com recurso a um ensaio imunoenzimático (ELISA). Dos 418 doentes avaliáveis quanto à presença de anticorpos antifármaco que receberam Lunsumio por via intravenosa em monoterapia no estudo GO27981, nenhum doente obteve um resultado positivo nos testes para anticorpos anti-mosunetuzumab. Com base nas informações disponíveis, não foi possível avaliar a relevância clínica dos anticorpos anti-mosunetuzumab.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Lunsumio em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento das neoplasias das células B maduras (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Autorização de Introdução no Mercado condicional

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A exposição farmacocinética de mosunetuzumab aumentou de forma aproximadamente proporcional à dose no intervalo de doses estudadas, entre 0,05 e 60 mg. A farmacocinética da população após administrações intravenosas de Lunsumio foi descrita através de um modelo farmacocinético bicompartimental com depuração dependente do tempo, que foi parametrizado como uma diminuição até um planalto no estado estacionário (CL_{ss}) a partir de um valor basal (CL_{basal}) no início do tratamento, segundo uma semivida transicional de 16,3 dias. Observou-se uma variabilidade farmacocinética moderada a elevada com mosunetuzumab, caracterizada por uma variabilidade interindividual com um coeficiente de variação (CV) de 18% a 86% para os parâmetros farmacocinéticos de mosunetuzumab: Foi estimada a variabilidade interindividual da CL_{basal} (CV de 63%), do volume de distribuição central (CV de 31%), do volume de distribuição periférico (CV de 25%), da CL_{ss} (CV de 18%) e da semivida transicional (CV de 86%).

Após os primeiros dois Ciclos (i.e., 42 dias) de administração de Lunsumio, a concentração sérica atinge a $C_{máx}$ no final da administração da perfusão intravenosa de Lunsumio no Dia 1 do Ciclo 2, com uma concentração máxima média de 17,9 $\mu\text{g/ml}$ e %CV de 49,6%. A AUC da exposição total média de mosunetuzumab dos dois ciclos (42 dias) foi de 126 $\text{dia}\cdot\mu\text{g/ml}$ com %CV de 44,4%.

Absorção

Lunsumio é administrado por via intravenosa.

Distribuição

A estimativa populacional do volume de distribuição central de mosunetuzumab foi de 5,49 l com a perfusão intravenosa de Lunsumio. Dado que mosunetuzumab é um anticorpo, não foram conduzidos estudos de ligação a proteínas.

Biotransformação

A via metabólica de mosunetuzumab não foi diretamente estudada. Tal como outras proteínas terapêuticas, prevê-se que mosunetuzumab seja degradado em pequenos péptidos e aminoácidos através de vias catabólicas.

Eliminação

Com base numa análise farmacocinética da população, a estimativa média da depuração no estado estacionário (CL_{ss}) e da depuração basal (CL_{basal}) foram de 1,08 l/dia e 0,584 l/dia, respetivamente. Com base em estimativas de modelos farmacocinéticos da população, a estimativa da semivida terminal foi de 16,1 dias no estado estacionário. Os resultados obtidos no estudo GO29781 indicam que a concentração sérica de mosunetuzumab atinge o valor máximo ($C_{máx}$) no final da perfusão intravenosa e diminui de forma biexponencial.

Populações especiais

Idosos

Com base numa análise farmacocinética da população em doentes com idade entre os 19-96 anos (n=439), a idade não teve efeito na farmacocinética de mosunetuzumab. Não foi observada uma diferença clinicamente relevante na farmacocinética de mosunetuzumab em doentes pertencentes a este grupo etário.

Peso corporal

Tal como é o caso de outras proteínas terapêuticas, o peso corporal esteve positivamente associado à estimativa da depuração e do volume de distribuição de mosunetuzumab. Contudo, com base numa análise de exposição-resposta e nas margens de exposição clínica, tendo em conta as exposições em doentes com peso “baixo” (< 50 kg) ou “alto” (≥ 112 kg), não é necessário ajuste posológico devido ao peso corporal.

Género

Com base numa análise farmacocinética da população, a depuração no estado estacionário de mosunetuzumab é ligeiramente mais baixa nas mulheres (~13%) do que nos homens. Com base numa análise de exposição-resposta, não é necessário ajuste posológico devido ao género.

Raça

A raça (asiática vs. não asiática) não foi identificada como sendo uma covariável que influencie a farmacocinética de mosunetuzumab.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos específicos para determinar o efeito do compromisso renal na farmacocinética de mosunetuzumab. Prevê-se que a eliminação renal de mosunetuzumab intacto, um anticorpo monoclonal IgG, seja reduzida e pouco relevante.

A análise farmacocinética da população de mosunetuzumab demonstrou que a depuração da creatinina (ClCr) não afeta a farmacocinética de mosunetuzumab. A farmacocinética de mosunetuzumab em doentes com compromisso renal ligeiro (ClCr 60 a 89 ml/min, n=178) ou moderado (ClCr 30 a 59 ml/min, n=53) foi semelhante àquela observada em doentes com função renal normal (ClCr ≥ 90 ml/min, n=200). Os dados farmacocinéticos em doentes com compromisso renal grave (ClCr 15 a 29 ml/min) são limitados (n=1), pelo que não podem ser feitas recomendações posológicas. Lunsumio não foi estudado em doentes com doença renal terminal e/ou em diálise.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos específicos para determinar o efeito do compromisso hepático na farmacocinética de mosunetuzumab. As IgG são maioritariamente eliminadas por catabolismo intracelular, pelo que não é de prever que o compromisso hepático influencie a depuração de mosunetuzumab.

A análise farmacocinética da população de mosunetuzumab demonstrou que o compromisso hepático não afeta a farmacocinética de mosunetuzumab. A farmacocinética de mosunetuzumab em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total > LSN a 1,5 x LSN ou AST > LSN, n=53) foi semelhante àquela observada em doentes com função hepática normal (n=384). O número de doentes com compromisso hepático moderado é limitado (bilirrubina total > 1,5–3 x LSN, qualquer AST, n=2) e não foram estudados doentes com compromisso hepático grave.

População pediátrica

Não se realizaram estudos para investigar a farmacocinética de mosunetuzumab na população pediátrica (< 18 anos de idade).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade sistémica

Os principais resultados não clínicos de mosunetuzumab identificados em estudos de toxicidade de dose única e de dose repetida com duração até 26 semanas incluíram SLC transitória após a administração, maioritariamente limitada à primeira administração, infiltrados celulares inflamatórios vasculares/perivasculares presentes principalmente no SNC e com pouca frequência noutros órgãos, provavelmente secundários à libertação de citocinas e à ativação de células imunitárias, e aumento da suscetibilidade a infeção após administração crónica, devido à depleção sustentada de células B.

Todos os resultados foram considerados efeitos mediados pelo fármaco e reversíveis. Nos vários estudos, houve uma única ocorrência de convulsão num animal, a uma $C_{\text{máx}}$ e exposições AUC (média ao longo de um período de tempo de 7 dias) 3,3 e 1,8 vezes superiores, respetivamente, àquelas de doentes a receber Lunsumio na dose e no esquema terapêutico recomendados no estudo GO29781.

Compromisso da fertilidade

Num estudo de toxicidade crónica de 26 semanas em macacos *cynomolgus* sexualmente maduros a receber perfusão intravenosa, foi incluída uma avaliação dos órgãos reprodutores masculinos e femininos. Mosunetuzumab não teve qualquer efeito nos órgãos reprodutores masculinos ou femininos para exposições (AUC) semelhantes à exposição (AUC) em doentes a receber a dose recomendada.

Toxicidade reprodutiva

Não foram realizados estudos de toxicidade do desenvolvimento em animais com mosunetuzumab. Com base na baixa transferência placentária de anticorpos durante o primeiro trimestre, no mecanismo de ação e dados disponíveis de mosunetuzumab e nos dados relativos à classe de anticorpos anti-CD20, o risco de teratogenicidade é baixo. Estudos com mosunetuzumab em animais não grávidos demonstraram que a depleção prolongada de células B pode conduzir a um risco aumentado de infeção oportunista, o que pode provocar perda do feto. A SLC transitória associada à administração de Lunsumio pode também ser prejudicial à gravidez.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

L-histidina
L-metionina
Ácido acético (ajuste do pH)
Sacarose
Polissorbato 20 (E 432)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

- Não misturar Lunsumio com outros medicamentos, nem administrar Lunsumio através do mesmo sistema de perfusão de outros medicamentos.
- Não utilizar outros solventes além de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de cloreto de sódio 4,5 mg/ml (0,45%) para diluir Lunsumio, uma vez que a sua utilização não foi testada.
- Não se observaram incompatibilidades entre Lunsumio e sacos para perfusão intravenosa com superfície de contacto com o produto em cloreto de polivinilo (PVC) ou poliolefinas (PO), como polietileno (PE) e polipropileno (PP). Além disso, não se observaram incompatibilidades com sistemas de perfusão ou auxiliares de perfusão com superfícies de contacto com o produto em PVC, PE, poliuretano (PUR), polibutadieno (PBD), silicone, acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), policarbonato (PC), poliéteruretano (PEU), etileno propileno fluorado (FEP), politetrafluoretileno (PTFE) ou com filtros de câmara de gotejamento com membrana composta por poliamida (PA).
- Não utilize um filtro em linha.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

3 anos

Solução diluída

A estabilidade física e química após diluição foi demonstrada durante até 24 horas a 2 °C a 8 °C e até 24 horas a 9 °C a 30 °C.

Do ponto de vista microbiológico, a solução preparada para perfusão deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e as condições de conservação após a abertura, antes da utilização, serão da responsabilidade do utilizador e não deveriam, em principio, ser superiores a 24 horas a 2 °C a 8 °C, exceto se a diluição tiver ocorrido sob condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

1 mg concentrado para solução para perfusão

Frasco para injetáveis de vidro tipo I com uma rolha de borracha butílica e um selo de alumínio com uma tampa *flip-off* de plástico cinza escura, contendo 1 mg de concentrado para solução para perfusão.

Embalagem de um frasco para injetáveis.

30 mg concentrado para solução para perfusão

Frasco para injetáveis de vidro tipo I com uma rolha de borracha butílica e um selo de alumínio com uma tampa *flip-off* de plástico azul-clara, contendo 30 mg de concentrado para solução para perfusão.

Embalagem de um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e de manuseamento

Precauções gerais

Lunsumio não contém conservantes e destina-se apenas a uma utilização única. Deve seguir-se uma técnica asséptica adequada durante todo o manuseamento deste medicamento. Não agitar.

Instruções de diluição

Lunsumio tem de ser diluído num saco para perfusão IV com superfície de contacto com o produto em PVC ou poliolefina (PO), tal como polietileno (PE) e polipropileno, contendo a solução injetável de cloreto de sódio 0,9% ou solução injetável de cloreto de sódio 0,45%, por um profissional de saúde, utilizando técnica asséptica, antes da administração.

Usar uma agulha e uma seringa estéreis para preparar Lunsumio. Eliminar qualquer porção não utilizada.

Deve utilizar-se um sistema de perfusão individualizado durante a administração intravenosa.

Não utilizar um filtro em linha para administrar Lunsumio.

Podem utilizar-se filtros de câmaras de gotejamento para administrar Lunsumio.

Preparação para a perfusão

1. Retirar do saco para perfusão e eliminar um volume de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de cloreto de sódio 4,5 mg/ml (0,45%) igual ao volume de Lunsumio necessário para administração ao doente, de acordo com a Tabela 7, abaixo.
2. Retirar o volume necessário de Lunsumio do frasco para injetáveis, usando uma seringa estéril, e diluir no saco para perfusão. Eliminar qualquer porção remanescente no frasco para injetáveis.

Tabela 7 Diluição de Lunsumio

Dia de tratamento		Dose de Lunsumio	Volume de Lunsumio numa solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou 4,5 mg/ml (0,45%)	Volume do saco de perfusão
Ciclo 1	Dia 1	1 mg	1 ml	50 ml ou 100 ml
	Dia 8	2 mg	2 ml	50 ml ou 100 ml

	Dia 15	60 mg	60 ml	100 ml ou 250 ml
Ciclo 2	Dia 1	60 mg	60 ml	100 ml ou 250 ml
Ciclo 3 e subsequentes	Dia 1	30 mg	30 ml	100 ml ou 250 ml

3. Misturar suavemente o saco para perfusão, invertendo-o lentamente. Não agitar.
4. Inspeccionar o saco para perfusão quanto à presença de partículas e eliminá-lo caso existam.
5. Colocar a etiqueta autocolante do folheto no saco para perfusão.

Condições de conservação dos sacos de perfusão, ver secção 6.3.

Eliminação

A eliminação de produtos farmacêuticos no meio ambiente deve ser minimizada. Os medicamentos não devem ser eliminados através da canalização e deve evitar-se a eliminação através do lixo doméstico.

Devem respeitar-se rigorosamente os pontos seguintes no que diz respeito à utilização e à eliminação de seringas e outros objetos médicos cortantes:

- As agulhas e as seringas nunca devem ser reutilizadas.
- Colocar todas as agulhas e seringas utilizadas num recipiente para eliminação de objetos cortantes (recipiente descartável resistente a perfurações).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 3 de junho de 2022
Data da última renovação: 19 de abril de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

19 de setembro de 2024

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da AIM deve garantir que, em todos os Estados Membros em que Lunsumio é comercializado, todos os doentes/cuidadores que venham a utilizar Lunsumio tenham acesso a/recebam o Cartão do Doente, que informará os doentes e explicar-lhes-á o risco da síndrome de libertação de citocinas (SLC) e da síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias (SNACI). O Cartão do Doente também inclui mensagens de advertência para profissionais de saúde a tratar o doente de que o doente está a receber Lunsumio.

O **cartão do doente** deve conter a seguinte informação chave:

- Uma descrição dos principais sinais e sintomas de SLC
- Uma descrição dos principais sinais e sintomas de SNACI
- Uma descrição de quando procurar cuidados médicos imediatos de um profissional de saúde ou uma urgência, caso surjam sinais e sintomas de SLC ou SNACI
- Dados de contacto do médico prescriptor

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a(4) do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
De modo a fornecer mais evidência da eficácia e segurança de mosunetuzumab no linfoma folicular, o titular de AIM irá fornecer os resultados do estudo GO42909, um ensaio aleatorizado, aberto, multicêntrico avaliando mosunetuzumab em associação com lenalidomida, em comparação com rituximab em associação com lenalidomida, em doentes com linfoma folicular após, pelo menos, uma linha de tratamento sistémico.	Q1 2026

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lunsumio 1 mg concentrado para solução para perfusão
mosunetuzumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 1 mg de mosunetuzumab na concentração de 1 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, L-metionina, ácido acético, sacarose, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 mg/1 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para uma única utilização
Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Para utilização intravenosa após diluição

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não agitar o frasco para injetáveis
Não utilizar um filtro em linha

Na aba interna da cartonagem



Não utilizar um filtro em linha
Colocar a etiqueta autocolante do folheto anexo no saco para perfusão

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Alemanha

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1649/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco para injetáveis de 2 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Lunsumio 1 mg concentrado estéril
mosunetuzumab
Utilização IV após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 mg/1 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lunsumio 30 mg concentrado para solução para perfusão
mosunetuzumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 30 mg de mosunetuzumab na concentração de 1 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, L-metionina, ácido acético, sacarose, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
30 mg/30 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para uma única utilização
Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Para utilização intravenosa após diluição

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não agitar o frasco para injetáveis
Não utilizar um filtro em linha

Na aba interna da cartonagem



Não utilizar um filtro em linha
Colocar a etiqueta autocolante do folheto anexo no saco para perfusão

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1649/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Frasco para injetáveis de 50 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Lunsumio 30 mg concentrado para solução para perfusão
mosunetuzumab
Para utilização intravenosa após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

30 mg/30 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Lunsumio 1 mg concentrado para solução para perfusão Lunsumio 30 mg concentrado para solução para perfusão mosunetuzumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Lunsumio e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Lunsumio
3. Como utilizar Lunsumio
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Lunsumio
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Lunsumio e para que é utilizado

Lunsumio contém a substância ativa mosunetuzumab, que é um tipo de anticorpo. Este medicamento é um medicamento contra o cancro. É utilizado no tratamento de adultos que têm um cancro do sangue chamado linfoma folicular (LF).

No LF, um tipo de glóbulo branco, as células B, tornam-se cancerígenas. As células B anormais não funcionam corretamente e crescem com demasiada rapidez, substituindo as células B normais na medula óssea e nos gânglios linfáticos, que ajudam a proteger contra infeções.

Lunsumio é administrado em doentes que experimentaram, pelo menos, dois tratamentos anteriores para o LF, quando o cancro não respondeu aos mesmos ou reapareceu novamente.

Como funciona Lunsumio

A substância ativa de Lunsumio, mosunetuzumab, é um anticorpo monoclonal, um tipo de proteína que se liga a alvos específicos no organismo. Neste caso, mosunetuzumab liga-se a uma substância-alvo que se encontra nas células B, incluindo as células B cancerígenas, e a outro alvo que se encontra nas células T, um tipo de glóbulo branco diferente. As células T são outro componente das defesas do organismo que conseguem destruir células invasoras. Ao ligar-se a ambas as células, como uma ponte, Lunsumio incentiva as células T a destruir as células B cancerígenas. Isto ajuda a controlar o LF e a prevenir que este se dissemine.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Lunsumio

Não pode receber Lunsumio

- se tem alergia ao mosunetuzumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe administrarem Lunsumio.

Advertências e precauções

Se alguma das situações seguintes se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe administrarem Lunsumio:

- se alguma vez teve problemas no coração, nos pulmões ou nos rins
- se tem uma infeção, ou se teve uma infeção no passado que durou muito tempo ou que tem continuado a aparecer
- se estiver planeado levar uma vacina ou se souber que pode precisar de uma num futuro próximo.

Se alguma das situações anteriores se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou enfermeiro antes de receber este medicamento.

Informe imediatamente o seu médico se tiver sintomas de qualquer um dos efeitos indesejáveis a seguir descritos, durante ou após o tratamento com Lunsumio. Pode precisar de tratamento médico adicional. Os sintomas de cada um dos efeitos indesejáveis são apresentados na secção 4.

- **Síndrome de libertação de citocinas (SLC)** – uma condição associada a medicamentos que estimulam as células T.
 - Antes de cada perfusão, poderão ser-lhe administrados medicamentos para ajudar a reduzir possíveis efeitos indesejáveis da síndrome de libertação de citocinas.
 - A linfocitose hemofagocítica é uma condição em que o sistema imunitário produz demasiadas células que combatem infeções, chamadas histiócitos e linfócitos. Os sinais e sintomas podem sobrepor-se aos da SLC; o seu médico irá verificar a ocorrência desta condição se a sua SLC não responder ao tratamento ou durar mais tempo do que o esperado.
- **Síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (SNACI)** – uma condição associada a efeitos no sistema nervoso. Os sintomas incluem sensação de confusão, problemas de memória, de linguagem ou de discernimento, desorientação e confusão frequentemente acompanhadas de alucinações (ver, ouvir ou sentir coisas que não existem) e incapacidade de concentração.
- **Síndrome de lise tumoral** – algumas pessoas podem desenvolver valores pouco habituais de alguns sais no sangue, provocados pela degradação rápida de células cancerígenas durante o tratamento.
 - O seu médico ou enfermeiro irá verificar se tem esta síndrome através de análises de sangue. Antes de cada perfusão, deverá estar bem hidratado e poderão ser-lhe administrados medicamentos que podem ajudar a reduzir valores elevados de ácido úrico. Estes poderão ajudar a reduzir possíveis efeitos indesejáveis da síndrome de lise tumoral.
- **Exacerbação tumoral** – à medida que seu cancro é destruído, este pode reagir e pode parecer que está a piorar; a isto, chama-se reação de exacerbação tumoral.
- **Infeções** – pode ter sinais de infeção, os quais podem variar dependendo do local do organismo onde se localiza a infeção.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos. Isto porque não existe informação sobre a utilização neste grupo etário.

Outros medicamentos e Lunsumio

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica e medicamentos à base de plantas.

Gravidez e amamentação

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, é importante informar o seu médico antes e durante o tratamento. Isto porque Lunsumio pode afetar o feto.

- Não use Lunsumio durante a gravidez, a não ser que, após falar com o seu médico, este concorde que os benefícios do tratamento superam eventuais riscos para o feto.

Contraceção

As mulheres que possam engravidar tem de utilizar contraceção eficaz enquanto estiverem a receber tratamento e durante 3 meses após a última dose de Lunsumio.

- Fale com o seu médico ou enfermeiro sobre os métodos contraceptivos adequados.

Amamentação

Não pode amamentar enquanto estiver a receber tratamento e durante, pelo menos, 3 meses após o seu último tratamento. Isto porque não se sabe se Lunsumio passa para o leite materno, pelo que pode afetar o bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Lunsumio sobre a capacidade de conduzir, andar de bicicleta ou utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas são consideráveis. Devido aos possíveis sintomas de SNACI, deve ter cuidado ao conduzir, andar de bicicleta ou utilizar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas. Se tiver estes sintomas, evite estas atividades e contacte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Consulte mais informações sobre efeitos indesejáveis na secção 4.

3. Como utilizar Lunsumio

Lunsumio é administrado sob a supervisão de um médico com experiência na administração destes tratamentos. Siga o esquema de tratamento que o seu médico lhe explicou. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Como é administrado Lunsumio

É administrado, gota a gota, numa veia (perfusão).

- É administrado durante 4 horas no primeiro ciclo. Cada ciclo tem 21 dias e, no primeiro ciclo, receberá a perfusão de 4 horas no dia 1, no dia 8 e no dia 15.
- Se os efeitos indesejáveis não forem demasiado intensos, a dose pode ser administrada durante 2 horas nos ciclos seguintes.

Medicamentos administrados antes do tratamento com Lunsumio

Poderão dar-lhe outros medicamentos 30 a 60 minutos antes do tratamento com Lunsumio. Isto para ajudar a prevenir reações à perfusão e febre. Estes medicamentos podem incluir:

- Corticosteroides – como dexametasona e metilprednisolona
- Paracetamol

- Um anti-histamínico – como a difenidramina

Que quantidade de Lunsumio é administrada

Normalmente, Lunsumio é administrado em ciclos de 21 dias. A duração recomendada do tratamento é de, pelo menos, 8 ciclos de tratamento. Contudo, dependendo dos efeitos indesejáveis e da forma como a doença responder ao tratamento, poderão ser-lhe administrados até 17 ciclos.

No ciclo 1, receberá 3 doses de Lunsumio durante os 21 dias:

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

No ciclo 2, receberá apenas uma dose:

- Dia 1: 60 mg

Nos ciclos 3 a 17, receberá apenas uma dose:

- Dia 1: 30 mg

Se falhar uma dose de Lunsumio

Se faltar a uma marcação para administração do medicamento, marque outra consulta imediatamente. Para que o tratamento seja completamente eficaz é muito importante que não falte a uma administração.

Se parar de utilizar Lunsumio

Não pare o tratamento com Lunsumio exceto se já discutiu o assunto com o seu médico. Isto porque parar o tratamento pode fazer com que a sua doença piore.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos sintomas dos seguintes efeitos indesejáveis graves. Poderá ter só um ou alguns destes sintomas.

Síndrome de libertação de citocinas

Os sintomas podem incluir:

- febre (38 °C ou superior)
- arrepios ou tremores
- pele húmida pálida ou fria
- dificuldade em respirar
- sensação de tonturas ou vertigens
- batimento cardíaco rápido ou irregular
- confusão
- sensação de grande cansaço ou fraqueza
- desmaio
- visão turva

- dor de cabeça.

Linfocitose hemofagocítica

Os sintomas podem incluir:

- febre
- aumento do tamanho do fígado e/ou do baço
- erupção na pele
- aumento do tamanho dos gânglios linfáticos
- facilidade de formação de nódulos negros
- anomalias nos rins
- problemas respiratórios
- problemas cardíacos

Síndrome de lise tumoral

Os sintomas podem incluir:

- febre
- arrepios
- sensação de mal-estar ou mal-estar (náuseas e vômitos)
- confusão
- falta de ar
- convulsões
- batimento cardíaco irregular
- urina escura ou turva
- cansaço pouco habitual
- dor muscular ou nas articulações.

Observado em análises ao sangue

- aumento no potássio, fosfato ou ácido úrico, o que pode provocar problemas nos rins (parte da síndrome de lise tumoral)

Exacerbação tumoral

Os sintomas podem incluir:

- gânglios linfáticos inchados e dolorosos
- dor no peito
- tosse ou dificuldade em respirar
- dor no local do tumor.

Infeções

Os sintomas podem incluir:

- febre
- tosse
- dor no peito
- cansaço
- falta de ar
- erupção cutânea dolorosa
- dor de garganta
- ardor ao urinar
- sensação de fraqueza ou mal-estar generalizado.

Síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (SNACI)

Os sintomas podem ocorrer dias ou semanas depois de receber a perfusão e podem, numa fase inicial, ser subtis. Os sintomas podem incluir:

- confusão/desorientação
- cansaço
- alteração do estado mental
- diminuição do estado mental
- problemas de memória

Se tiver algum destes sintomas após o tratamento com Lunsumio, informe imediatamente o seu médico. Poderá precisar de tratamento médico.

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- Erupção cutânea
- Comichão na pele
- Pele seca
- Diarreia
- Dor de cabeça
- Febre
- Arrepios
- Síndrome de libertação de citocinas

Observado em análises ao sangue

- Valores baixos de alguns glóbulos brancos (neutropenia)
- Baixo número de glóbulos vermelhos, o que pode provocar cansaço e falta de ar
- Baixa contagem de plaquetas, o que pode aumentar a probabilidade de aparecimento de nódos negros ou hemorragias (trombocitopenia)
- Valores baixos de fosfato, potássio ou magnésio
- Valores elevados de alanina aminotransferase no sangue

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- Infecção pulmonar
- Infecção das vias respiratórias superiores (infecção do nariz, da garganta, dos seios nasais)
- Infecção urinária
- Febre devido a valores baixos de neutrófilos (um tipo de glóbulo branco)
- Exacerbação tumoral
- Uma reação imunitária grave que afeta o sistema nervoso (síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias)

Observado em análises ao sangue

- Aumento dos valores das enzimas hepáticas, o que pode ser um sinal de problemas no fígado

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- Degradação rápida de células cancerígenas, que conduz a alterações químicas no sangue e a lesão nos órgãos, incluindo os rins, o coração e o fígado (síndrome de lise tumoral)
- Uma condição em que o sistema imunitário produz demasiadas células que combatem infeções, chamadas histiócitos e linfócitos (linfocitose hemofagocítica).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente (ver detalhes abaixo). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar Lunsumio

Lunsumio será conservado por profissionais de saúde no hospital ou na clínica. As condições de conservação que têm de se ter em conta são as seguintes:

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis, após VAL/EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C).
- Não congelar.
- A solução diluída não deve ser mantida durante mais de 24 horas a 2 °C a 8 °C e durante mais de 24 horas à temperatura ambiente (9 °C a 30 °C).
- Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

O seu profissional de saúde irá eliminar adequadamente qualquer medicamento que não seja necessário. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Lunsumio

- A substância ativa é o mosunetuzumab.
- Lunsumio 1 mg: Cada frasco para injetáveis contém 1 miligrama (mg) de mosunetuzumab em 1 ml, na concentração de 1 mg/ml.
- Lunsumio 30 mg: Cada frasco para injetáveis contém 30 miligramas (mg) de mosunetuzumab em 30 ml, na concentração de 1 mg/ml.
- Os outros componentes são: L-histidina, L-metionina, ácido acético, sacarose, polissorbato 20 (E 432), água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Lunsumio e conteúdo da embalagem

Lunsumio é um concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril). Trata-se de um líquido límpido e incolor, fornecido num frasco para injetáveis de vidro.

Cada embalagem de Lunsumio contém um frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Portugal

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

Este folheto foi revisto pela última vez em setembro de 2024.

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Devem considerar-se os procedimentos para o correto manuseamento e eliminação de medicamentos anticancerígenos.

Instruções de diluição

1. Retirar do saco para perfusão e eliminar um volume de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de cloreto de sódio 4,5 mg/ml (0,45%) igual ao volume de Lunsumio necessário para administração ao doente, de acordo com a tabela abaixo.
2. Retirar o volume necessário de Lunsumio do frasco para injetáveis, usando uma seringa estéril, e diluir no saco para perfusão. Eliminar qualquer porção remanescente no frasco para injetáveis.

Tabela 1: Diluição de Lunsumio

Dia de tratamento		Dose de Lunsumio	Volume de Lunsumio numa solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou 4,5 mg/ml (0,45%)	Volume do saco de perfusão
Ciclo 1	Dia 1	1 mg	1 ml	50 ml ou 100 ml
	Dia 8	2 mg	2 ml	50 ml ou 100 ml
	Dia 15	60 mg	60 ml	100 ml ou 250 ml
Ciclo 2	Dia 1	60 mg	60 ml	100 ml ou 250 ml
Ciclo 3 e subsequentes	Dia 1	30 mg	30 ml	100 ml ou 250 ml

3. Misturar suavemente o saco para perfusão, invertendo-o lentamente. *Não agitar.*
4. Inspeccionar o saco para perfusão quanto à presença de partículas e eliminá-lo caso existam.
5. Colocar a etiqueta autocolante do folheto no saco para perfusão.

Solução diluída

O medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e as condições de conservação após a abertura, antes da utilização, serão da responsabilidade do utilizador e não deveriam, em princípio, ser superiores a 24 horas a 2 °C a 8 °C, exceto se a diluição tiver ocorrido sob condições assépticas controladas e validadas.

Etiqueta autocolante



Descolar e colocar esta etiqueta no saco para perfusão

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS
AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para mosunetuzumab, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Atendendo aos dados disponíveis sobre a SNACI provenientes de ensaios clínicos, incluindo uma relação temporal próxima nos casos apresentados, uma suspensão (*de-challenge*) positiva após descontinuação do tratamento e iniciação de terapêutica adequada, e tendo em consideração um mecanismo de ação plausível, o Relator do PRAC considera que uma relação causal entre mosunetuzumab e a síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O Relator do PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos contendo mosunetuzumab deve ser alterada em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a mosunetuzumab, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) mosunetuzumab se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.