

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MINJUVI 200 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон прах съдържа 200 mg тафазитамаб (tafasitamab).

След реконституиране всеки ml разтвор съдържа 40 mg тафазитамаб.

Тафазитамаб е хуманизирано CD19-специфично моноклонално антитяло от подклас имуноглобулин G (IgG), произведено в клетки на бозайник (яйчник на китайски хамстер) чрез рекомбинантна ДНК технология.

### Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон MINJUVI съдържа 7,4 mg натрий. За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат)

Бял до леко жълтеникав лиофилизиран прах.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

MINJUVI е показан в комбинация с леналидомид, последвана от монотерапия с MINJUVI, за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен дифузен едроклетъчен В-клетъчен лимфом (DLBCL), които не са подходящи за трансплантация на автоложни стволови клетки (ASCT).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

MINJUVI трябва да се прилага от медицински специалист с опит в лечението на пациенти с рак.

#### *Препоръчителна премедикация*

Премедикация за намаляване на риска от реакции, свързани с инфузията, трябва да се приложи 30 минути до 2 часа преди инфузията на тафазитамаб. При пациенти, които не получат реакции, свързани с инфузията, по време на първите 3 инфузии, премедикацията е по избор за последващи инфузии.

Премедикацията може да включва антипиретици (напр. парацетамол), хистамин H1 рецепторни блокери (напр. дифенхидрамин), хистамин H2 рецепторни блокери (напр. циметидин) или глюкокортикостероиди (напр. метилпреднизолон).

### *Лечение на реакции, свързани с инфузията*

Ако възникне реакция, свързана с инфузията (степен 2 и по-висока), инфузията трябва да се прекъсне. Освен това трябва да се започне подходящо симптоматично лечение. След като признаците и симптомите отшумят или намалееят до степен 1, инфузията MINJUVI може да бъде възобновена при намалена скорост на инфузията (вж. Таблица 1).

Ако пациентът е имал свързана с инфузията реакция от степен 1 до 3, трябва да се прилага премедикация преди следващите инфузии на тафазитамаб.

### Дозировка

Препоръчителната доза MINJUVI е 12 mg на kg телесно тегло, прилагана като интравенозна инфузия по следната схема:

- Цикъл 1: инфузия в ден 1, 4, 8, 15 и 22 от цикъла.
- Цикли 2 и 3: инфузия в ден 1, 8, 15 и 22 от всеки цикъл.
- Цикъл 4 до прогресия на заболяването: инфузия в ден 1 и 15 от всеки цикъл.

Всеки цикъл е по 28 дни.

В допълнение пациентите трябва да прилагат самостоятелно капсули леналидомид при препоръчителна начална доза 25 mg дневно в дни 1 до 21 от всеки цикъл. Началната доза и последващите дози могат да бъдат коригирани според Кратката характеристика на продукта (КХП) на леналидомид.

MINJUVI плюс леналидомид в комбинация се дават в течение на до дванадесет цикъла.

Лечението с леналидомид трябва да се спре след максимум дванадесет цикъла на комбинирана терапия. Пациентите трябва да продължат да получават инфузии MINJUVI като самостоятелно средство в ден 1 и 15 от всеки 28-дневен цикъл до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

### *Корекции на дозата*

Таблица 1 представя корекциите на дозата в случай на нежелани реакции. За корекциите на дозата леналидомид, моля, вижте също КХП за леналидомид.

**Таблица 1: Корекции на дозата в случай на нежелани реакции**

<b>Нежелана реакция</b>	<b>Тежест</b>	<b>Корекция на дозата</b>
Реакции, свързани с инфузията	Степен 2 (умерена)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Незабавно прекъснете инфузията MINJUVI и овладейте признаците и симптомите.</li><li>• След като признаците и симптомите отшумят или намалееят до степен 1, възобновете инфузията MINJUVI с не повече от 50% от скоростта, при която е настъпила реакцията. Ако пациентът не получи допълнителна реакция в рамките на 1 час и жизнените показатели са стабилни, скоростта на инфузия може да се увеличава на всеки 30 минути според поносимостта до скоростта, при която е настъпила реакцията.</li></ul>

Нежелана реакция	Тежест	Корекция на дозата
	Степен 3 (тежка)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Незабавно прекъснете инфузията MINJUVI и овладейте признаците и симптомите.</li> <li>• След като признаците и симптомите отшумят или намалееят до степен 1, възобновете инфузията MINJUVI с не повече от 25% от скоростта, при която е настъпила реакцията. Ако пациентът не получи допълнителна реакция в рамките на 1 час и жизнените показатели са стабилни, скоростта на инфузия може да се увеличава на всеки 30 минути според поносимостта до максимум 50% от скоростта, при която е настъпила реакцията.</li> <li>• Ако след повторното прилагане реакцията възникне отново, незабавно спрете инфузията.</li> </ul>
	Степен 4 (животозастрашаваща)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Спрете инфузията незабавно и окончателно прекратете лечението с MINJUVI.</li> </ul>
Миелосупресия	Брой тромбоцити по-малък от 50 000/ $\mu$ l	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Спрете MINJUVI и леналидомид и наблюдавайте пълната кръвна картина ежеседмично, докато броят на тромбоцитите стане 50 000/<math>\mu</math>L или по-висок.</li> <li>• Възобновете MINJUVI при същата доза и леналидомид при намалена доза, ако тромбоцитите се върнат до нива <math>\geq</math> 50 000/<math>\mu</math>l. Вижте КХП на леналидомид за корекции на дозата.</li> </ul>
	Брой неутрофили по-малък от 1 000/ $\mu$ l за поне 7 дни или Брой неутрофили по-малък от 1 000/ $\mu$ l с повишаване на телесната температура до 38 °C или повече или Брой неутрофили по-малък от 500/ $\mu$ l	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Спрете MINJUVI и леналидомид и наблюдавайте пълната кръвна картина ежеседмично, докато броят на неутрофилите стане 1 000/<math>\mu</math>l или по-висок.</li> <li>• Възобновете MINJUVI при същата доза и леналидомид при намалена доза, ако неутрофилите се върнат до нива <math>\geq</math> 1 000/<math>\mu</math>l. Вижте КХП на леналидомид за корекции на дозата.</li> </ul>

### Специални популации

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността MINJUVI при деца под 18 години не са установени. Липсват данни.

#### *Пациенти в старческа възраст*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст ( $\geq$  65 години).

### *Бъбречно увреждане*

При пациенти с бъбречно увреждане в лека или умерена степен не се изисква корекция на дозата (вж. точка 5.2). При пациенти с бъбречно увреждане в тежка степен.

### *Чернодробно увреждане*

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане в лека степен (вж. точка 5.2). При пациенти с чернодробно увреждане в умерена или тежка степен.

### Начин на приложение

MINJUVI е предназначен за интравенозно приложение след реконституиране и разреждане.

- За първата инфузия от цикъл 1 скоростта на интравенозната инфузия трябва да бъде 70 ml/h през първите 30 минути. След това скоростта трябва да се увеличи, за да завърши първата инфузия в рамките на 2,5 часа.
- Всички следващи инфузии трябва да се прилагат в рамките на 1,5- до 2-часов период.
- В случай на нежелани реакции, вземете предвид препоръчаните корекции на дозата, представени в Таблица 1.
- MINJUVI не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти през същата инфузионна система.
- MINJUVI не трябва да се прилага като интравенозна инжекция или болус.

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вж. точка 6.6.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

### Реакции, свързани с инфузията

Могат да възникнат реакции, свързани с инфузията, като такива са съобщавани по-често по време на първата инфузия (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават внимателно по време на инфузията. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да се свържат със своите медицински специалисти, ако получат признаци и симптоми на реакция, свързана с инфузията, включително висока температура, втрисане, обрив или дихателни проблеми в рамките на 24 часа от инфузията. Преди започване на инфузия на тафазитамаб на пациентите трябва да се приложи премедикация. Въз основа на тежестта на свързаната с инфузията реакция, инфузията тафазитамаб трябва да бъде прекъсната или преустановена и да се започне подходящо симптоматично лечение (вж. точка 4.2).

### Миелосупресия

Лечението с тафазитамаб може да причини сериозна и/или тежка миелосупресия, включително неутропения, тромбоцитопения и анемия (вж. точка 4.8). По време на лечението и преди прилагането на всеки цикъл на лечение трябва да се наблюдава пълната кръвна картина. Въз основа на тежестта на нежеланата реакция инфузията тафазитамаб трябва да се спре (вж. Таблица 1). Вижте КХП за леналидомид за корекции на дозата.

### *Неутропения*

По време на лечение с тафазитамаб е съобщавана неутропения, включително фебрилна неутропения. Трябва да се обмисли прилагане на гранулоцит-колониностимулиращи фактори

(G-CSF), по-специално при пациенти с неутропения степен 3 или 4. Трябва да се очакват, оценяват и лекуват всички симптоми или признаци на развиваща се инфекция.

#### Тромбоцитопения

По време на лечение с тафазитамаб е съобщавана тромбоцитопения. Трябва да се обмисли спиране на съпътстващи лекарствени продукти, които могат да увеличат риска от кървене (напр. тромбоцитни антиагреганти, антикоагуланти). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават незабавно за признаци или симптоми като синини или кървене.

#### Инфекции

По време на лечение с тафазитамаб при пациенти са се развивали летални и сериозни инфекции, включително опортюнистични инфекции. Тафазитамаб трябва да се прилага при пациенти с активна инфекция само ако инфекцията се лекува по подходящ начин и е добре контролирана. Пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции може да са с повишен риск от инфекция и трябва да се проследяват по подходящ начин. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да се свържат със своите медицински специалисти при поява на висока температура или други данни за потенциална инфекция, като втрисане, кашлица или болка при уриниране.

#### Синдром на туморен лизис

Пациенти с висок туморен товар и високопролиферативен тумор могат да бъдат изложени на повишен риск от синдром на туморен лизис. При пациенти с DLBCL е наблюдаван синдром на туморен лизис по време на лечението с тафазитамаб. Преди лечение с тафазитамаб трябва да се предприемат подходящи мерки/профилактика в съответствие с местните ръководства. Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за синдром на туморен лизис по време на лечението с тафазитамаб.

#### Имунизации

Безопасността на имунизация с живи ваксини след терапия с тафазитамаб не е изследвана и не се препоръчва едновременно с терапия с тафазитамаб.

#### Помощно вещество

Този лекарствен продукт съдържа 37,0 mg натрий на 5 флакона (дозата за пациент с тегло 83 kg), които са еквивалентни на 1,85% от препоръчителния максимален дневен прием на СЗО от 2 g натрий за възрастен.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

При пациенти от женски пол не трябва да се започва лечение с тафазитамаб в комбинация с леналидомид, освен ако не е изключена бременност. Моля, вижте също КХП за леналидомид.

#### Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението и поне 3 месеца след края на лечението с тафазитамаб.

#### Бременност

Проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност върху развитието не са провеждани с тафазитамаб.

Няма данни относно употребата на тафазитамаб при бременни жени. Известно е обаче, че IgG преминава през плацентата и тафазитамаб може да причини изчерпване на феталните В-клетки въз основа на фармакологичните си свойства (вж. точка 5.1). В случай на експозиция по време на бременност новородените трябва да се наблюдават за изчерпване на В-клетките и

вакцинациите с живи вирусни ваксини трябва да се отложат до възстановяване на броя на В-клетките на кърмачето (вж. точка 4.4).

Тафазитамаб не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацептивни средства.

Леналидомид може да причини ембрио-фетално увреждане и е противопоказан за употреба при бременност и при жени с детероден потенциал, освен ако не са спазени всички условия на програмата за предпазване от бременност при употреба на леналидомид.

#### Кърмене

Не е известно дали тафазитамаб се екскретира в кърмата. Известно е обаче, че IgG на майката се екскретира в кърмата. Няма данни за употребата на тафазитамаб при жени, които кърмят, и не може да се изключи риск за кърмените деца. Жените трябва да бъдат посъветвани да не кърмят по време на и поне 3 месеца след последната доза тафазитамаб.

#### Фертилитет

Не са извършвани конкретни проучвания за оценка на потенциалните ефекти на тафазитамаб върху фертилитета. Не са наблюдавани неблагоприятни ефекти върху мъжките и женските репродуктивни органи в проучване за токсичност при многократно прилагане при животни (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

MINJUVI не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Съобщавана е обаче умора при пациенти, приемащи тафазитамаб, и това трябва да се има предвид при шофиране или работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са: инфекции (73%), неутропения (51%), астения (38%), анемия (36%), диария (36%), тромбоцитопения (31%), кашлица (26%), периферен едем (24%), пирексия (24%), намален апетит (22%).

Най-честите сериозни нежелани реакции са инфекции (26%), включително пневмония (7%), и фебрилна неутропения (6%).

Окончателно прекратяване на приложението на тафазитамаб поради нежелана реакция е настъпило при 15% от пациентите. Най-честите нежелани реакции, водещи до окончателно прекратяване на приложението на тафазитамаб, са инфекции и инфестации (5%), нарушения на нервната система (2,5%) и респираторни, гръдни и медиастинални нарушения (2,5%).

Честотата на коригиране на дозата или прекъсване на приложението поради нежелани реакции е 65%. Най-честите нежелани реакции, водещи до прекъсване на лечението с тафазитамаб, са нарушения на кръвта и лимфната система (41%).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в клиничните изпитвания са изброени по системо-органен клас по MedDRA и по честота. Честотата на нежеланите реакции се основава на основното изпитване фаза 2 MOR208C203 (L-MIND) при 81 пациенти. Пациентите са били с експозиция на тафазитамаб с медиана 7,7 месеца. Честотата на нежеланите реакции от клиничните изпитвания се основава на честота на нежеланите събития по всякаква причина, при което за част от събитията за дадена нежелана реакция може да има други причини, различни от лекарствения продукт, като например заболяването, други лекарства или несвързани причини.

Честотата се определя, както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени по низходящ ред на сериозност.

**Таблица 2: Нежелани реакции при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен DLBCL, които са получавали тафазитамаб в клиничното изпитване MOR208C203 (L-MIND)**

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Много чести	Бактериални, вирусни и гъбични инфекции <sup>+</sup> , включително опортюнистични инфекции с летален изход (напр. бронхопулмонална аспергилоза, бронхит, пневмония и инфекция на пикочните пътища)
	Чести	Сепсис (включително неутропеничен сепсис)
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Чести	Базалноклетъчен карцином
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Фебрилна неутропения <sup>+</sup> , неутропения <sup>+</sup> , тромбоцитопения <sup>+</sup> , анемия, левкопения <sup>+</sup>
	Чести	Лимфопения
Нарушения на имунната система	Чести	Хипогамаглобулинемия
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Хипокалиемия, намален апетит
	Чести	Хипокалциемия, хипомагнезиемия
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие, парестезия, дисгеузия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Диспнея, кашлица
	Чести	Обостряне на хронична обструктивна белодробна болест, запушване на носа
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария, запек, повръщане, гадене, коремна болка
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Хипербилирубинемия, повишени трансаминази (включва повишени ALAT и/или ASAT), повишена гама-глутамилтрансфераза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив (включва различни видове обрив, напр. обрив, макулопапулозен обрив, пруритичен обрив, еритематозен обрив)
	Чести	Сърбеж, алоpecia, еритем, хиперхидроза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Болка в гърба, мускулни спазми
	Чести	Артралгия, болка в крайник, мускулно-скелетна болка
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Повишен креатинин в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Астения (включва неразположение), умора, периферен оток, пирексия
	Чести	Възпаление на лигавиците
Изследвания	Чести	Понижено тегло, повишен С-реактивен протеин
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Реакция, свързана с инфузията

<sup>+</sup>Допълнителна информация за тази нежелана реакция е предоставена в текста по-долу.

В сравнение с честотата при комбинираната терапия с леналидомид, честотата на нехематологичните нежелани реакции при монотерапия с тафазитамаб намалява с поне 10% за намален апетит, астения, хипокалиемия, запек, гадене, мускулни спазми, диспнея и повишен С-реактивен протеин.



## Описание на избрани нежелани реакции

### Миелосупресия

Лечението с тафазитамаб може да причини сериозна или тежка миелосупресия, включително неутропения, тромбоцитопения и анемия (вж. точки 4.2 и 4.4).

В проучването L-MIND миелосупресия (т.е. неутропения, фебрилна неутропения, тромбоцитопения, левкопения, лимфопения или анемия) възниква при 65,4% от пациентите, лекувани с тафазитамаб. Миелосупресията се контролира чрез намаляване на дозата или прекъсване на леналидомид, прекъсване на тафазитамаб и/или приложение на G-CSF (вж. точки 4.2 и 4.4). Миелосупресията води до прекъсване на тафазитамаб в 41% от случаите и до прекратяване на тафазитамаб – в 1,2%.

### Неутропения/фебрилна неутропения

Честотата на неутропения е 51%. Честотата на неутропения степен 3 или 4 е 49%, а на фебрилна неутропения степен 3 или 4 е 12%. Медианата на продължителност на всяка нежелана реакция неутропения е 8 дни (диапазон 1 – 222 дни); медианата на времето до настъпване на първа поява на неутропения е 49 дни (диапазон 1 – 994 дни).

### Тромбоцитопения

Честотата на тромбоцитопения е 31%. Честотата на тромбоцитопения степен 3 или 4 е 17%. Медианата на продължителност на всяка нежелана реакция тромбоцитопения е 11 дни (диапазон 1 – 470 дни); медианата на времето до настъпване на първа поява на тромбоцитопения е 71 дни (диапазон 1 – 358 дни).

### Анемия

Честотата на анемия е 36%. Честотата на анемия степен 3 или 4 е 7%. Медианата на продължителност на всяка нежелана реакция анемия е 15 дни (диапазон 1 – 535 дни); медианата на времето до настъпване на първата поява на анемия е 49 дни (диапазон 1 – 1129 дни).

Когато пациентите в проучването L-MIND преминават от тафазитамаб и леналидомид във фазата на комбинирана терапия към монотерапия с тафазитамаб в удължената фаза на монотерапия, честотата на хематологичните събития намалява с поне 20% за случаите на неутропения, тромбоцитопения и анемия; няма съобщени случаи на фебрилна неутропения при монотерапия с тафазитамаб (вж. точки 4.2 и 4.4).

### Инфекции

В проучването L-MIND инфекции възникват при 73% от пациентите. Честотата на инфекции степен 3 или 4 е 28%. Най-често съобщаваните инфекции степен 3 или по-висока са пневмония (7%), инфекции на дихателните пътища (4,9%), инфекции на пикочните пътища (4,9%) и сепсис (4,9%). Инфекцията е летална при < 1% от пациентите (пневмония) в рамките на 30 дни от последното приложение.

Медианата на времето до първата поява на инфекция степен 3 или 4 е 62,5 дни (4 – 1014 дни).

Медианата на продължителност на всяка инфекция е 11 дни (1 – 392 дни).

Препоръките за лечение на инфекции са представени в точка 4.4.

Инфекция е довела до прекъсване на тафазитамаб при 27% и до прекратяване на тафазитамаб при 4,9%.

### Реакции, свързани с инфузията

В проучването L-MIND реакции, свързани с инфузията, възникват при 6% от пациентите.

Всички реакции, свързани с инфузията, са степен 1 и отшумяват в деня на появата. Осемдесет процента от тези реакции настъпват по време на цикъл 1 или 2. Симптомите включват втрисане, зачервяване, диспнея и хипертония (вж. точки 4.2 и 4.4).

### Имуногенност

При 245 пациенти, лекувани с тафазитамаб, не са наблюдавани антитела срещу тафазитамаб, появили се по време на лечението или такива, стимулирани от лечението. Съществуващи преди

това антитела срещу тафазитамаб са открити при 17/245 пациенти (6,9%) без влияние върху фармакокинетиката, ефикасността или безопасността на тафазитамаб.

### Специални популации

#### Пациенти в старческа възраст

Сред 81 пациенти, лекувани в проучването L-MIND, 56 пациенти (69%) са на възраст > 65 години. Пациентите на възраст > 65 години са имали числено по-висока честота на сериозни нежелани събития, възникнали по време на лечението (СНС) (55%), отколкото пациентите ≤ 65 години (44%).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

В случай на предозиране пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци или симптоми на нежелани реакции и трябва да се прилага поддържащо лечение, според случая.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела, АТС код: L01FX12.

#### Механизъм на действие

Тафазитамаб е Fc-усилено моноклонално антитяло, което е насочено към антигена CD19, експресиран на повърхността на пре-B- и зрелите B-лимфоцити.

При свързване с CD19 тафазитамаб медира B-клетъчния лизис чрез:

- ангажиране на имунни ефекторни клетки като естествени клетки убийци,  $\gamma\delta$  T клетки и фагоцити
- директно индуциране на клетъчна смърт (апоптоза)

Модификацията на Fc води до повишена антитяло-зависима клетъчна цитотоксичност и антитяло-зависима клетъчна фагоцитоза.

#### Фармакодинамични ефекти

При пациенти с рецидивиращ или рефрактерен DLBCL тафазитамаб води до намаляване на броя на B-клетките в периферната кръв. Намаляването спрямо изходното ниво на броя на B-клетките достига 97% след осемдневно лечение в проучването L-MIND. Максималното намаляване на B-клетките при приблизително 100% (медиана) е достигнато в рамките на 16 седмици лечение.

Въпреки че изчерпването на B-клетките в периферната кръв е измерим фармакодинамичен ефект, то не е пряко свързано с изчерпването на B-клетките в солидните органи или в злокачествени отлагания.

#### Клинична ефикасност

Тафазитамаб плюс леналидомид, последвани от монотерапия с тафазитамаб, са проучени в проучването L-MIND – открито многоцентрово проучване с едно рамо. Това проучване е проведено при възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен DLBCL след 1 до

3 предходни системни терапии за DLBCL, които към момента на изпитването не са били подходящи за високодозна химиотерапия, последвана от ASCT, или които са отказали ASCT. Една от предишните системни терапии е трябвало да включва CD20 таргетна терапия. Проучването изключва пациенти с чернодробно увреждане в тежка степен (общ серумен билирубин > 3 mg/dl) и пациенти с бъбречно увреждане (CrCL < 60 ml/min), както и пациенти с анамнеза или данни за клинично значимо сърдечно-съдово, ЦНС и/или друго системно заболяване. Пациенти с известна анамнеза за „double/triple-hit“ DLBCL също са изключени към момента на включване в проучването.

За първите три цикъла пациентите получават 12 mg/kg тафазитамаб чрез инфузия в ден 1, 8, 15 и 22 на всеки 28-дневен цикъл, плюс натоварваща доза в ден 4 от цикъл 1. След това тафазитамаб се прилага в дни 1 и 15 от всеки цикъл до прогресия на заболяването. Премедикация, включително антипиретици, хистаминови H1 и H2 рецепторни блокери и глюкокортикостероиди, е давана 30 до 120 минути преди първите три инфузии на тафазитамаб.

Пациентите прилагат самостоятелно 25 mg леналидомид дневно в дни 1 до 21 от всеки 28-дневен цикъл, до 12 цикъла.

В проучването L-MIND са включени общо 81 пациенти. Медианата на възрастта е 72 години (в диапазон от 41 до 86 години), 89% са от бялата раса и 54% са мъже. От 81 пациенти 74 (91,4%) имат функционален скор по ECOG 0 или 1, а 7 (8,6%) имат скор по ECOG 2. Медианата на броя на предишните терапии е две (диапазон: от 1 до 4), като 40 пациенти (49,4%) са получили една предишна терапия, а 35 пациенти (43,2%) са получили 2 предходни линии на лечение. Петима пациенти (6,2%) са имали 3 предходни линии на лечение, а 1 (1,2%) е имал 4 предходни линии на лечение. Всички пациенти са получавали предишна терапия, съдържаща CD20. Осем пациенти имат диагноза DLBCL от трансформиран лимфом от нисък клас. Петнадесет пациенти (18,5%) са с първично рефрактерно заболяване, 36 (44,4%) са рефрактерни на тяхната последна предишна терапия, а 34 (42,0%) са рефрактерни на ритуксимаб. Девет пациенти (11,1%) имат предходна ASCT. Основните причини пациентите дане са кандидати за ASCT са възраст (45,7%), рефрактерност на спасителна химиотерапия (23,5%), коморбидност (13,6%) и отказ от високодозна химиотерапия/ASCT (16,0%).

Един пациент е получил тафазитамаб без леналидомид. Останалите 80 пациенти са получили поне една доза тафазитамаб и леналидомид. Всички пациенти, включени в проучването L-MIND, са с диагноза DLBCL въз основа на локална патология. Съгласно централния патологичен преглед обаче 10 пациенти не могат да бъдат класифицирани като DLBCL. Медианата на продължителност на експозиция на лечението е 9,2 месеца (диапазон: 0,23; 54,67 месеца). Тридесет и двама (39,5%) пациенти са завършили 12 цикъла тафазитамаб. Тридесет (37,0%) пациенти са завършили 12 цикъла леналидомид.

Първичната крайна точка за ефикасност е най-добра честота на обективен отговор (objective response rate, ORR), определена като частта от участниците с пълен и частичен отговор, оценени от независима комисия за преглед (independent review committee, IRC). Други крайни точки за ефикасност включват продължителност на отговора (duration of response, DoR), преживяемост без прогресия (progression-free survival, PFS) и обща преживяемост (overall survival, OS). Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 3.

**Таблица 3: Резултати за ефикасност при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен дифузен едроклетъчен В-клетъчен лимфом в проучването MOR208C203 (L-MIND)**

Параметър за ефикасност	Тафазитамаб + леналидомид (N = 81 [ITT]*)	
	Дата на заключване на данните 30 ноември 2019 г. (24-месечен анализ)	Дата на заключване на данните 30 октомври 2020 г. (35-месечен анализ)
<b>Първична крайна точка</b>		
<b>Най-добра честота на обективен отговор (според IRC)</b>		
Обща честота на отговор, n (%) (95% ДИ)	46 (56,8) [45,3; 67,8]	46 (56,8) [45,3; 67,8]
Честота на пълен отговор, n (%) (95% ДИ)	32 (39,5) [28,8; 51,0]	32 (39,5) [28,8; 51,0]
Честота на частичен отговор, n (%) (95% ДИ)	14 (17,3) [9,8; 27,3]	14 (17,3) [9,8; 27,3]
<b>Вторични крайни точки</b>		
<b>Обща продължителност на отговора</b>		
Медиана, месеци (95% ДИ)	34,6 [26,1; НД]	43,9 [26,1; НД]

ITT = intent to treat популация; НД: не е достигната

\*Един пациент е получил само тафазитамаб

ДИ: Биномиален точен доверителен интервал по метода на Clopper Pearson;

<sup>a</sup> Оценки по Kaplan-Meier

Общата преживяемост (OS) е вторична крайна точка в проучването. След време на проследяване с медиана 42,7 месеца (95% ДИ: 38,0; 47,2), средната OS е 31,6 месеца (95% ДИ: 18,3; не е достигната).

Сред осемте пациенти, които са имали DLBCL, трансформиран от предишен индолентен лимфом, седем пациенти имат обективен отговор (трима пациенти с пълен отговор, четирима пациенти с частичен отговор) и един пациент има стабилно заболяване като най-добър отговор на лечение с тафазитамаб + леналидомид.

#### Пациенти в старческа възраст

В intent to treat популацията 36 от 81 пациенти са на възраст  $\leq 70$  години и 45 от 81 пациенти са на възраст  $> 70$  години. Не са наблюдавани общи разлики в ефикасността при пациенти на възраст  $\leq 70$  години спрямо пациенти на възраст  $> 70$  години.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с MINJUVI във всички подгрупи на педиатричната популация при дифузен едроклетъчен В-клетъчен лимфом (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т.нар. схема „разрешаване под условие“.

Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Абсорбцията, разпределението, биотрансформацията и елиминирането са документирани въз основа на популационен фармакокинетичен анализ.

### Абсорбция

Въз основа на анализ на тафазитамаб в комбинация с леналидомид, средната най-ниска серумна концентрация на тафазитамаб ( $\pm$  стандартно отклонение) е 179 ( $\pm$  53)  $\mu\text{g/ml}$  по време на седмично (плюс допълнителна доза в ден 4 от цикъл 1) интравенозно приложение на 12 mg/kg. По време на приложението на всеки 14 дни от цикъл 4 нататък средната най-ниска серумна концентрация е 153 ( $\pm$  68)  $\mu\text{g/ml}$ . Общата максимална серумна концентрация на тафазитамаб е 483 ( $\pm$  109)  $\mu\text{g/ml}$ .

### Разпределение

Общият обем на разпределение на тафазитамаб е 9,3 l.

### Биотрансформация

Точният път на метаболизъм на тафазитамаб не е характеризирани. Като човешко IgG моноклонално антитяло се очаква тафазитамаб да се разгражда до малки пептиди и аминокиселини чрез катаболитни пътища по същия начин като ендогенните IgG.

### Елиминиране

Клирънсът на тафазитамаб е 0,41 l/ден, а терминалният елиминационен полуживот е 16,9 дни. След дългосрочни наблюдения е установено, че клирънсът на тафазитамаб намалява с течение на времето до 0,19 l/ден след две години.

### Специални популации

Възрастта, телесното тегло, полът, размерът на тумора, видът на заболяването, броят на В-клетките или абсолютния брой на лимфоцитите, антилекарствените антитела, нивата на лактат дехидрогеназата и серумния албумин не оказват значим ефект върху фармакокинетиката на тафазитамаб. Влиянието на расата и етническата принадлежност върху фармакокинетиката на тафазитамаб е неизвестно.

### *Бъбречно увреждане*

Ефектът на бъбречното увреждане не е официално проучен в специални клинични изпитвания; въпреки това не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на тафазитамаб при бъбречно увреждане в лека или умерена степен (креатининов клирънс (CrCL)  $\geq 30$  и  $< 90$  ml/min, изчислен по уравнението на Cockcroft-Gault). Ефектът на бъбречно увреждане в тежка степен до терминален стадий на бъбречно заболяване (CrCL  $< 30$  ml/min) е неизвестен.

### *Чернодробно увреждане*

Ефектът на чернодробното увреждане не е официално проучен в специални клинични изпитвания; не са наблюдавани обаче клинично значими разлики във фармакокинетиката на тафазитамаб при чернодробно увреждане в лека степен (общ билирубин  $\leq$  горна граница на нормата (ULN) и аспартат аминотрансфераза (AST)  $>$  ULN, или общ билирубин от 1 до 1,5 пъти ULN и всяка стойност на AST). Ефектът на чернодробно увреждане в умерена до тежка степен (общ билирубин  $>$  1,5 пъти ULN и всяка стойност на AST) е неизвестен.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни не показват особени рискове за хора.

### Токсикологични проучвания при многократно прилагане

Тафазитамаб показва висока специфичност към антигена CD19 върху В-клетките. Проучванията за токсичност след интравенозно приложение при дългопашати макаци не показват друг ефект, освен очакваното фармакологично действие – изчерпване на В-клетките в периферната кръв и в лимфоидните тъкани. Тези корекциите са обратими след спиране на лечението.

### Мутагенност/канцерогенност

Тъй като тафазитамаб е моноклонално антитяло, не са провеждани проучвания за генотоксичност и канцерогенност, тъй като такива тестове не са подходящи при тази молекула за предложеното показание.

### Репродуктивна токсичност

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието, както и специални проучвания за оценка на ефектите върху фертилитета на тафазитамаб. Не са наблюдавани обаче нежелани ефекти върху репродуктивните органи при мъжките и женските и ефекти върху продължителността на менструалния цикъл при женските в 13-седмичното проучване за токсичност при дългопашати макаци при многократно прилагане.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев цитрат дихидрат  
Лимонена киселина монохидрат  
Трехалоза дихидрат  
Полисорбат 20

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

Не са наблюдавани несъвместимости със стандартните материали за инфузия.

### **6.3 Срок на годност**

#### Неотворен флакон

4 години

#### Реконституиран разтвор (преди разреждане)

Химична и физична стабилност при употреба е доказана за период до 24 часа при 2–25 °С.

От микробиологична гледна точка, освен ако методът на реконституиране не изключва риска от микробно замърсяване, реконституираният разтвор трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя. Да не се замразява или разклаща.

#### Разреден разтвор (за инфузия)

Химична и физична стабилност при употреба е доказана за максимум 36 часа при 2–8 °С, последвана от до 24 часа при температура до 25 °С.

От микробиологична гледна точка разределеният разтвор трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и по правило не трябва да надвишават 24 часа при температура 2–8 °С, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия. Да не се замразява или разклаща.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2–8 °С).

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от прозрачно стъкло тип I с бутилова гумена запушалка, алуминиева обкатка и пластмасово отчупващо се капаче, съдържаща 200 mg тафазитамаб.

Вид опаковка – по един флакон.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

MINJUVI се предоставя в стерилни флакони за еднократна употреба без консерванти.

MINJUVI трябва да се реконституира и разреди преди интравенозната инфузия.

Използвайте подходяща асептична техника за реконституиране и разреждане.

### Указания за реконституиране

- Определете дозата тафазитамаб въз основа на теглото на пациента чрез умножаване на 12 mg по теглото на пациента (kg). След това изчислете броя на необходимите флакони тафазитамаб (всеки флакон съдържа 200 mg тафазитамаб) (вж. точка 4.2).
- С помощта на стерилна спринцовка внимателно добавете 5,0 ml стерилна вода за инжекции във всеки флакон MINJUVI. Насочете струята към стената на флакона, а не директно към лиофилизирания прах.
- Внимателно завъртете реконституирания(те) флакон(и), за да подпомогнете разтварянето на лиофилизирания прах. Недейте да разклащате или завъртате енергично. Не изтегляйте съдържанието, докато всички твърди частици не се разтворят напълно. Лيوфилизираният прах трябва да се разтвори в рамките на 5 минути.
- Реконституираният разтвор трябва да изглежда безцветен до леко жълтеникав. Преди да продължите се уверете, че няма видими частици или промяна в цвета, като го огледате визуално. Ако разтворът е мътен, с променен цвят или съдържа видими частици, изхвърлете флакона(ите).

### Указания за разреждане

- Трябва да се използва инфузионен сак, съдържащ 250 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.
- Изчислете общия обем на необходимия реконституиран разтвор тафазитамаб 40 mg/ml. Изтеглете от инфузионния сак същия обем и го изхвърлете.
- Изтеглете общия изчислен обем (ml) на реконституирания разтвор тафазитамаб от флакона(ите) и бавно прибавете към инфузионния сак с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Изхвърлете всяка неизползвана част от тафазитамаб, останала във флакона.
- Крайната концентрация на разределения разтвор трябва да бъде между 2 mg/ml и 8 mg/ml тафазитамаб.
- Внимателно смесете съдържанието на интравенозния сак, като бавно обръщате сака. Не разклащайте.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Нидерландия

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1570/001

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 26 август 2021 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата "<http://www.ema.europa.eu/>".



## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

### Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG  
Birkendorfer Str. 65  
88397 Biberach a.d.R.  
Германия

### Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Incyte Biosciences Distribution B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Нидерландия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

<b>Описание</b>	<b>Срок</b>
За да се потвърди ефикасността и безопасността на тафазитамаб в комбинация с леналидомид при дифузен едроклетъчен В-клетъчен лимфом при пациенти, които не са подходящи за ASCT, ПРУ трябва да проведе и да представи резултатите от проучване с едно рамо на тафазитамаб в комбинация с леналидомид при одобреното показание по съгласуван протокол.	Декември 2026 г.
За да се препотвърди профилът на безопасност на тафазитамаб в комбинация с леналидомид, заявителят трябва да представи резултатите от многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано изпитване фаза 3, сравняващо тафазитамаб плюс леналидомид в допълнение към R-CHOP спрямо R-CHOP при нелекувани преди това пациенти с висок интермедиерен риск и високорискови пациенти с новодиагностициран дифузен едроклетъчен В-клетъчен лимфом (DLBCL)	Декември 2025 г.
За да се потвърди дългосрочната безопасност на тафазитамаб, заявителят трябва да подаде резултатите от рандомизирано, многоцентрово проучване фаза 2/3 на тафазитамаб с бендамустин спрямо ритуксимаб с бендамустин при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен дифузен едроклетъчен В-клетъчен лимфом (R-R DLBCL), които не са подходящи за високодозна химиотерапия (HDC) и трансплантация на автоложни стволови клетки (ASCT)	Март 2025 г.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

MINJUVI 200 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
тафазитамаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един флакон прах съдържа 200 mg тафазитамаб.  
След разтваряне всеки ml разтвор съдържа 40 mg тафазитамаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев цитрат дихидрат, лимонена киселина монохидрат, трехалоза дихидрат и полисорбат 20. Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор  
1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно приложение след разтваряне и разреждане.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.  
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Incyte Biosciences Distribution B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/21/1570/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

MINJUVI 200 mg прах за концентрат  
тафазитамаб

За интравенозно приложение след разтваряне и разреждане.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**



## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### MINJUVI 200 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор тафазитамаб (tafasitamab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява MINJUVI и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате MINJUVI
3. Как да използвате MINJUVI
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате MINJUVI
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява MINJUVI и за какво се използва

##### Какво представлява MINJUVI

MINJUVI съдържа активното вещество тафазитамаб. Това е вид белтък, наречен моноклонално антитяло, предназначен да убива раковите клетки. Този белтък действа чрез свързване към специфична цел на повърхността на вид бели кръвни клетки, наречени В-клетки или В-лимфоцити. Когато тафазитамаб се захване за повърхността на тези клетки, клетките умират.

##### За какво се използва MINJUVI

MINJUVI се използва за лечение на възрастни с рак на В-клетките, наречен дифузен едроклетъчен В-клетъчен лимфом. Той се използва, когато рактът се е появил отново след предишно лечение или не се е повлиял от предишно лечение, ако вместо това пациентите не могат да бъдат лекувани с трансплантация на стволови клетки.

##### С какви други лекарства се прилага MINJUVI

MINJUVI се използва с друго лекарство за рак, леналидомид, в началото на лечението, след което лечението с MINJUVI продължава самостоятелно.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате MINJUVI

##### Не използвайте MINJUVI,

- ако сте алергични към тафазитамаб или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)

## Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате MINJUVI, ако имате инфекция или анамнеза за повтарящи се инфекции.

По време на лечението с MINJUVI може да забележите следното:

- **Реакции, свързани с инфузията**  
Реакции, свързани с инфузията, могат да се появят най-често по време на първата инфузия. Вашият лекар ще Ви наблюдава за свързани с инфузията реакции по време на инфузията MINJUVI. Информирайте незабавно Вашия лекар, ако имате реакции като висока температура, втрисане, зачервяване, обрив или затруднено дишане в рамките на 24 часа от инфузията.  
Вашият лекар ще Ви дава лекарства преди всяка инфузия, за да намали риска от реакции, свързани с инфузията. Ако нямате реакции, Вашият лекар може да реши, че не се нуждаете от тези лекарства при следващи инфузии.
- **Намален брой кръвни клетки**  
Лечението с MINJUVI може сериозно да намали броя на някои видове кръвни клетки в организма Ви, като бели кръвни клетки, наречени неутрофили, тромбоцити и червени кръвни клетки. Кажете незабавно на Вашия лекар, ако имате температура 38 °C или повече, или каквито и да било признаци като синини или кръвене, тъй като това може да са признаци за такова намаляване на броя на кръвните клетки.  
Вашият лекар ще проверява броя на кръвните Ви клетки по време на лечението и преди започване на всеки цикъл на лечение.
- **Инфекции**  
По време на и след лечението с MINJUVI могат да възникнат сериозни инфекции, включително инфекции, които могат да причинят смърт. Кажете на Вашия лекар, ако забележите признаци на инфекция, като температура 38 °C или по-висока, втрисане, кашлица или болка при уриниране.
- **Синдром на туморен разпад**  
При някои хора могат да се получат необичайно високи нива на някои вещества (като калий и пикочна киселина) в кръвта, причинени от бързото разрушаване на раковите клетки по време на лечението. Това се нарича синдром на туморен разпад. Кажете на Вашия лекар, ако имате симптоми като гадене, повръщане, липса на апетит или умора, тъмна урина, намалено количество урина или болка в хълбока или в гърба, мускулни крампи, изтръпване или сърцебиене. Вашият лекар може да Ви назначи лечение преди всяка инфузия, за да намали риска от синдром на туморен разпад и да Ви направи кръвни изследвания, за да провери за синдром на туморен разпад.

Кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някой от тези проблеми.

## Деца и юноши

MINJUVI не се препоръчва при деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като няма информация за употребата в тази възрастова група.

## Други лекарства и MINJUVI

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Не се препоръчва употребата на живи ваксини по време на лечение с тафазитамаб.

## Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- **Контрацепция**  
За жени с детероден потенциал е препоръчително да използват ефективен контрацептивен метод по време на лечението с MINJUVI и в продължение на поне 3 месеца след края на лечението.
- **Бременност**  
Не използвайте MINJUVI по време на бременност и ако имате детероден потенциал, но не използвате контрацепция. Преди лечението трябва да се изключи бременност. Кажете незабавно на Вашия лекар, ако забременеете или мислите, че може да сте бременна по време на лечението с MINJUVI.  
  
MINJUVI се прилага с леналидомид за до 12 цикъла. **Леналидомид може да увреди нероденото бебе и не трябва да се използва при бременност и при жени с детероден потенциал**, освен ако не са спазени всички условия на програмата за предпазване от бременност при употреба на леналидомид. Вашият лекар ще Ви даде повече информация и препоръки.
- **Кърмене**  
Не кърмете по време на лечението с MINJUVI и най-малко 3 месеца след последната доза. Не е известно дали тафазитамаб преминава в кърмата.

### **Шофиране и работа с машини**

MINJUVI не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Съобщена е обаче умора при пациенти, приемащи тафазитамаб, и това трябва да се има предвид при шофиране или работа с машини.

### **MINJUVI съдържа натрий**

Това лекарство съдържа 37,0 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезна сол) във всяка доза от 5 флакона (дозата на пациент с тегло 83 kg). Това количество е еквивалентно на 1,85% от препоръчания максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

## **3. Как да използвате MINJUVI**

Лекар с опит в лечението на рак ще наблюдава Вашето лечение. MINJUVI ще се прилага в една от вените Ви чрез инфузия (вливане). По време на и след инфузията ще бъдете редовно проверявани за нежелани реакции, свързани с инфузията.

MINJUVI ще Ви се прилага на цикли от 28 дни. Дозата, която получавате, се основава на Вашето тегло и ще бъде установена от Вашия лекар.

Препоръчителната доза е 12 mg тафазитамаб на килограм телесно тегло. Прилага се като инфузия във вена съгласно следната схема:

- Цикли 1: инфузия в ден 1, 4, 8, 15 и 22 от цикъла
- Цикли 2 и 3: инфузия в ден 1, 8, 15 и 22 от всеки цикъл
- Цикъл 4 и след това: инфузия в ден 1 и 15 от всеки цикъл

В допълнение Вашият лекар ще Ви предпише да приемате капсули леналидомид за срок до дванадесет цикъла. Препоръчителната начална доза леналидомид е 25 mg дневно в дни 1 до 21 от всеки цикъл.

Лекарят коригира началната доза и последващото приложение, ако е необходимо.

След максимум дванадесет цикъла на комбинирана терапия лечението с леналидомид се спира. Циклите на лечение само с MINJUVI продължават, докато заболяването не се влоши или не развиете неприемливи нежелани реакции.

## **Ако Ви е приложена повече от необходимата доза MINJUVI**

Тъй като лекарството се прилага в болница под лекарски контрол, това е малко вероятно. Кажете на Вашия лекар, ако мислите, че може да сте получили твърде много MINJUVI.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Свържете се с Вашия лекар или медицинска сестра незабавно**, ако забележите някоя от следните нежелани реакции – може да се нуждаете от спешно медицинско лечение. Това може да са нови симптоми или промяна в настоящите Ви симптоми.

- сериозни инфекции, възможни симптоми: висока температура, втрисане, възпалено гърло, кашлица, задух, гадене, повръщане, диария. Това може да е особено важно, ако Ви е казано, че имате ниско ниво на белите кръвни клетки, наречени неутрофили.
- пневмония (белодробна инфекция)
- сепсис (инфекция в кръвта)

#### **Други нежелани реакции**

Кажете на Вашия лекар или на Вашата медицинска сестра, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- намален брой кръвни клетки
  - бели кръвни клетки, особено вида, наречен неутрофили; възможни симптоми: повишена температура 38 °C или по-висока, или някакви симптоми на инфекция
  - тромбоцити; възможни симптоми: необичайни синини или кръвене без или само при леко нараняване
  - червени кръвни клетки; възможни симптоми: бледа кожа или устни, умора, задух
- бактериални, вирусни или гъбични инфекции, като инфекции на дихателните пътища, бронхит, възпаление на белите дробове, инфекции на пикочните пътища
- обрив
- ниско ниво на калий в кръвта при изследвания
- мускулни крампи
- болка в гърба
- подуване на ръцете и/или краката поради задържане на течност
- слабост, умора, общо неразположение
- повишена температура
- диария
- запек
- болка в корема
- гадене
- повръщане
- кашлица
- задух
- намален апетит

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души)

- влошаване на дихателните затруднения, причинено от стеснени белодробни дихателни пътища, наречено хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)
- главоболие
- необичайно усещане по кожата, като мравучкане, боцкане, изтръпване

- сърбеж
- зачервяване на кожата
- реакции, свързани с инфузията  
Тези реакции могат да възникнат по време на инфузия MINJUVI или в рамките на 24 часа след инфузията. Възможните симптоми са висока температура, втрисане, зачервяване или затруднено дишане.
- променено усещане за вкус
- косопад
- необичайно изпотяване
- болка в ръцете и краката
- мускулни и ставни болки
- намалено тегло
- запушване на носа
- възпаление на лигавиците, покриващи органи като устата
- липса на определени бели кръвни клетки, наречени лимфоцити, при кръвни изследвания
- проблем с имунната система, наречен хипогамаглобулинемия
- при кръвни изследвания, ниско ниво на
  - калций
  - магнезий
- при кръвни изследвания, повишено ниво на
  - С-реактивен белтък, който може да е резултат от възпаление или инфекция
  - креатинин, продукт на разграждане на мускулната тъкан
  - чернодробни ензими: гама-глутамилтрансфераза, трансаминази
  - билирубин, жълто разпадно вещество на пигмента в кръвта
- рак на кожата, наречен базалноклетъчен карцином

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

#### **5. Как да съхранявате MINJUVI**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка след „EXP“/„Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2–8 °C).

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа MINJUVI**

- Активното вещество е тафазитамаб. Един флакон съдържа 200 mg тафазитамаб. След разтваряне всеки ml разтвор съдържа 40 mg тафазитамаб.
- Другите съставки са натриев цитрат дихидрат, лимонена киселина монохидрат, трехалоза дихидрат, полисорбат 20 (вижте точка 2 „MINJUVI съдържа натрий“).

### **Как изглежда MINJUVI и какво съдържа опаковката**

MINJUVI е прах за концентрат за инфузионен разтвор Това е бял до леко жълтеникав лиофилизиран прах в прозрачен стъклен флакон с гумена запушалка, алуминиева обкатка и пластмасово отчупващо се капаче.

Всяка картонена опаковка съдържа 1 флакон.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Нидерландия

### **Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ГГГГ.**

Това лекарство е разрешено за употреба по т.нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

### **Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

---

### **Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:**

MINJUVI се доставя в стерилни флакони за еднократна употреба без консерванти.

MINJUVI трябва да се разтвори и разрежи преди интравенозна инфузия.

Използвайте подходяща асептична техника за разтваряне и разреждане.

### **Инструкции за разтваряне**

- Определете дозата тафазитамаб въз основа на теглото на пациента чрез умножаване на 12 mg по теглото на пациента (kg). След това изчислете броя необходими флакони тафазитамаб (всеки флакон съдържа 200 mg тафазитамаб).
- С помощта на стерилна спринцовка внимателно добавете 5,0 ml стерилна вода за инжекции във всеки флакон MINJUVI. Насочете струята към стената на флакона, а не директно към лиофилизирания прах.
- Внимателно завъртете реконституирания(те) флакон(и), за да подпомогнете разтварянето на лиофилизирания прах. Недейте да разклащате или завъртате енергично. Не изтегляйте съдържанието, докато всички твърди частици не се разтворят напълно. Лيوфилизираният прах трябва да се разтвори в рамките на 5 минути.

- Реконституираният разтвор трябва да изглежда безцветен до леко жълтеникав. Преди да продължите се уверете, че няма видими частици или промяна в цвета, като го огледате визуално. Ако разтворът е мътен, с променен цвят или съдържа видими частици, изхвърлете флакона(ите).

### **Инструкции за разреждане**

- Трябва да се използва инфузионен сак, съдържащ 250 ml на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.
- Изчислете общия обем на необходимия разтвор за 40 mg/ml разтворен тафазитамаб. Изтеглете от инфузионния сак същия обем и го изхвърлете.
- Изтеглете общия изчислен обем (ml) на реконституирания разтвор тафазитамаб от флакона(ите) и бавно прибавете към инфузионния сак с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Изхвърлете всяка неизползвана част от тафазитамаб, останала във флакона.
- Крайната концентрация на разредения разтвор трябва да бъде между 2 mg/ml и 8 mg/ml тафазитамаб.
- Внимателно разбъркайте съдържанието на интравенозния сак, като бавно обръщате сака. Не разклащайте.

### **Начин на приложение**

- За първата инфузия от цикъл 1 скоростта на интравенозната инфузия трябва да бъде 70 ml/h през първите 30 минути. След това скоростта трябва да се увеличи, за да завършите първата инфузия в рамките на 2,5 часа.
- Всички следващи инфузии трябва да се прилагат в рамките на 1,5- до 2-часов период.
- Не прилагайте едновременно други лекарства през същата инфузионна система.
- MINJUVI не трябва да се прилага като интравенозна инжекция или болус.

### **Реконституиран разтвор (преди разреждане)**

Химичната и физичната стабилност при употреба е доказана за до 24 часа при 2–25 °C.

От микробиологична гледна точка, освен ако методът на реконституиране не изключва риска от микробно замърсяване, реконституираният разтвор трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, сроковете и условията на съхранение при употреба са отговорност на потребителя.

### **Разреден разтвор (за инфузия)**

Химичната и физичната стабилност при употреба е доказана за максимум 36 часа при 2–8 °C, последвана от до 24 часа при температура до 25 °C.

От микробиологична гледна точка разреденият разтвор трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията за съхранение преди използването са отговорност на този, който използва лекарството и нормално не трябва да надвишават 24 часа при 2–8 °C, освен ако разреждането не става при контролирани и валидирани асептични условия.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.