

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar LUNSUMIO de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de LUNSUMIO.

LUNSUMIO™ (mosunetuzumab-axgb) inyección, para uso intravenoso
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2022

ADVERTENCIA: SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS
Consulte la información de prescripción completa para ver las advertencias.

El síndrome de liberación de citoquinas (SLC), incluidas reacciones graves o potencialmente mortales, puede ocurrir en pacientes que reciben LUNSUMIO. Inicie el tratamiento con la pauta de dosificación ascendente de LUNSUMIO para reducir el riesgo de SLC. Suspenda LUNSUMIO hasta que se resuelva el SLC o descontinúe permanentemente en función de la gravedad. (2.1, 2.4, 5.1)

INDICACIONES Y USO

LUNSUMIO es un acoplador biespecífico de células T CD3 dirigido a CD20 indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular en recaída o refractario tras dos o más líneas de terapia sistémica.

Esta indicación está aprobada bajo aprobación acelerada basada en la tasa de respuesta. La continuación de la aprobación para esta indicación puede estar supeditada a la verificación y la descripción del beneficio clínico en uno o más ensayos confirmatorios. (1.1)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Administre premedicación para reducir el riesgo de síndrome de liberación de citoquinas y reacciones relacionadas con la infusión. (2.3, 5.1)
- Administre únicamente en infusión intravenosa. (2.1)
- Dosis recomendada:
 - Día 1 Ciclo 1 – 1 mg
 - Día 8 Ciclo 1 – 2 mg
 - Día 15 Ciclo 1 – 60 mg
 - Día 1 Ciclo 2 – 60 mg
 - Día 1 Ciclo 3 o posteriores – 30 mg

Consulte la información de prescripción completa para obtener instrucciones sobre la preparación y la administración. (2.5)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Inyección:

- Solución de 1 mg/ml en vial monodosis. (3)
- 30 mg/30 ml (1 mg/ml) de solución en vial monodosis. (3)

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

ADVERTENCIA: SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Linfoma folicular

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información importante sobre la dosificación

2.2 Dosis recomendada

2.3 Premedicación y medicación profiláctica recomendadas

2.4 Modificaciones de dosificación para reacciones adversas

2.5 Preparación y administración

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Síndrome de liberación de citoquinas

5.2 Toxicidad neurológica

5.3 Infecciones

5.4 Citopenias

5.5 Exacerbación tumoral

5.6 Toxicidad embriofetal

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Toxicidad neurológica:** Puede causar toxicidad neurológica grave, incluido el síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (ICANS, por sus siglas en inglés). Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidad neurológica durante el tratamiento; suspenderlo o descontinuarlo permanentemente en función de la gravedad. (5.2)
- Infecciones:** Puede causar infecciones graves o mortales. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección, incluidas las infecciones oportunistas, y tratarlas según sea necesario. (5.3)
- Citopenias:** Monitoree los recuentos completos de células sanguíneas durante el tratamiento. (5.4)
- Exacerbación tumoral:** Puede causar reacciones graves de exacerbación tumoral. Monitoree a los pacientes con riesgo de complicaciones por exacerbación tumoral. (5.5)
- Toxicidad embriofetal:** Puede causar daño fetal. Informe a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto y del uso de anticonceptivos eficaces. (5.6, 8.1, 8.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) son síndrome de liberación de citoquinas, fatiga, erupción cutánea, pirexia y dolor de cabeza. Las anomalías de laboratorio de Grado 3 a 4 más frecuentes ($\geq 10\%$) son disminución del recuento de linfocitos, disminución del fosfato, aumento de la glucosa, disminución del recuento de neutrófilos, aumento del ácido úrico, disminución del recuento de leucocitos, disminución de la hemoglobina y disminución de las plaquetas. (6.1)

Para reportar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Genentech al 1-888-835-2555 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Lactancia: Aconseje no amamantar. (8.2)

Consulte el punto 17 para obtener la INFORMACIÓN DE ASesoramiento PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 12/2022

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

8.2 Lactancia

8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo

8.4 Uso pediátrico

8.5 Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

12.6 Inmunogenicidad

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

17 INFORMACIÓN DE ASesoramiento PARA EL PACIENTE

* No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la Información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS

El síndrome de liberación de citoquinas (SLC), incluidas reacciones graves o potencialmente mortales, puede ocurrir en pacientes que reciben LUNSUMIO. Inicie el tratamiento con la pauta de dosificación ascendente de LUNSUMIO para reducir el riesgo de SLC. Suspenda LUNSUMIO hasta que se resuelva el SLC o descontinúelo permanentemente según la gravedad [*Consulte Dosificación y administración (2.1 y 2.4) y Advertencias y precauciones (5.1)*].

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Linfoma folicular

LUNSUMIO está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular en recaída o refractario tras dos o más líneas de terapia sistémica.

Esta indicación está aprobada bajo aprobación acelerada basada en la tasa de respuesta [*consulte Estudios Clínicos (14.1)*]. La continuación de la aprobación para esta indicación puede estar supeditada a la verificación y la descripción del beneficio clínico en uno o más ensayos confirmatorios.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información importante sobre la dosificación

- Administre LUNSUMIO a pacientes bien hidratados.
- Premedique antes de cada dosis en el Ciclo 1 y el Ciclo 2 [*consulte Dosificación y administración (2.2)*].
- Administre únicamente en infusión intravenosa a través de una vía de infusión exclusiva. **No utilice filtros en la línea para administrar LUNSUMIO.** Se pueden utilizar filtros de cámara de goteo para administrar LUNSUMIO.
- LUNSUMIO solo debe ser administrado por profesionales de atención médica calificados con el apoyo médico adecuado para tratar reacciones graves como el síndrome de liberación de citoquinas y la toxicidad neurológica [*consulte Advertencias y precauciones (5.1 y 5.2)*].

2.2 Dosis recomendada

En la Tabla 1 se presenta la dosis recomendada para LUNSUMIO.

Administre durante 8 ciclos, a menos que el paciente experimente una toxicidad inaceptable o una progresión de la enfermedad.

Para los pacientes que logren una respuesta completa, no se requiere ningún tratamiento adicional más allá de 8 ciclos. Para los pacientes que logren una respuesta parcial o tengan una enfermedad estable en respuesta al tratamiento con LUNSUMIO después de 8 ciclos, deberán administrarse 9 ciclos adicionales de tratamiento (17 ciclos en total), a menos que el paciente experimente una toxicidad inaceptable o una progresión de la enfermedad.

Tabla 1. Dosis y programa de LUNSUMIO recomendados (ciclos de tratamiento de 21 días)

Día de tratamiento		Dosis de LUNSUMIO	Velocidad de infusión
Ciclo 1	Día 1	1 mg	Administre durante un mínimo de 4 horas.
	Día 8	2 mg	
	Día 15	60 mg	
Ciclo 2	Día 1	60 mg	Administre durante 2 horas si se toleraron bien las infusiones del Ciclo 1.
Ciclo 3 o posteriores	Día 1	30 mg	

Tabla 2. Recomendaciones para reiniciar el tratamiento con LUNSUMIO tras un retraso de la dosis

Última dosis administrada	Tiempo transcurrido desde la última dosis administrada	Acción para la(s) siguiente(s) dosis
1 mg Día 1 Ciclo 1	De 1 a 2 semanas	Administre 2 mg (Día 8 del Ciclo 1), luego reanudar el programa de tratamiento previsto.
	Más de 2 semanas	Repita 1 mg (Día 1 del Ciclo 1), luego administre 2 mg (Día 8 del Ciclo 1) y reanude el programa de tratamiento previsto.
2 mg Día 8 Ciclo 1	De 1 a 2 semanas	Administre 60 mg (Día 15 del Ciclo 1), luego reanude el programa de tratamiento previsto.
	De más de 2 semanas a menos de 6 semanas	Repita 2 mg (Día 8 del Ciclo 1), luego administre 60 mg (Día 15 del Ciclo 1) y reanude el programa de tratamiento previsto.
	6 semanas o más	Repita 1 mg (Día 1 del Ciclo 1) y 2 mg (Día 8 del Ciclo 1), luego administre 60 mg (Día 15 del Ciclo 1) y reanude el programa de tratamiento previsto.
60 mg Día 15 Ciclo 1	De 1 semana a menos de 6 semanas	Administre 60 mg (Día 1 del Ciclo 2), luego reanude el programa de tratamiento previsto.
	6 semanas o más	Repita 1 mg (Día 1 del Ciclo 2) y 2 mg (Día 8 del Ciclo 2), luego administre 60 mg (Día 15 del Ciclo 2), seguido de 30 mg (Día 1 del Ciclo 3) y luego reanude el programa de tratamiento previsto.
60 mg Día 1 Ciclo 2	De 3 semanas a menos de 6 semanas	Administre 30 mg (Día 1 del Ciclo 3), luego reanude el programa de tratamiento previsto.
	6 semanas o más	Repita 1 mg (Día 1 del Ciclo 3) y 2 mg (Día 8 del Ciclo 3), luego administre 30 mg (Día 15 del Ciclo 3)*, seguidos de 30 mg (Día 1 del Ciclo 4) y luego reanude el programa de tratamiento previsto.
30 mg Ciclo 3 y posteriores	De 3 semanas a menos de 6 semanas	Administre 30 mg, luego reanude el programa de tratamiento previsto.
	6 semanas o más	Repita 1 mg el Día 1 y 2 mg el Día 8 durante el siguiente ciclo, luego administre 30 mg el Día 15*, seguidos de 30 mg el Día 1 de los ciclos siguientes.

* Para las dosis del Día 1, Día 8 y Día 15 del siguiente ciclo, administre la premedicación según la Tabla 3 a todos los pacientes

2.3 Premedicación y medicación profiláctica recomendadas

La premedicación para reducir el riesgo de síndrome de liberación de citoquinas y las reacciones relacionadas con la infusión se describe en la Tabla 3 [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

Tabla 3. Premedicación que debe administrarse a los pacientes antes de la infusión de LUNSUMIO

Ciclo de tratamiento	Pacientes que requieren premedicación	Premedicación	Dosificación	Administración
Ciclo 1 y Ciclo 2	Todos los pacientes	Corticosteroides	Dexametasona 20 mg por vía intravenosa o metilprednisolona 80 mg por vía intravenosa	Completar al menos 1 hora antes de la infusión
		Antihistamínico	Clorhidrato de difenhidramina 50 mg – 100 mg o antihistamínico equivalente por vía oral o intravenosa	Al menos 30 minutos antes de la infusión
		Antipirético	Paracetamol por vía oral (500 mg – 1,000 mg)	Al menos 30 minutos antes de la infusión
Ciclo 3 o posteriores	Pacientes que experimentaron cualquier grado de SLC con la dosis anterior	Corticosteroides	Dexametasona 20 mg por vía intravenosa o metilprednisolona 80 mg por vía intravenosa	Completar al menos 1 hora antes de la infusión
		Antihistamínico	Clorhidrato de difenhidramina 50 mg – 100 mg o antihistamínico equivalente por vía oral o intravenosa	Al menos 30 minutos antes de la infusión
		Antipirético	Paracetamol por vía oral (500 mg – 1,000 mg)	Al menos 30 minutos antes de la infusión

2.4 Modificaciones de dosificación para reacciones adversas

Consulte en las Tablas 4 y 5 las modificaciones de dosificación recomendadas para reacciones adversas de SLC y toxicidad neurológica, incluida la neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS). Consulte en la Tabla 6 las modificaciones de dosificación recomendadas para otras reacciones adversas tras la administración de LUNSUMIO.

Modificaciones de dosificación para el síndrome de liberación de citoquinas

Identifique el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) basándose en la presentación clínica [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1)*]. Evalúe y trate otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión.

Si se sospecha SLC, suspenda LUNSUMIO hasta que se resuelva el SLC, trate según las recomendaciones de la Tabla 4 y las guías de práctica actuales. Administre terapia de apoyo para SLC, lo cual puede incluir cuidados intensivos para SLC grave o potencialmente mortal.

Tabla 4. Recomendaciones para el tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas

Grado ^a	Síntomas presentes	Acciones ^b
Grado 1	Fiebre ≥ 100.4 °F (38 °C) ^c	<ul style="list-style-type: none"> • Suspenda la infusión actual de LUNSUMIO y trate según las directrices prácticas actuales. <ul style="list-style-type: none"> ○ Si los síntomas desaparecen, reinicie la infusión a la misma velocidad. • Asegúrese de que los síntomas de SLC se hayan resuelto durante al menos 72 horas antes de la siguiente dosis de LUNSUMIO.^d • Administre premedicación^e antes de la siguiente dosis de LUNSUMIO y monitoree al paciente con más frecuencia.

Grado 2	<p>Fiebre ≥ 100.4 °F (38 °C)^c con:</p> <p>Hipotensión que no requiere vasopresores</p> <p>O</p> <p>hipoxia que requiere oxígeno de flujo bajo^f por cánula nasal o por oxigenación adicional.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Suspenda la infusión actual de LUNSUMIO y trate según las directrices prácticas actuales. <ul style="list-style-type: none"> ○ Si los síntomas desaparecen, reinicie la infusión a una velocidad del 50%. • Asegúrese de que los síntomas de SLC se hayan resuelto durante al menos 72 horas antes de la siguiente dosis de LUNSUMIO.^d • Administre premedicación^e antes de la siguiente dosis de LUNSUMIO y considere la infusión de la siguiente dosis a una velocidad del 50%. • Para la siguiente dosis de LUNSUMIO, monitoree con más frecuencia y considere la posibilidad de hospitalización. <p>SLC recurrente de Grado 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maneje según SLC de Grado 3.
Grado 3	<p>Fiebre ≥ 100.4 °F (38 °C)^c con:</p> <p>Hipotensión que requiere un vasopresor (con o sin vasopresina)</p> <p>O</p> <p>hipoxia que requiere oxígeno de flujo alto^f mediante cánula nasal, mascarilla facial, mascarilla no respiratoria o mascarilla Venturi.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender LUNSUMIO, trate según las directrices prácticas actuales y proporcione terapia de apoyo, lo cual puede incluir cuidados intensivos. • Asegúrese de que los síntomas de SLC se hayan resuelto durante al menos 72 horas antes de la siguiente dosis de LUNSUMIO.^d • Administre premedicación^e antes de la siguiente dosis de LUNSUMIO y haga la infusión de la siguiente dosis a una velocidad del 50%. • Hospitalice para la siguiente dosis de LUNSUMIO. <p>SLC recurrente de Grado 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descontinúe LUNSUMIO permanentemente. • Trate el SLC según las directrices prácticas actuales y proporcione terapia de apoyo, lo cual puede incluir cuidados intensivos.
Grado 4	<p>Fiebre ≥ 100.4 °F (38 °C)^c con:</p> <p>Hipotensión que requiere múltiples vasopresores (excluida la vasopresina)</p> <p>O</p> <p>hipoxia que requiere oxígeno por presión positiva (por ejemplo, CPAP, BiPAP, intubación y ventilación mecánica).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinúe LUNSUMIO permanentemente. • Trate el SLC según las directrices prácticas actuales y proporcione terapia de apoyo, lo cual puede incluir cuidados intensivos.
<p>^a Basado en la clasificación de la Sociedad Americana de Trasplante y Terapia Celular (ASTCT) 2019 para el SLC.</p> <p>^b Si el SLC es refractario al tratamiento, considere otras causas, incluida la linfocitosis hemofagocítica.</p> <p>^c La premedicación puede enmascarar la fiebre, por lo tanto, si la presentación clínica es consistente con el SLC, siga estas pautas de manejo.</p> <p>^d Consulte en la Tabla 2 información sobre la reanudación de LUNSUMIO tras retrasos de dosis [<i>consulte Dosificación y administración (2.2)</i>].</p> <p>^e Consulte en la Tabla 3 información adicional sobre la premedicación.</p> <p>^f Oxígeno de flujo bajo definido como oxígeno suministrado a < 6 l/minuto; oxígeno de flujo alto definido como oxígeno suministrado a ≥ 6 l/minuto.</p>		

Modificaciones de dosificación por toxicidad neurológica, incluido el ICANS

Las recomendaciones de tratamiento para la toxicidad neurológica, incluido el ICANS, se resumen en la Tabla 5. Al primer signo de toxicidad neurológica, incluido el ICANS, suspenda LUNSUMIO y considere una evaluación neurológica. Descarte otras causas de síntomas neurológicos. Proporcione terapia de apoyo, lo cual puede incluir cuidados intensivos.

Tabla 5. Recomendaciones para el manejo de la toxicidad neurológica (incluido el ICANS)

Reacciones adversas	Gravedad ^{1,2}	Acciones
Toxicidad neurológica ¹ (incluido el ICANS ²)	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda LUNSUMIO hasta que los síntomas de toxicidad neurológica mejoren a Grado 1 o al nivel basal durante al menos 72 horas.³ Proporcione terapia de apoyo. Si hay ICANS, trate según las directrices prácticas actuales.
	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda LUNSUMIO hasta que los síntomas de toxicidad neurológica mejoren a Grado 1 o al nivel basal durante al menos 72 horas.³ Proporcione terapia de apoyo, lo cual puede incluir cuidados intensivos, y considere una evaluación neurológica. Si hay ICANS, trate según las directrices prácticas actuales. En caso de recidiva, suspender definitivamente LUNSUMIO.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> Descontinúe LUNSUMIO permanentemente. Proporcione terapia de apoyo, lo cual puede incluir cuidados intensivos, y considere una evaluación neurológica. Si hay ICANS, trate según las directrices prácticas actuales.
<p>¹ Basado en los Criterios Terminológicos Comunes para Efectos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE), versión 4.0.</p> <p>² Basado en la clasificación de la Sociedad Americana de Trasplantes y Terapia Celular (ASTCT) 2019 para ICANS.</p> <p>³ Consulte en la Tabla 2 las recomendaciones sobre la reanudación de LUNSUMIO tras retrasos de dosis [consulte <i>Dosificación y administración (2.2)</i>].</p>		

Tabla 6. Modificación de la dosis recomendada para otras reacciones adversas

Reacciones adversas ¹	Gravedad ¹	Acciones
Infecciones [consulte <i>Advertencias y precauciones (5.3)</i>]	Grados 1 – 4	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda LUNSUMIO en pacientes con infección activa hasta que la infección se resuelva.² Para el Grado 4, considere la discontinuación permanente de LUNSUMIO.
Neutropenia [consulte <i>Advertencias y precauciones (5.4)</i>]	Recuento absoluto de neutrófilos inferior a $0.5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda LUNSUMIO hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea de $0.5 \times 10^9/l$ o superior.²
Otras reacciones adversas [consulte <i>Advertencias y precauciones (5.5)</i> y <i>Reacciones adversas (6.1)</i>]	Grado 3 o superior	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda LUNSUMIO hasta que la toxicidad se resuelva a Grado 1 o al nivel basal.²
<p>¹ Basado en los Criterios Terminológicos Comunes para Efectos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE), versión 4.0.</p> <p>² Consulte en la Tabla 2 las recomendaciones sobre la reanudación de LUNSUMIO tras retrasos de dosis [consulte <i>Dosificación y administración (2.2)</i>].</p>		

2.5 Preparación y administración

Preparación

Utilice una técnica aséptica para preparar LUNSUMIO.

- Inspeccione visualmente el vial antes de la administración para detectar cualquier partícula. No lo utilice si la solución está descolorida o turbia, o si hay partículas extrañas.

- Determine la dosis, el volumen total de solución de LUNSUMIO necesario y el número de viales de LUNSUMIO necesarios.

Dilución

1. Extraiga de una bolsa de infusión de cloruro sódico inyectable al 0.9%, USP, o cloruro sódico inyectable al 0.45%, USP, un volumen igual al volumen de LUNSUMIO necesario para la dosis del paciente y deséchelo. Utilice únicamente bolsas de infusión fabricadas con cloruro de polivinilo (PVC) o poliolefinas (PO) como el polietileno (PE) y el polipropileno.
2. Extraiga del vial el volumen requerido de LUNSUMIO utilizando una aguja y jeringa estériles y dilúyalo en la bolsa de infusión de cloruro sódico inyectable al 0.9%, USP, o cloruro sódico inyectable al 0.45%, USP, de acuerdo con la Tabla 7. Deseche cualquier porción no utilizada que quede en el vial.

Tabla 7. Dilución de LUNSUMIO

Dosis de LUNSUMIO	Volumen de LUNSUMIO en solución de cloruro sódico al 0.9% o al 0.45%	Tamaño de la bolsa de infusión
1 mg	1 ml	50 ml o 100 ml
2 mg	2 ml	50 ml o 100 ml
60 mg	60 ml	100 ml o 250 ml
30 mg	30 ml	50 ml, 100 ml o 250 ml

3. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa intravenosa invirtiéndola lentamente. *No la agite.*
4. Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. No los utilice si se observan partículas visiblemente opacas, decoloración o partículas extrañas.
5. Aplique la etiqueta despegable del prospecto a la bolsa de infusión.
6. Utilice inmediatamente la solución de infusión diluida de LUNSUMIO. Si no se utiliza inmediatamente, la solución diluida puede conservarse refrigerada entre 2 °C y 8 °C (de 36 °F a 46 °F) hasta por 24 horas y a temperatura ambiente, entre 9 °C y 30 °C (de 48 °F a 86 °F), hasta por 16 horas. Antes de la administración, asegúrese de que la solución para infusión haya alcanzado la temperatura ambiente.

Administración

- Administre únicamente en infusión intravenosa.
- **No utilice filtros en la línea para administrar LUNSUMIO.**
- No mezcle LUNSUMIO con otros medicamentos ni los administre a través de la misma vía de infusión.
- No se han observado incompatibilidades entre LUNSUMIO y las bolsas de infusión intravenosa de cloruro de polivinilo (PVC) o poliolefinas (PO) como el polietileno (PE) y el polipropileno (PP) en contacto con el producto. Además, no se han observado incompatibilidades con los equipos o los auxiliares de infusión con materiales en contacto con el producto de PVC, PE, poliuretano (PUR), polibutadieno (PBD), silicona, acrilonitrilo-butadieno-estireno (ABS), policarbonato (PC), polieteruretano (PEU), etileno-propileno fluorado (FEP) o politetrafluoretileno (PTFE), ni con la membrana del filtro de la cámara de goteo compuesta de poliamida (PA).

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

LUNSUMIO es una solución estéril e incolora disponible como:

- Inyección: 1 mg/ml de mosunetuzumab-axgb de solución en vial monodosis
- Inyección: 30 mg/30 ml (1 mg/ml) de mosunetuzumab-axgb de solución en vial monodosis

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Síndrome de liberación de citoquinas

LUNSUMIO puede causar síndrome de liberación de citoquinas (SLC), incluidas reacciones graves o potencialmente mortales [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

El síndrome de liberación de citoquinas se presentó en el 39% de los pacientes que recibieron LUNSUMIO a la dosis recomendada en el ensayo clínico, con un SLC de Grado 1 en el 28%, de Grado 2 en el 15%, de Grado 3 en el 2% y de Grado 4 en el 0.5% de los pacientes. En el 11% de los pacientes se presentó SLC recurrente. La mayoría de los pacientes experimentaron SLC tras dosis de 1 mg el día 1 del ciclo 1 (15%), 2 mg el Día 8 del Ciclo e (5%) y 60 mg en el Día 15 del Ciclo 1 (33%). El 5% de los pacientes experimentaron SLC después de recibir 60 mg el Día 1 del Ciclo 2 y el 1% de los pacientes experimentaron SLC después de las dosis posteriores de LUNSUMIO.

El promedio del tiempo transcurrido hasta la aparición del SLC a partir de la administración en el Día 1 del Ciclo 1 fue de 5 horas (rango: de 1 hora a 3 días), en el Día 8 del Ciclo 1 fue de 28 horas (rango: de 5 horas a 3 días), en el Día 15 del Ciclo 1 fue de 25 horas (rango: de 0.1 horas a 16 días) y en el Día 1 del Ciclo 2 fue de 46 horas (rango: de 12 horas a 3 días). La duración media del SLC fue de 3 días (rango: de 1 a 29 días).

Los signos y síntomas clínicos del SRC incluyeron, entre otros, fiebre, escalofríos, hipotensión, taquicardia, hipoxia y dolor de cabeza. Se produjeron reacciones adversas neurológicas concomitantes en el 6% de los pacientes, que incluyeron, entre otras, dolor de cabeza, estado de confusión y ansiedad.

Inicie el tratamiento de acuerdo con la pauta de dosificación ascendente de LUNSUMIO para reducir el riesgo de SLC [*consulte Dosificación y administración (2.3)*]. Administre la premedicación para reducir el riesgo de SLC, asegure una hidratación adecuada y monitoree a los pacientes tras la administración de LUNSUMIO según corresponda.

Ante el primer signo de SLC, evalúe inmediatamente a los pacientes para hospitalización, tratarlos según las directrices prácticas actuales y administrar cuidado de apoyo; suspender o discontinuar permanentemente LUNSUMIO en función de la gravedad [*consulte Dosificación y administración (2.4)*].

Los pacientes que experimenten SLC (u otras reacciones adversas que alteren la consciencia) deben ser evaluados y se les debe aconsejar que no conduzcan y que se abstengan de manejar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa hasta su resolución.

5.2 Toxicidad neurológica

LUNSUMIO puede causar toxicidad neurológica grave, incluido el síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (ICANS) [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

Se produjo toxicidad neurológica en el 39% de los pacientes que recibieron LUNSUMIO a la dosis recomendada en el ensayo clínico, con toxicidad neurológica de Grado 3 en el 3% de los pacientes. Las toxicidades neurológicas más frecuentes fueron cefalea (21%), neuropatía periférica (13%), mareo (11%) y alteraciones del estado mental (6%, incluidos estado de confusión, alteración de la atención, trastorno cognitivo, delirio, encefalopatía y somnolencia). Se informó de ICANS en el 1% de los pacientes (Grado 1: 0.5%, Grado 2: 0.5%) que recibieron LUNSUMIO a la dosis recomendada en el ensayo clínico.

La administración concomitante de LUNSUMIO con otros productos que causen mareo o alteraciones del estado mental puede aumentar el riesgo de toxicidad neurológica.

Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidad neurológica durante el tratamiento. Ante el primer signo de toxicidad neurológica, incluyendo el ICANS, evalúe inmediatamente al paciente, considere una evaluación neurológica según corresponda y proporcione tratamiento de apoyo en función de la gravedad; suspenda o descontinúe permanentemente LUNSUMIO en función de la gravedad y siga las recomendaciones de tratamiento [*consulte Dosificación y administración (2.4)*].

Los pacientes que experimenten toxicidad neurológica como temblor, mareo, insomnio, neurotoxicidad grave o cualquier otra reacción adversa que altere la consciencia deben ser evaluados, incluida una posible evaluación neurológica y a los pacientes con mayor riesgo se les debe aconsejar que no conduzcan y que se abstengan de manejar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa hasta la resolución de los síntomas.

5.3 Infecciones

LUNSUMIO puede causar infecciones graves o mortales [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

Entre los pacientes que recibieron LUNSUMIO a la dosis recomendada en el ensayo clínico, se produjeron infecciones graves, incluidas infecciones oportunistas, en el 17%, con infecciones de Grado 3 o 4 en el 14%, e infecciones mortales en el 0.9% de los pacientes. Las infecciones de Grado 3 o superior más frecuentes fueron neumonía, sepsis e infección de las vías respiratorias superiores.

Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección antes y durante el tratamiento con LUNSUMIO y trátelos adecuadamente. LUNSUMIO no debe administrarse en presencia de infección activa. Debe tenerse precaución al considerar el uso de LUNSUMIO en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas (por ejemplo, virus de Epstein-Barr crónico y activo), con enfermedades subyacentes que puedan predisponer a infecciones o que previamente hayan recibido un tratamiento inmunosupresor significativo. Administre agentes antimicrobianos profilácticos según las directrices.

Suspenda LUNSUMIO o considere la discontinuación permanente de LUNSUMIO en función de la gravedad [*consulte Dosificación y administración (2.4)*].

5.4 Citopenias

LUNSUMIO puede causar citopenias graves o severas, incluidas neutropenia, anemia y trombocitopenia [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

Entre los pacientes que recibieron la dosis recomendada en el ensayo clínico, en el 38% se produjo una disminución de Grado 3 o 4 de los neutrófilos, una reducción de la hemoglobina en el 19% y una disminución de las plaquetas en el 12% de los pacientes. Se produjo una disminución de neutrófilos de grado 4 en el 19% y una reducción de plaquetas en el 5% de los pacientes. En el 2% de los casos se produjo neutropenia febril.

Monitoree los recuentos sanguíneos completos durante todo el tratamiento. En función de la gravedad de las citopenias, suspenda temporalmente o descontinúe definitivamente LUNSUMIO. Considere la administración profiláctica del factor estimulante de colonias de granulocitos, según proceda [*consulte Dosificación y administración (2.4)*].

5.5 Exacerbación tumoral

LUNSUMIO puede causar una exacerbación tumoral grave o severa [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

Entre los pacientes que recibieron LUNSUMIO a la dosis recomendada en el ensayo clínico, en el 4% se produjo una exacerbación tumoral. Las manifestaciones incluyeron derrames pleurales nuevos o que empeoraban, dolor e hinchazón localizados en los lugares de las lesiones de linfoma e inflamación tumoral.

Durante el tratamiento inicial debe ser monitorearse cuidadosamente a los pacientes con tumores voluminosos o enfermedad localizada muy cerca de las vías respiratorias o de un órgano vital. Monitoree para detectar la aparición de signos y síntomas de compresión u obstrucción debidos al efecto de masa secundario a la

exacerbación tumoral. Si se produce compresión u obstrucción, instaure el tratamiento estándar de estas complicaciones.

5.6 Toxicidad embriofetal

Según su mecanismo de acción, LUNSUMIO puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Advierta a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres en edad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con LUNSUMIO y durante los 3 meses siguientes a la última dosis [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen en otras secciones del etiquetado:

- Síndrome de liberación de citoquinas (SLC) [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1)*]
- Toxicidad neurológica [*consulte Advertencias y Precauciones (5.2)*]
- Infecciones [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Citopenias [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Exacerbación tumoral [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La población de seguridad agrupada descrita en las ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES refleja la exposición a LUNSUMIO como agente único en GO29781 en 218 pacientes con neoplasias hematológicas en un estudio abierto, multicéntrico y de cohortes múltiples. Los pacientes recibieron dosis ascendentes de 1 mg el Día 1 del Ciclo y 2 mg el Día 8 del ciclo 1, seguidas de 60 mg el Día 15 del Ciclo 1 y 60 mg el Día 1 del Ciclo 2, y luego 30 mg cada 3 semanas en los ciclos siguientes. El ciclo de tratamiento fue de 21 días. Entre los 218 pacientes que recibieron LUNSUMIO, el 52% estuvieron expuestos durante al menos 8 ciclos y el 8% durante 17 ciclos.

En esta población de seguridad agrupada, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron síndrome de liberación de citoquinas (SLC) [39%], fatiga (36%), erupción cutánea (34%), pirexia (24%) y dolor de cabeza (21%). Las anomalías de laboratorio de Grado 3 a 4 más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron disminución del recuento de linfocitos (92%), disminución del fosfato (41%), aumento de la glucosa (40%), disminución del recuento de neutrófilos (38%), aumento del ácido úrico (15%), disminución del recuento de leucocitos (22%), disminución de la hemoglobina (19%) y disminución de las plaquetas (12%).

Linfoma folicular recidivante o refractario

GO29781

La seguridad de LUNSUMIO se evaluó en GO29781, un estudio abierto, multicéntrico y de cohortes múltiples que incluyó una cohorte de 90 pacientes con linfoma folicular (LF) recidivante o refractario [*consulte Estudios clínicos (14)*]. En esta cohorte, se requirió que los pacientes con LF recidivante o refractario recibieran previamente al menos dos líneas de tratamiento sistémico, incluido un anticuerpo monoclonal anti-CD20 y un agente alquilante. Los pacientes recibieron dosis ascendentes de 1 mg el Día 1 del Ciclo y 2 mg el Día 8 del Ciclo 1, seguidas de 60 mg el Día 15 del Ciclo 1 y 60 mg el Día 1 del ciclo 2, y luego 30 mg cada 3 semanas en los ciclos siguientes. El ciclo de tratamiento fue de 21 días. El promedio del número de ciclos fue de 8 (rango: 1 – 17). En la cohorte de LF recidivante o refractario, el 77% estuvo expuesto durante al menos 8 ciclos y el 12% durante 17 ciclos.

El promedio de edad de los pacientes que recibieron LUNSUMIO en la cohorte de LF recidivante o refractario fue de 60 años (rango: de 29 a 90 años), el 61% eran varones, el 82% eran blancos, el 4% negros o afroamericanos, el 9% asiáticos y el 8% hispanos o latinos.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 47% de los pacientes que recibieron LUNSUMIO. Las reacciones adversas graves en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron síndrome de liberación de citoquinas (SLC), infección (incluidas infección urinaria, sepsis, neumonía, viremia por VEB y COVID-19), insuficiencia renal, pirexia y exacerbación tumoral.

En el 3% de los pacientes se produjo la discontinuación permanente de LUNSUMIO debido a alguna reacción adversa. Las reacciones adversas que dieron lugar a la discontinuación permanente de LUNSUMIO incluyeron el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y la viremia por VEB.

En el 37% de los pacientes se produjo la interrupción de la dosis de LUNSUMIO debido a alguna reacción adversa. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la dosis en $\geq 5\%$ de los pacientes incluyeron neutropenia, infección y síndrome de liberación de citoquinas (SLC).

En la Tabla 8 se resumen las reacciones adversas en pacientes con LF recidivante o refractario en GO29781.

Tabla 8. Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en pacientes con LF recidivante o refractario que recibieron LUNSUMIO en GO29781

Reacción adversa ¹	LUNSUMIO (N = 90)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos del sistema inmunitario		
Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)	44	2.2
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración		
Fatiga ²	42	0
Pirexia	29	1.1 [#]
Edema ³	17	1.1
Escalofrío	13	1.1 [#]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea ⁴	39	4.4 [#]
Prurito	21	0
Piel seca	16	0
Exfoliación de la piel	10	0
Sistema nervioso		
Dolor de cabeza ⁵	32	1.1 [#]
Neuropatía periférica ⁶	20	0
Mareo ⁷	12	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor musculoesquelético ⁸	28	1.1 [#]
Artralgia	11	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos ⁹	22	0
Disnea ¹⁰	11	1.1 [#]
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	17	0
Náusea	17	0
Dolor abdominal ¹¹	12	1.1 [#]
Infecciones		
Infección de las vías respiratorias superiores ¹²	14	2.2 [#]
Infección urinaria ¹³	10	1.1 [#]
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	12	0

¹ Las reacciones adversas se clasificaron según la versión 4.0 de CTCAE, a excepción del SLC, que se clasificó según los criterios de la ASTCT 2019

² El cansancio incluye fatiga, astenia y letargo

³ El edema incluye edema, edema periférico, hinchazón periférica, edema facial, hinchazón facial, edema pulmonar, sobrecarga de líquidos y retención de líquidos

⁴ La erupción cutánea incluye sarpullido, erupción eritematosa, erupción exfoliativa, exantema macular, erupción maculopapular, exantema papular, exantema pruriginoso, erupción pustulosa, eritema, eritema palmar, dermatitis y dermatitis acneiforme

⁵ El dolor de cabeza incluye cefalea y migraña

⁶ La neuropatía periférica incluye neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, parestesia, disestesia, hipoestesia, sensación de ardor y neuralgia

⁷ El mareo incluye vértigo y mareo

⁸ El dolor musculoesquelético incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, mialgia, dolor musculoesquelético torácico y dolor de cuello

⁹ La tos incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores

- ¹⁰ La disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo
¹¹ El dolor abdominal incluye dolor abdominal, dolor abdominal bajo y malestar abdominal
¹² La infección de las vías respiratorias superiores incluye infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, sinusitis e infección por rinovirus
¹³ La infección urinaria incluye la infección de las vías urinarias y la pielonefritis aguda
Sólo se produjeron reacciones adversas de Grado 3

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en < 10% de los pacientes que recibieron LUNSUMIO incluyeron neumonía, sepsis, COVID-19, viremia por VEB, cambios en el estado mental, síndrome de lisis tumoral, insuficiencia renal, ansiedad, disfunción motora (incluyendo ataxia, trastornos de la marcha y temblor) y exacerbación tumoral.

En la Tabla 9 se resumen las anomalías de laboratorio en pacientes con LF recidivante o refractario en GO29781.

Tabla 9. Anomalías de laboratorio seleccionadas ($\geq 20\%$) que empeoraron con respecto al inicio en pacientes con LF recidivante o refractario que recibieron LUNSUMIO en GO29781

Anomalías de laboratorio	LUNSUMIO ¹	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Hematológicas		
Disminución del recuento de linfocitos	100	98
Disminución de la hemoglobina	68	12
Disminución de leucocitos	60	13
Disminución de neutrófilos	58	40
Disminución de plaquetas	46	10
Químicas		
Disminución del fosfato	78	46
Aumento de la glucosa	42	42
Aumento de la aspartato aminotransferasa	39	4.4
Aumento de la gamma-glutamyl transferasa	34	9
Disminución del magnesio	34	0
Disminución del potasio	33	6
Aumento de la alanina aminotransferasa	32	7
Aumento del ácido úrico	22	22
¹ El denominador utilizado para calcular la tasa varió de 72 a 90 en función del número de pacientes con un valor basal y al menos un valor posterior al tratamiento.		

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Efecto de LUNSUMIO sobre los sustratos del CYP450

LUNSUMIO provoca la liberación de citoquinas [*consulte Farmacología Clínica (12.2)*] que pueden suprimir la actividad de las enzimas del CYP450, dando lugar a un aumento de la exposición de los sustratos del CYP450. Es más probable que se produzca un aumento de la exposición de los sustratos del CYP450 después de la primera dosis de LUNSUMIO el Día 1 del Ciclo 1 y hasta 14 días después de la segunda dosis de 60 mg el Día 1 del Ciclo 2 y durante y después del SLC [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]. Monitoree la toxicidad o las concentraciones de los fármacos que son sustratos del CYP450, en los que cambios mínimos de concentración pueden dar lugar a reacciones adversas graves. Consulte la información de prescripción de los fármacos que son sustratos del CYP450 concomitante para la modificación de la dosis recomendada.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

Basándose en el mecanismo de acción, LUNSUMIO puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas [*consulte Farmacología clínica (12.1)*]. No se dispone de datos sobre el uso de LUNSUMIO en mujeres embarazadas para evaluar un riesgo asociado al fármaco. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción o el desarrollo en animales con mosunetuzumab-axgb.

Mosunetuzumab-axgb provoca la activación de las células T y la liberación de citoquinas; la activación inmunitaria puede comprometer el mantenimiento del embarazo. Además, basándose en la expresión de CD20 en células B y en el hallazgo de agotamiento de células B en animales no preñados, mosunetuzumab-axgb puede causar linfocitopenia de células B en bebés expuestos a mosunetuzumab-axgb in útero. Se sabe que la inmunoglobulina G (IgG) humana atraviesa la placenta; por lo tanto, LUNSUMIO tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Advierta a las mujeres del riesgo potencial para el feto.

En la población general de los EE. UU., el riesgo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No se dispone de información relativa a la presencia de mosunetuzumab-axgb en la leche humana, el efecto sobre el bebé lactante o la producción de leche. Dado que la IgG humana está presente en la leche materna y que existe la posibilidad de que la absorción de mosunetuzumab-axgb provoque un agotamiento de las células B, aconseje a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con LUNSUMIO y durante los 3 meses siguientes a la última dosis.

8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo

LUNSUMIO puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Pruebas de embarazo

Verifique el estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con LUNSUMIO.

Anticoncepción

Mujeres

Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con LUNSUMIO y durante los 3 meses siguientes a la última dosis.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de LUNSUMIO en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

De los 90 pacientes con linfoma folicular recidivante o refractario tratados con LUNSUMIO, el 33% tenía 65 años o más y el 8% tenía 75 años o más. El número de pacientes de 65 años o más y de 75 años o más es insuficiente para evaluar si existen diferencias en cuanto a seguridad o eficacia en pacientes de 65 años y más en comparación con pacientes adultos más jóvenes.

11 DESCRIPCIÓN

Mosunetuzumab-axgb es un acoplador biespecífico de células T CD3 dirigido a CD20. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado biespecífico anti-CD20xCD3 dependiente de células T del isotipo inmunoglobulina

G1(IgG1). Mosunetuzumab-axgb se produce en células de ovario de hámster chino (CHO, por sus siglas en inglés) mediante tecnología de ADN recombinante. El peso molecular aproximado es de 146 kDa.

LUNSUMIO (mosunetuzumab-axgb) inyectable es una solución estéril, incolora y sin conservadores para uso intravenoso.

Cada vial monodosis contiene una solución de 1 ml de mosunetuzumab-axgb (1 mg), ácido acético (0.4 mg), histidina (1.6 mg), metionina (1.5 mg), polisorbato 20 (0.6 mg), sacarosa (82.1 mg) y agua inyectable, USP. El pH es de 5.8.

Cada vial monodosis contiene una solución de 30 ml de mosunetuzumab-axgb (30 mg), ácido acético (12.8 mg), histidina (46.6 mg), metionina (44.8 mg), polisorbato 20 (18 mg), sacarosa (2,462.4 mg) y agua inyectable, USP. El pH es de 5.8.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Mosunetuzumab-axgb es un anticuerpo biespecífico acoplador de células T que se une al receptor CD3 expresado en la superficie de las células T y al CD20 expresado en la superficie de las células de linfoma y algunas células sanas de linaje B.

In vitro, el mosunetuzumab-axgb activó las células T, provocó la liberación de citoquinas proinflamatorias e indujo la lisis de las células B.

12.2 Farmacodinámica

Tras la administración de la dosis recomendada de LUNSUMIO, los recuentos de células B periféricas disminuyeron hasta niveles indetectables (< 5 células/microlitro) en la mayoría de los pacientes (92%) para el Día 1 del Ciclo 2 y el agotamiento se mantuvo en ciclos posteriores, incluidos el Ciclo 4 y el Ciclo 8.

LUNSUMIO causó hipogammaglobulinemia (definida como niveles de IgG < 500 mg/dl). Entre 67 pacientes con niveles basales de IgG ≥ 500 mg/dl, el 40% vio disminuir su nivel de IgG a < 500 mg/dl tras la administración de la dosis recomendada de LUNSUMIO.

Se midieron las concentraciones plasmáticas de citoquinas (IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α e IFN- γ) y se observó una elevación transitoria de las citoquinas a partir de dosis de 0.4 mg o más. Tras la administración de la dosis recomendada de LUNSUMIO, la mayor elevación de citoquinas se observó en las 24 horas siguientes a la primera dosis del Día 1 del Ciclo 1 y tras la primera dosis de 60 mg del Día 15 del Ciclo 1. En general, los niveles elevados de citoquinas volvieron al valor basal antes de la siguiente infusión el Día 8 del Ciclo 1 y el Día 1 del Ciclo 2. Se dispone de datos limitados en los ciclos de tratamiento posteriores.

12.3 Farmacocinética

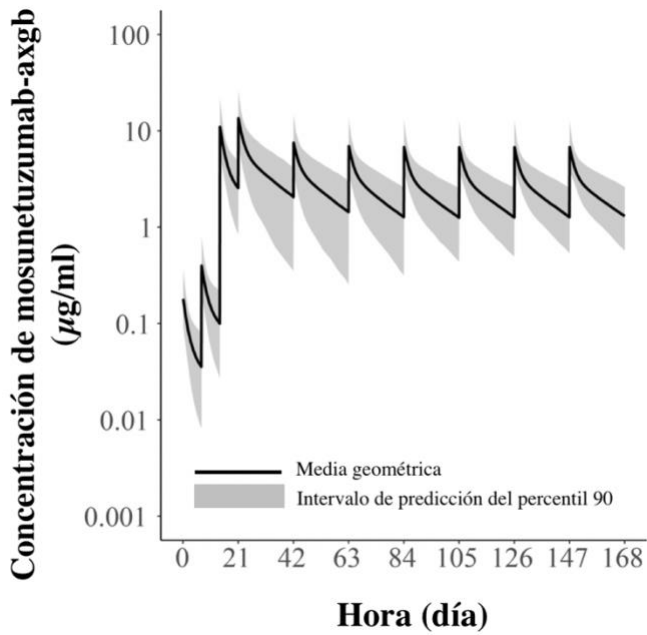
La exposición PK de mosunetuzumab-axgb aumentó proporcionalmente en un intervalo de dosis de 0.2 mg a 60 mg (de 0.007 a 2 veces la dosis de tratamiento recomendada). Las exposiciones PK se resumen para la dosis recomendada de LUNSUMIO en la Tabla 10 y la Figura 1.

Tabla 10. Parámetros de exposición de mosunetuzumab-axgb

	AUC (día • μ g/ml) ¹	C _{máx} (μ g/ml) ¹	C _{trough} (μ g/ml) ¹
Ciclo 1 (0 – 21 días)	35.2 (36.6)	11.1 (36.7)	2.57 (54.0)
Ciclo 2 (21 – 42 días)	90.3 (48.5)	13.6 (37.7)	1.97 (83.1)
Estado estacionario ²	52.9 (40.7)	7.02 (37.9)	1.29 (59.9)

¹ Los valores son la media geométrica con CV% geométrico
² Los valores del estado estacionario son aproximados en el Ciclo 4 (63 – 84 días)

Figura 1. Perfil temporal de concentración de mosunetuzumab previsto por el modelo



Distribución

El volumen de distribución medio (CV%) de mosunetuzumab-axgb fue de 5.49 l (31%).

Eliminación

La vida media de eliminación terminal de media geométrica (CV%) en estado estacionario de mosunetuzumab-axgb fue de 16.1 (17.3%) días. La media geométrica (CV%) del aclaramiento al inicio y en estado estacionario es de 1.08 l/día (63%) y 0.584 l/día (18%), respectivamente.

Poblaciones específicas

No hubo diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de mosunetuzumab-axgb en función de la edad (de 19 a 96 años), el sexo, la raza (asiática y no asiática), la etnia (hispana/latina y no hispana/latina), la insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina estimado [AclCr] mediante la fórmula de Cockcroft-Gault: 30 a 89 ml/min) o insuficiencia hepática leve (bilirrubina total inferior o igual al límite superior de la normalidad [LSN] con AST superior al LSN o bilirrubina total superior a 1 a 1.5 veces el LSN con cualquier AST).

Se desconocen los efectos de la insuficiencia renal grave (AclCr de 15 a 29 ml/min) o de la insuficiencia hepática moderada a grave (bilirrubina total superior a 1.5 veces el LSN con cualquier AST) sobre la farmacocinética de mosunetuzumab-axgb.

Estudios de interacciones farmacológicas

No se han realizado estudios clínicos que evalúen el potencial de interacción farmacológica de mosunetuzumab-axgb.

12.6 Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos antifármaco depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden realizar comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos antifármaco en el estudio descrito a continuación con la incidencia de anticuerpos antifármaco en otros estudios, incluidos los de mosunetuzumab-axgb.

Durante el tratamiento en el estudio GO29781 (hasta 12 meses) [consulte *Estudios clínicos (14)*], mediante un ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima (ELISA), ningún paciente (N = 418) tratado con LUNSUMIO desarrolló anticuerpos anti-mosunetuzumab-axgb. Basándose en estos datos, no se pudo evaluar la relevancia clínica de los anticuerpos anti-mosunetuzumab-axgb.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad o genotoxicidad con mosunetuzumab-axgb.

No se han realizado estudios específicos para evaluar los efectos de mosunetuzumab-axgb sobre la fertilidad. No se identificaron efectos adversos en los órganos reproductores masculinos o femeninos en un estudio de toxicidad crónica con dosis repetidas de 26 semanas en monos *Cynomolgus* sexualmente maduros.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de LUNSUMIO se evaluó en un estudio abierto, multicéntrico y de cohortes múltiples (GO29781, NCT02500407) en pacientes con linfoma folicular (LF) recidivante o refractario que habían recibido al menos dos terapias previas, incluido un anticuerpo monoclonal anti-CD20 y un agente alquilante. El estudio excluyó a los pacientes con infecciones activas, antecedentes de enfermedad autoinmune, trasplante alogénico previo o cualquier antecedente de linfoma del SNC o trastornos del SNC.

Los pacientes recibieron dosis ascendentes de 1 mg el Día 1 del Ciclo y 2 mg el Día 8 del ciclo 1, seguidas de 60 mg el Día 15 del Ciclo 1 y 60 mg el Día 1 del Ciclo 2, y luego 30 mg cada 3 semanas en los ciclos siguientes. El ciclo de tratamiento fue de 21 días. LUNSUMIO se administró durante 8 ciclos, a menos que los pacientes experimentaran progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Tras 8 ciclos, los pacientes con una respuesta completa descontinuaron el tratamiento; los pacientes con una respuesta parcial o enfermedad estable continuaron el tratamiento hasta 17 ciclos, a menos que experimentaran progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Entre los 90 pacientes con LF recidivante o refractaria, el promedio de edad fue de 60 años (rango: de 29 a 90 años), el 33% tenía 65 años o más, el 61% eran varones, el 82% eran blancos, el 9% asiáticos, el 4% negros o afroamericanos y el 8% hispanos o latinos. El 77% de los pacientes presentaba enfermedad en estadio III-IV, el 34% tenían enfermedad voluminosa y todos los pacientes tenían un estado de rendimiento del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1. El promedio del número de terapias previas fue de 3 (rango: de 2 a 10), con el 38% que recibió 2 terapias previas, el 31% que recibió 3 terapias previas y el 31% que recibió más de 3 terapias previas.

El 79% de los pacientes fueron refractarios a un tratamiento previo con anticuerpos monoclonales anti-CD20, el 53% fueron refractarios tanto a un tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD20 y como a una terapia con agentes alquilantes, el 9% había recibido un tratamiento previo con rituximab y lenalidomida, el 21% habían recibido un trasplante autólogo de células madre y el 3% había recibido un tratamiento previo con CAR T. El 52% de los pacientes presentaron progresión de la enfermedad en los 24 meses siguientes al primer tratamiento sistémico.

La eficacia se estableció sobre la base de la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DR) evaluadas por un centro de revisión independiente según los criterios estándar para el LNH (Cheson 2007). El promedio de seguimiento de la DR fue de 14.9 meses. En la Tabla 11 se resumen los resultados de eficacia.

Tabla 11. Resultados de eficacia en pacientes con LF recidivante o refractario

Respuesta	LUNSUMIO N = 90
Tasa de respuesta objetiva (TRO), n (%) (IC de 95%)	72 (80) (70, 88)
Tasa de respuesta completa (RC), n (%) (IC de 95%)	54 (60) (49, 70)
Tasa de respuesta parcial (RP), n (%) (IC de 95%)	18 (20) (12, 30)
Duración de la respuesta (DR)	N = 72
Promedio de DR ^{1,2} , meses (IC de 95%)	22.8 (10, NR)
Tasa de respuesta continuada ²	
A los 12 meses, % (IC de 95%)	62 (50, 74)
A los 18 meses, % (IC de 95%)	57 (44, 70)
IC = intervalo de confianza; NR = no alcanzado	
¹ La DR se define como el tiempo transcurrido desde la aparición inicial de una RP o RC documentada hasta que el paciente experimenta un evento (progresión documentada de la enfermedad o muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero), entre los pacientes que alcanzaron una RP o RC.	
² Estimación de Kaplan-Meier.	

El promedio del tiempo transcurrido hasta la primera respuesta fue de 1.4 meses (rango: 1.1 a 8.9).

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

LUNSUMIO (mosunetuzumab-axgb) inyectable es una solución estéril, incolora, sin conservadores, que se presenta como sigue:

- Un vial monodosis de 1 mg/ml en una caja de cartón (NDC 50242-159-01)
- Un vial monodosis de 30 mg/30 ml (1 mg/ml) en una caja de cartón (NDC 50242-142-01).

Conservar en refrigeración entre 2 °C y 8 °C (de 36 °F a 46 °F) en el envase original para protegerlo de la luz.

No la congele. No la agite.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea el prospecto aprobado por la FDA (Guía del medicamento).

Síndrome de liberación de citoquinas (SLC) – Comente los signos y síntomas asociados al SLC, como fiebre, escalofrío, hipotensión, taquicardia, hipoxia y dolor de cabeza. Aconseje a los pacientes que busquen atención médica inmediata en caso de que aparezcan signos o síntomas de SLC en cualquier momento. Aconseje a los pacientes que experimenten síntomas que alteren la consciencia que no conduzcan y que se abstengan de manejar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa hasta que los acontecimientos se resuelvan [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1)*].

Toxicidad neurológica – Comente cuáles son los signos y síntomas asociados con la toxicidad neurológica, incluyendo ICANS, dolor de cabeza, neuropatía periférica, mareo o cambios en el estado mental. Aconseje a los pacientes que contacten inmediatamente con su médico si experimentan cualquier signo o síntoma de toxicidad neurológica. Aconseje a los pacientes que experimenten toxicidad neurológica que altere la consciencia que se abstengan de conducir o manejar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa hasta que se resuelva la toxicidad neurológica [*consulte Advertencias y Precauciones (5.2)*].

Infecciones – comente cuáles son los signos o síntomas asociados a una infección [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

Citopenias – comente cuáles son los signos y síntomas asociados a las citopenias, incluidos neutropenia y neutropenia febril, anemia y trombocitopenia [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

Exacerbación tumoral – informe a los pacientes del riesgo potencial de exacerbación tumoral y que comuniquen a su médico cualquier signo o síntoma asociado a este acontecimiento para su evaluación [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

Toxicidad embriofetal – Advierta a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que informen a su médico si están embarazadas o quedan embarazadas [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*]. Aconseje a las mujeres en edad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con LUNSUMIO y durante al menos 3 meses después de la última dosis [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Lactancia – Aconseje a las mujeres que amamenten durante el tratamiento con LUNSUMIO y durante los 3 meses siguientes a la última dosis [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Fabricado por:

Genentech, Inc.

Miembro del Grupo Roche

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080-4990

Número de licencia en EE. UU.: 1048

LUNSUMIO es una marca comercial de Genentech, Inc.

©2022 Genentech, Inc.

GUÍA DEL MEDICAMENTO
LUNSUMIO™ (lun-SUM-mee-oh)
(mosunetuzumab-axgb)
inyección, para infusión intravenosa

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre LUNSUMIO?

LUNSUMIO puede causar el Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC), un efecto secundario grave que es frecuente durante el tratamiento con LUNSUMIO, y que también puede ser grave o poner en peligro la vida.

Obtenga ayuda médica de emergencia de inmediato si desarrolla cualquier signo o síntoma de SLC en cualquier momento, incluidos:

- fiebre de 100.4 °F (38 °C) o más
- escalofrío
- presión arterial baja
- ritmo cardíaco rápido o irregular
- cansancio o debilidad
- dificultad para respirar
- dolor de cabeza
- confusión
- ansiedad
- mareo o aturdimiento
- náusea
- vómito

Debido al riesgo de SLC, usted recibirá LUNSUMIO en un “programa de dosificación ascendente”.

- El programa de dosis ascendente consiste en que usted recibe dosis “escalonadas” más pequeñas de LUNSUMIO el Día 1 y el Día 8 del primer ciclo de tratamiento.
- Recibirá una dosis de más alta de LUNSUMIO el Día 15 de su primer ciclo de tratamiento.
- Si su dosis de LUNSUMIO se retrasa por cualquier motivo, es posible que tenga que repetir el “programa de dosificación ascendente.”
- Antes de cada dosis del Ciclo 1 y Ciclo 2, recibirá medicamentos para ayudar a reducir el riesgo de SLC.
- Consulte “**¿Cómo recibiré LUNSUMIO?**” para más información sobre cómo le administrarán LUNSUMIO.

Durante el tratamiento con LUNSUMIO, su médico le examinará para detectar la presencia de SLC y puede tratarle en un hospital si desarrolla signos y síntomas de SLC. Su médico puede interrumpir temporalmente o discontinuar por completo su tratamiento con LUNSUMIO, si tiene efectos secundarios graves.

Consulte la sección “**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de LUNSUMIO?**” para obtener más información sobre los efectos secundarios.

¿Qué es LUNSUMIO?

LUNSUMIO es un medicamento de venta con receta que se utiliza para tratar a adultos con linfoma folicular cuyo cáncer ha reaparecido o no ha respondido a tratamientos anteriores, y que ya han recibido dos o más tratamientos para su cáncer.

Se desconoce si LUNSUMIO es seguro y eficaz en niños.

Antes de recibir LUNSUMIO, informe a su proveedor de atención sanitaria sobre todas sus afecciones médicas, incluso si:

- ha tenido alguna vez una reacción a la infusión después de recibir LUNSUMIO.
- tiene una infección o ha tenido una infección en el pasado que ha durado mucho tiempo o sigue reapareciendo.
- tiene o ha tenido el virus de Epstein-Barr.
- está embarazada o planea quedar embarazada. LUNSUMIO puede dañar al feto. Informe inmediatamente a su médico si queda embarazada o cree que pueda estarlo durante el tratamiento con LUNSUMIO.

Mujeres que pueden quedar embarazadas:

- su médico debe realizarle una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con LUNSUMIO.
- debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 3 meses después de la última dosis de LUNSUMIO.
- está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si LUNSUMIO pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento y durante los 3 meses siguientes a la última dosis de LUNSUMIO.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

¿Cómo recibiré LUNSUMIO?

- Su médico le administrará LUNSUMIO mediante infusión a través de una aguja colocada en una vena (infusión intravenosa).
- Después de completar el “programa de dosis ascendente” semanal en el Ciclo 1, LUNSUMIO se administra cada 21 días.
- Después del Ciclo 1 y el Ciclo 2, su médico decidirá si necesita seguir tomando otros medicamentos para ayudar a reducir los efectos secundarios de LUNSUMIO durante los ciclos futuros.
- Su médico decidirá cuántos ciclos de tratamiento con LUNSUMIO recibirá usted.

Consulte “**¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre LUNSUMIO?**” para obtener más información sobre cómo recibirá LUNSUMIO.

¿Qué debo evitar mientras recibo LUNSUMIO?

No conduzca, maneje maquinaria pesada ni realice otras actividades peligrosas si presenta mareo, confusión, temblor, somnolencia o cualquier otro síntoma que altere la consciencia, hasta que desaparezcan los signos y síntomas. Pueden ser signos y síntomas de SLC o problemas neurológicos.

Consulte “**¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre LUNSUMIO?**” y “**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de LUNSUMIO?**” para obtener más información sobre los signos y síntomas del SLC y los problemas neurológicos.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de LUNSUMIO?

LUNSUMIO puede causar efectos secundarios graves, que incluyen:

Consulte “**¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre LUNSUMIO?**”

- **Problemas neurológicos.** Su médico le examinará para detectar problemas neurológicos durante el tratamiento con LUNSUMIO. Su médico también puede remitirle a un médico especializado en problemas neurológicos. Informe inmediatamente a su médico si desarrolla cualquier signo o síntoma de problemas neurológicos durante o después del tratamiento con LUNSUMIO, incluidos:
 - dolor de cabeza
 - entumecimiento y hormigueo en brazos, piernas, manos o pies
 - mareo
 - confusión y desorientación
 - dificultad para prestar atención o entender las cosas
 - olvidar cosas u olvidar quién es o dónde está
 - somnolencia o problemas para dormir
 - temblor
 - pérdida del conocimiento
 - convulsiones
 - problemas musculares o debilidad muscular

○ problemas para hablar, leer o escribir

○ pérdida de equilibrio o problemas para caminar

- **Infecciones graves.** LUNSUMIO puede causar infecciones graves que pueden conducir a la muerte. Su médico le examinará para detectar signos y síntomas de infección antes y durante el tratamiento. Informe inmediatamente a su médico si presenta cualquier signo o síntoma de infección durante el tratamiento con LUNSUMIO, incluyendo:

○ fiebre de 100.4 °F (38 °C) o más

○ tos

○ dolor en el pecho

○ cansancio

○ falta de aliento

○ erupción cutánea dolorosa

○ dolor de garganta

○ dolor al orinar

○ sensación de debilidad o malestar general

- **Bajo recuento de células sanguíneas.** Los recuentos bajos de células sanguíneas son frecuentes durante el tratamiento con LUNSUMIO, y también pueden ser graves.

Su médico comprobará su recuento de células sanguíneas durante el tratamiento con LUNSUMIO. LUNSUMIO puede causar los siguientes recuentos bajos de células sanguíneas:

○ **recuento bajo de leucocitos (neutropenia).** Un nivel bajo de leucocitos puede aumentar el riesgo de infección.

○ **recuento bajo de glóbulos rojos (anemia).** Un nivel bajo de glóbulos rojos puede causar cansancio y dificultad para respirar.

○ **recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia).** Un recuento bajo de plaquetas puede provocar hematomas o hemorragias.

- **Problemas relacionados con el crecimiento en el tumor o empeoramiento del tumor (exacerbación tumoral).** LUNSUMIO puede causar un empeoramiento grave o severo de los tumores.

Informe a su médico si presenta alguno de estos signos o síntomas de exacerbación tumoral durante el tratamiento con LUNSUMIO: sensibilidad o inflamación de los ganglios linfáticos, dolor en el pecho, tos, dificultad para respirar y dolor o inflamación en la zona del tumor.

Su médico puede interrumpir temporalmente o discontinuar permanentemente el tratamiento con LUNSUMIO si usted desarrolla efectos secundarios graves.

Los efectos secundarios más frecuentes de LUNSUMIO son: cansancio, erupción cutánea, fiebre y dolor de cabeza.

Los resultados de laboratorio anormales graves más comunes con LUNSUMIO incluyen: disminución del fosfato, aumento de la glucosa y aumento de los niveles de ácido úrico.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de LUNSUMIO.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede informar de los efectos secundarios a la FDA al 1 800-FDA-1088.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de LUNSUMIO.

A veces, los medicamentos se recetan para fines distintos a los enumerados en la Guía del medicamento. Puede solicitar a su farmacéutico o su médico información sobre LUNSUMIO dirigida a médicos.

¿Cuáles son los ingredientes de LUNSUMIO?

Principio activo: mosunetuzumab-axgb

Ingredientes inactivos: ácido acético, histidina, metionina, polisorbato 20, sacarosa y agua inyectable

Fabricado por: **Genentech, Inc.**, miembro del Grupo Roche, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990

Número de licencia en EE. UU.: 1048

LUNSUMIO es marca registrada de Genentech, Inc.

Para más información, llame al 1-844-832-3687 o visite www.LUNSUMIO.com.