

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MINJUVI 200 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička prášku obsahuje tafasitamabum 200 mg.

Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku tafasitamabum 40 mg.

Tafasitamab je CD19 specifická humanizovaná monoklonální protilátka podtřídy imunoglobulinu G (IgG) produkovaná buňkami savců (ovariální buňky čínského křečírka) rekombinantní DNA technologií.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička MINJUVI obsahuje 7,4 mg sodíku. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).
Bílý až lehce nažloutlý lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek MINJUVI je indikován v kombinaci s lenalidomidem následovaném monoterapií MINJUVI k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), kteří nejsou způsobilí pro autologní transplantaci kmenových buněk (autologous stem cell transplant, ASCT).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek MINJUVI musí podávat zdravotnický pracovník se zkušenostmi s léčbou onkologických pacientů.

Doporučená premedikace

Třicet minut až 2 hodiny před infuzí tafasitamabu má být podána premedikace ke snížení rizika reakcí souvisejících s infuzí. U pacientů, u kterých se během prvních 3 infuzí nevyskytly reakce související s infuzí, je premedikace pro následující infuze nepovinná.

Premedikace může zahrnovat antipyretika (např. paracetamol), blokátory H1 receptoru histaminu (např. difenhydramin), blokátory H2 receptoru histaminu (např. cimetidin) nebo glukokortikosteroidy (např. methylprednisolon).

Léčba reakcí souvisejících s infuzí

Pokud se objeví reakce související s infuzí (stupeň 2 a vyšší), je třeba infuzi přerušit. Dále je třeba zahájit vhodnou léčbu příznaků. Po odeznění nebo snížení známek a příznaků na stupeň 1 lze v infuzi MINJUVI pokračovat sníženou rychlostí infuze (viz tabulka 1).

Pokud se u pacienta vyskytla reakce související s infuzí stupně 1 až 3, má být před následnými infuzemi tafasitamabu podána premedikace.

Dávkování

Doporučená dávka MINJUVI je 12 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná intravenózní infuzí podle následujícího schématu:

- 1. cyklus: infuze 1., 4., 8., 15. a 22. den cyklu.
- 2. a 3. cyklus: infuze 1., 8., 15. a 22. den každého cyklu.
- 4. cyklus až do progresu onemocnění: infuze 1. a 15. den každého cyklu.

Každý cyklus trvá 28 dnů.

Kromě toho pacienti mají sami užívat tobolky lenalidomidu v doporučené počáteční dávce 25 mg denně 1. až 21. den každého cyklu. Počáteční dávku a následné dávkování lze upravit podle souhrnu údajů o přípravku (SmPC) pro lenalidomid.

MINJUVI v kombinaci s lenalidomidem se podává až dvanáct cyklů.

Léčba lenalidomidem se má ukončit po maximálně dvanácti cyklech kombinované léčby. Pacienti mají pokračovat v přijímání infuzí přípravku MINJUVI v monoterapii 1. a 15. den každého 28denního cyklu, dokud nedojde k progresi onemocnění nebo nepřijatelné toxicitě.

Úpravy dávky

Tabulka 1 uvádí úpravy dávky v případě nežádoucích účinků. Úpravy dávky týkající se lenalidomidu naleznete také v SmPC pro lenalidomid.

Tabulka 1: Úpravy dávky v případě nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek	Závažnost	Úprava dávky
Reakce související s infuzí	Stupeň 2 (středně těžká reakce)	<ul style="list-style-type: none">• Infuzi přípravku MINJUVI okamžitě přerušte a ošetřete známky a příznaky.• Jakmile se známky a příznaky odstraní nebo sníží na stupeň 1, pokračujte v infuzi MINJUVI pomaleji, maximálně 50 % rychlostí infuze, při které se reakce vyskytla. Pokud se u pacienta nevyskytne další reakce do 1 hodiny a základní životní funkce budou stabilní, může se rychlost infuze zvyšovat každých 30 minut, podle tolerance pacienta, až na rychlost, při které se reakce vyskytla.
	Stupeň 3 (těžká reakce)	<ul style="list-style-type: none">• Infuzi přípravku MINJUVI okamžitě přerušte a ošetřete známky a příznaky.• Jakmile se známky a příznaky odstraní nebo sníží na stupeň 1, pokračujte v infuzi MINJUVI pomaleji, maximálně 25 % rychlostí infuze, při které se reakce vyskytla. Pokud se u pacienta nevyskytne další reakce do 1 hodiny a základní životní funkce budou stabilní, může se rychlost infuze zvyšovat každých 30 minut, podle tolerance pacienta, nanejvýše až na 50 % rychlosti, při které se reakce vyskytla.• Pokud se reakce po opětovném nasazení vrátí, okamžitě infuzi zastavte.

Nežádoucí účinek	Závažnost	Úprava dávky
	Stupeň 4 (život ohrožující reakce)	<ul style="list-style-type: none"> • Infuzi okamžitě ukončete a MINJUVI trvale vysadíte.
Myelosuprese	Počet trombocytů nižší než 50 000/μl	<ul style="list-style-type: none"> • Vysadíte MINJUVI a lenalidomid a každý týden sledujete kompletní krevní obraz, dokud počet trombocytů nedosáhne 50 000/μl nebo více. • Pokud se trombocyty vrátí na $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, obnovte podávání MINJUVI ve stejné dávce a lenalidomidu ve snížené dávce. Úpravy dávkování naleznete také v SmPC pro lenalidomid.
	Počet neutrofilů nižší než 1 000/μl po dobu nejméně 7 dnů nebo Počet neutrofilů nižší než 1 000/μl se zvýšením tělesné teploty na 38 °C nebo výše nebo Počet neutrofilů nižší než 500/μl	<ul style="list-style-type: none"> • Vysadíte MINJUVI a lenalidomid a každý týden sledujete kompletní krevní obraz, dokud počet neutrofilů nedosáhne hodnoty 1 000/μl nebo vyšší. • Pokud se neutrofilů vrátí na koncentraci $\geq 1\ 000/\mu\text{l}$, obnovte podávání MINJUVI ve stejné dávce a lenalidomidu ve snížené dávce. Úpravy dávkování naleznete také v SmPC pro lenalidomid.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost MINJUVI u dětí do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let) není nutná úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). Nejsou k dispozici žádné údaje o doporučeném dávkování u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin pro doporučení dávkování.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). Nejsou k dispozici žádné údaje o doporučeném dávkování u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater pro doporučení dávkování.

Způsob podání

MINJUVI je určen k intravenóznímu podání po rekonstituci a naředění.

- Pro první infuzi 1. cyklu má být rychlost intravenózní infuze 70 ml/h po dobu prvních 30 minut. Poté je nutné zvýšit rychlost infuze, aby se první infuze dokončila během 2,5 hodiny.
- Všechny následné infuze mají být podány během 1,5 až 2 hodin.
- V případě nežádoucích účinků zvažte doporučené úpravy dávky uvedené v tabulce 1.
- MINJUVI se nesmí podávat současně s jinými léčivými přípravky stejnou infuzní linkou.

- MINJUVI se nesmí podávat technikou i.v. push ani formou intravenózního bolusu.

Návod k rekonstituci a ředění tohoto léčivého přípravku před podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Reakce související s infuzí

Mohou se vyskytnout reakce související s infuzí, které jsou hlášeny častěji během první infuze (viz bod 4.8). Pacienti mají být během celé infuze pečlivě sledováni. Pacienti mají být poučeni, aby kontaktovali lékaře, pokud se u nich během 24 hodin po infuzi objeví známky a příznaky reakcí souvisejících s infuzí, včetně horečky, zimnice, vyrážky nebo dýchacích potíží. Před zahájením infuze tafasitamabu má být pacientům podána premedikace. Podle závažnosti reakce související s infuzí je třeba infuzi tafasitamabu přerušit nebo zcela ukončit a zahájit odpovídající léčbu (viz bod 4.2).

Myelosuprese

Léčba tafasitamabem může způsobit závažnou a/nebo těžkou myelosupresi, včetně neutropenie, trombocytopenie a anémie (viz bod 4.8). Po celou dobu léčby a před podáním každého léčebného cyklu má být sledován kompletní krevní obraz. V případě závažnosti nežádoucí reakce musí být infuze tafasitamabu zastavena (viz tabulka 1). Úpravy dávkování naleznete také v SmPC pro lenalidomid.

Neutropenie

Během léčby tafasitamabem byla hlášena neutropenie včetně febrilní neutropenie. Je třeba zvážit podávání faktorů stimulujících kolonie granulocytů (G-CSF), zejména u pacientů s neutropenií stupně 3 nebo 4. Je třeba předpokládat, vyhodnocovat a léčit jakékoli příznaky nebo známky rozvíjející se infekce.

Trombocytopenie

Během léčby tafasitamabem byla hlášena trombocytopenie. Je třeba zvážit vysazení souběžně podávaných léčivých přípravků, které mohou zvyšovat riziko krvácení (např. inhibitory trombocytů, antikoagulantia). Pacienti mají být poučeni, aby okamžitě hlásili známky nebo příznaky tvorby podlitin nebo krvácení.

Infekce

Během léčby tafasitamabem se u pacientů vyskytly fatální a závažné infekce, včetně oportunních infekcí. Tafasitamab má být podáván pacientům s aktivní infekcí pouze v případě, že je infekce řádně léčena a dobře kontrolována. U pacientů s anamnézou opakovaných nebo chronických infekcí může být zvýšené riziko infekce, a proto mají být náležitě sledováni.

Pacienti mají být poučeni, aby kontaktovali zdravotnické pracovníky, pokud se u nich objeví horečka nebo jiný důkaz možné infekce, jako je zimnice, kašel nebo bolest při močení.

Syndrom nádorového rozpadu

U pacientů s vysokou nádorovou zátěží a rychle proliferujícím nádorem může být zvýšené riziko syndromu nádorového rozpadu. U pacientů s DLBCL byl během léčby tafasitamabem pozorován syndrom nádorového rozpadu. Před léčbou tafasitamabem je třeba přijmout vhodná opatření/profylaxi v souladu s místními předpisy. Pacienti mají být během léčby tafasitamabem pečlivě monitorováni s ohledem na syndrom nádorového rozpadu.

Imunizace

Bezpečnost imunizace živými vakcínami po terapii tafasitamabem nebyla zkoumána a očkování živými vakcínami se souběžně s léčbou tafasitamabem nedoporučuje.

Pomocná látka

Tento léčivý přípravek obsahuje 37,0 mg sodíku v 5 lahvičkách (dávka pro pacienta s tělesnou hmotností 83 kg), což odpovídá 1,85 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Léčba tafasitamabem v kombinaci s lenalidomidem nemá být zahájena u pacientek, u nichž nebylo vyloučeno těhotenství. Viz také SmPC pro lenalidomid.

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u žen

Ženy ve fertilním věku musí být poučeny, aby během léčby tafasitamabem a ještě nejméně 3 měsíce po podání poslední dávky přípravku používaly účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Studie reprodukční a vývojové toxicity tafasitamabu nebyly provedeny.

Údaje o podávání tafasitamabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Je však známo, že IgG prochází placentou a tafasitamab může na základě svých farmakologických vlastností způsobit depleci fetálních B-buněk (viz bod 5.1). V případě expozice během těhotenství mají být novorozenci sledováni s ohledem na depleci B-buněk a očkování živými virovými vakcínami se má odložit, dokud se počet B-buněk u dítěte neobnoví (viz bod 4.4).

Podávání tafasitamabu se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Lenalidomid může způsobit embryofetální poškození a je kontraindikován pro použití v těhotenství a u žen ve fertilním věku, pokud nejsou splněny všechny podmínky programu prevence těhotenství pro lenalidomid.

Kojení

Není známo, zda se tafasitamab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je však známo, že se do mateřského mléka vylučuje IgG matky. Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání tafasitamabu kojícím ženám a riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Ženy musí být poučeny, aby nekojily během podávání tafasitamabu a nejméně 3 měsíce po podání poslední dávky.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné specifické studie ke zhodnocení potenciálních účinků tafasitamabu na fertilitu. Ve studii toxicity po opakovaném podávání u zvířat nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na samčí a samičí reprodukční orgány (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

MINJUVI nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně u pacientů užívajících tafasitamab byla hlášena únava, což je nutné vzít v úvahu při řízení nebo obsluhování strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou: infekce (73 %), neutropenie (51 %), astenie (38 %), anémie (36 %), průjem (36 %), trombocytopenie (31 %), kašel (26 %), periferní edém (24 %), horečka (24 %), snížená chuť k jídlu (22 %).

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly infekce (26 %) včetně pneumonie (7 %) a febrilní neutropenie (6 %).

Trvalé vysazení tafasitamabu z důvodu nežádoucích účinků se vyskytlo u 15 % pacientů.

Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k trvalému vysazení tafasitamabu byly infekce a infestace (5 %), poruchy nervového systému (2,5 %) a respirační, hrudní a mediastinální poruchy (2,5 %).

Frekvence úpravy dávky nebo přerušování léčby v důsledku nežádoucích účinků byla 65 %.

Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k přerušování léčby tafasitamabem byly poruchy krve a lymfatického systému (41 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA a frekvence. Frekvence nežádoucích účinků je založena na pilotní studii fáze 2 MOR208C203 (L-MIND) s 81 pacienty. Pacienti byli vystaveni tafasitamabu po střední dobu trvání 7,7 měsíce. Frekvence nežádoucích účinků z klinických studií je založena na četnosti nežádoucích účinků ze všech příčin, kde část nežádoucích účinků může mít jiné příčiny než léčivý přípravek, jako je onemocnění, jiné léky nebo nesouvisející příčiny.

Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky u pacientů s relabujícím nebo refrakterním DLBCL, kteří dostávali tafasitamab v klinické studii MOR208C203 (L-MIND)

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Velmi časté	Bakteriální, virové a mykotické infekce ⁺ , včetně oportunních infekcí s fatálními následky (např. bronchopulmonální aspergilóza, bronchitida, pneumonie a infekce močových cest)
	Časté	Sepse (včetně neutropenické sepse)
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Časté	Bazaliom
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Febrilní neutropenie ⁺ , neutropenie ⁺ , trombocytopenie ⁺ , anemie, leukopenie ⁺
	Časté	Lymfopenie
Poruchy imunitního systému	Časté	Hypogamaglobulinemie
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Hypokalemie, snížená chuť k jídlu
	Časté	Hypokalcemie, hypomagnezemie
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy, parestezie, dysgeuzie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Dyspnoe, kašel
	Časté	Exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci, nazální kongesce
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem, zácpa, zvracení, nauzea, bolest břicha
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Hyperbilirubinemie, zvýšení transamináz (včetně ALT a/nebo AST), zvýšení gama-glutamyltransferázy

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Vyrážka (zahrnuje různé typy vyrážky, např. vyrážku, makulopapulózní vyrážku, svědivou vyrážku, erytematózní vyrážku)
	Časté	Pruritus, alopecie, erytém, hyperhidróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Bolest zad, svalové křeče
	Časté	Artralgie, bolest končetin, muskuloskeletální bolest
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Zvýšení kreatininu v krvi
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Astenie (včetně malátnosti), únava, periferní otoky, pyrexie
	Časté	Zánět sliznic
Vyšetření	Časté	Pokles tělesné hmotnosti, zvýšení C-reaktivního proteinu
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Reakce související s infuzí

+ Další informace o tomto nežádoucím účinku jsou uvedeny v textu níže.

Ve srovnání s výskytem při kombinované terapii s lenalidomidem se snížil výskyt nehematologických nežádoucích účinků při monoterapii tafasitamabem nejméně o 10 % pro sníženou chuť k jídlu, astenii, hypokalemii, zácpu, nauzeu, svalové spazmy, dušnost a zvýšení C-reaktivního proteinu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Myelosuprese

Léčba tafasitamabem může způsobit závažnou nebo těžkou myelosupresi, včetně neutropenie, trombocytopenie a anémie (viz body 4.2 a 4.4).

Ve studii L-MIND se myelosuprese (tj. neutropenie, febrilní neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, lymfopenie nebo anémie) vyskytla u 65,4 % pacientů léčených tafasitamabem.

Myelosuprese byla zvládnuta snížením nebo přerušením užívání lenalidomidu, přerušením podávání tafasitamabu anebo podáním G-CSF (viz body 4.2 a 4.4). Myelosuprese vedla k přerušení podávání tafasitamabu u 41 % pacientů a k vysazení tafasitamabu u 1,2 %.

Neutropenie / febrilní neutropenie

Incidence neutropenie byla 51 %. Incidence neutropenie stupně 3 nebo 4 byla 49 % a febrilní neutropenie stupně 3 nebo 4 byla 12 %. Střední doba trvání jakéhokoli nežádoucího účinku typu neutropenie byla 8 dnů (rozmezí 1–222 dny); střední doba trvání doby do začátku prvního výskytu neutropenie byla 49 dnů (rozmezí 1–994 dny).

Trombocytopenie

Incidence trombocytopenie byla 31 %. Incidence trombocytopenie stupně 3 nebo 4 byla 17 %. Střední doba trvání jakéhokoli nežádoucího účinku typu trombocytopenie byla 11 dnů (rozmezí 1–470 dnů); střední doba do nástupu trombocytopenie byla 71 dnů (rozmezí 1–358 dnů).

Anémie

Incidence anémie byla 36 %. Incidence anémie stupně 3 nebo 4 byla 7 %. Střední doba trvání nežádoucího účinku typu anémie byla 15 dnů (rozmezí 1–535 dnů); střední doba do nástupu výskytu anémie byla 49 dnů (rozmezí 1–1129 dnů).

Když byli pacienti ve studii L-MIND převedeni z tafasitamabu a lenalidomidu ve fázi kombinované léčby na samotný tafasitamab v prodloužené fázi monoterapie, incidence hematologických příhod klesla minimálně o 20 % v případě neutropenie, trombocytopenie a anemie. Pro monoterapii tafasitamabem nebyly hlášeny žádné případy febrilní neutropenie (viz body 4.2 a 4.4).

Infekce

Ve studii L-MIND se infekce objevily u 73 % pacientů. Incidence infekcí stupně 3 nebo 4 byla 28 %. Nejčastěji hlášenými infekcemi stupně 3 nebo vyššího byly pneumonie (7 %), infekce dýchacích cest

(4,9 %), infekce močových cest (4,9 %) a sepsy (4,9 %). Infekce byla fatální u < 1 % pacientů (pneumonie) během 30 dnů od poslední dávky léčby. Střední doba do prvního nástupu infekce stupně 3 nebo 4 byla 62,5 dne (4–1014 dnů). Střední doba trvání jakékoliv infekce byla 11 dnů (1–392 dny). Doporučení pro léčbu infekcí jsou uvedena v bodě 4.4. Infekce vedla k přerušení podávání tafasitamabu u 27 % pacientů a vysazení tafasitamabu u 4,9 %.

Reakce související s infuzí

Ve studii L-MIND se reakce související s infuzí vyskytly u 6 % pacientů. Všechny reakce související s infuzí byly stupně 1 a odezněly v den výskytu. Osmdesát procent těchto reakcí se vyskytlo během 1. nebo 2. cyklu. Příznaky zahrnovaly zimnici, návaly horka, dyspnoe a hypertenzi (viz body 4.2 a 4.4).

Imunogenita

U 245 pacientů léčených tafasitamabem nebyly pozorovány žádné protilátky proti tafasitamabu, které by se objevily během léčby nebo které byly léčbou potencovány. Již existující protilátky proti tafasitamabu byly zjištěny u 17/245 pacientů (6,9 %) bez vlivu na farmakokinetiku, účinnost nebo bezpečnost tafasitamabu.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Z 81 pacientů léčených ve studii L-MIND bylo 56 (69 %) pacientů ve věku > 65 let. Pacienti ve věku > 65 let měli numericky vyšší incidenci závažných nežádoucích účinků vzniklých během léčby (55 %) ve srovnání s pacienty ≤ 65 let (44 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování mají být pacienti pečlivě sledováni, zda se u nich nevyskytují známky nebo příznaky nežádoucích účinků, a musí jim být poskytnuta vhodná podpůrná péče.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, monoklonální protilátka, ATC kód: L01FX12.

Mechanismus účinku

Tafasitamab je Fc posílená monoklonální protilátka, která se zaměřuje na antigen CD19 exprimovaný na povrchu nezralých B-lymfocytů a zralých B-lymfocytů.

Po navázání na CD19 zprostředkovává tafasitamab lýzu B-buněk prostřednictvím:

- zapojení imunitních efektorových buněk, jako jsou přirození zabijáci (natural killer cells), T $\gamma\delta$ buňky a fagocyty
- přímé indukce buněčné smrti (apoptózy)

Modifikace Fc vede ke zvýšené buněčné cytotoxicitě v závislosti na protilátce a buněčné fagocytóze v závislosti na protilátce.

Farmakodynamické účinky

U pacientů s relabujícím nebo refrakterním DLBCL vedlo podávání tafasitamabu ke snížení počtu B-buněk v periferní krvi. Snížení v porovnání s výchozím počtem B-buněk dosáhlo po osmi dnech léčby ve studii L-MIND 97 %. Maximální redukce B-buněk o přibližně 100 % (střední doba) se dosáhlo během 16 týdnů léčby.

Přestože je deplece B-buněk v periferní krvi měřitelným farmakodynamickým účinkem, nekoreluje přímo s deplecí B-buněk v solidních orgánech nebo u maligních depozit.

Klinická účinnost

Ve studii L-MIND, otevřené multicentrické studii s jedním léčebným ramenem, se studovala kombinace tafasitamabu s lenalidomidem následovaná monoterapií tafasitamabem. Této studii se zúčastnili dospělí pacienti s relabujícím nebo refrakterním DLBCL po 1 až 3 předchozích systémových terapiích DLBCL, kteří v době studie nebyli kandidáty na vysokodávkovou chemoterapii následovanou ASCT nebo kteří odmítli ASCT. Jedna z předchozích systémových terapií musela zahrnovat cílenou léčbu CD20. Do studie nesměli být zařazeni pacienti s těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin v séru > 3 mg/dl) a pacienti se zhoršením funkce ledvin (CrCl < 60 ml/min.), stejně jako pacienti s anamnézou nebo prokázanými klinicky významnými kardiovaskulárními, CNS anebo jinými systémovými onemocněními. Při vstupu do studie byli také vyloučeni pacienti se známou genetickou anamnézou DLBCL s „double/triple-hitem“.

V prvních třech cyklech pacienti dostávali 12 mg/kg tafasitamabu infuzí 1., 8., 15. a 22. den každého 28denního cyklu a nasycovací dávku 4. den 1. cyklu. Poté byl tafasitamab podáván 1. a 15. den každého cyklu až do progresu onemocnění. Třicet až 120 minut před prvními třemi infuzemi tafasitamabu byla podána premedikace zahrnující antipyretika, blokátory histaminových H1 a H2 receptorů a glukokortikosteroidy.

Pacienti si sami podávali 25 mg lenalidomidu denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu, po dobu až 12 cyklů.

Do studie L-MIND byl zařazeno celkem 81 pacientů. Střední věk byl 72 let (rozmezí 41 až 86 let), 89 % pacientů byli běloši a 54 % byli muži. Z 81 pacientů mělo 74 (91,4 %) skóre výkonnosti podle ECOG 0 nebo 1 a 7 (8,6 %) mělo skóre ECOG 2. Střední počet předchozích terapií byl dvě (rozmezí: 1 až 4), přičemž 40 pacientů (49,4 %) podstoupilo jednu předchozí léčbu a 35 pacient (43,2 %) podstoupil 2 předchozí linie léčby. Pět pacientů (6,2 %) mělo 3 předchozí linie léčby a 1 (1,2 %) měl 4 předchozí linie léčby. Všichni pacienti podstoupili předchozí léčbu obsahující CD20. Osm pacientů mělo diagnózu DLBCL transformovaného z lymfomu nízkého stupně. Patnáct pacientů (18,5 %) mělo primární refrakterní onemocnění, 36 (44,4 %) byli refrakterní k poslední předchozí léčbě a 34 (42,0 %) bylo refrakterních k rituximabu. Devět pacientů (11,1 %) dostalo předcházející ASCT. Primární důvody pro to, aby pacient nebyl kandidátem na podání ASCT, zahrnovaly věk (45,7 %), refrakternost na záchrannou chemoterapii (23,5 %), komorbidity (13,6 %) a odmítnutí vysokodávkové chemoterapie/ASCT (16,0 %).

Jeden pacient dostal tafasitamab, ale ne lenalidomid. Zbývajících 80 pacientů dostalo alespoň jednu dávku tafasitamabu a lenalidomidu. Všichni pacienti zařazení do studie L-MIND měli stanovenou diagnózu DLBCL na základě místní patologie. Při centrálním patologickém přezkoumání však nemohlo být u 10 pacientů klasifikováno DLBCL.

Střední doba trvání expozice léčbě byla 9,2 měsíce (rozmezí: 0,23, 54,67 měsíce). Třicet dva (39,5 %) pacientů dokončilo 12 cyklů tafasitamabu. Třicet (37,0 %) pacientů dokončilo 12 cyklů lenalidomidu.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl nejlepší výskyt objektivní odpovědi (objective response rate, ORR), definovaný jako podíl pacientů s úplnou a částečnou odpovědí na léčbu na základě posouzení nezávislou hodnotící komisí (independent review committee, IRC). Další cílové parametry účinnosti zahrnovaly trvání odpovědi (duration of response, DoR), přežití bez progresu (progression-free survival, PFS) a celkové přežití (overall survival, OS). Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 3.

Tabulka 3: Výsledky účinnosti u pacientů s relabujícím nebo refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem ve studii MOR208C203 (L-MIND)

Parametr účinnosti	Tafasitamab + lenalidomid (n = 81 [ITT]*)	
	Uzávěrka 30. listopadu 2019 (24měsíční analýza)	Uzávěrka 30. října 2020 (35měsíční analýza)
Primární cílový parametr		
Nejlepší míra objektivní odpovědi (dle IRC)		
Celkový podíl pacientů s odpovědí na léčbu, n (%) (95 % CI)	46 (56,8) [45,3; 67,8]	46 (56,8) [45,3; 67,8]
Kompletní odpověď, n (%) (95 % CI)	32 (39,5) [28,8; 51,0]	32 (39,5) [28,8; 51,0]
Částečná odpověď, n (%) (95 % CI)	14 (17,3) [9,8; 27,3]	14 (17,3) [9,8; 27,3]
Sekundární cílové parametry		
Celková doba trvání odpovědi (úplná + částečná odpověď)^a		
Střední doba (měsíce) (95 % CI)	34,6 [26,1; NR]	43,9 [26,1; NR]

ITT = léčebný záměr; NR: nedosaženo

*Jeden pacient dostával pouze tafasitamab

CI: binomický přesný interval spolehlivosti vypočítaný Clopper Pearsonovou metodou

^a Kaplanovy-Meierovy odhady

Celkové přežití (OS) bylo ve studii sekundárním cílovým parametrem. Po střední době sledování 42,7 měsíce (95 % CI: 38,0; 47,2) byla střední doba OS 31,6 měsíce (95 % CI: 18,3; nedosaženo).

Mezi osmi pacienty, kteří měli DLBCL transformovaný z předchozího indolentního lymfomu, mělo sedm pacientů objektivní odpověď (tři pacienti CR, čtyři pacienti PR) a jeden pacient měl stabilní onemocnění jako nejlepší odpověď na léčbu tafasitamabem + lenalidomidem.

Starší pacienti

V souboru ITT bylo 36 z 81 pacientů ≤ 70 let a 45 z 81 pacientů bylo > 70 let. U pacientů ve věku ≤ 70 let nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v účinnosti oproti pacientům ve věku > 70 let.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem MINJUVI u všech podskupin pediatrické populace s difuzním velkobuněčným B-lymfomem (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce, distribuce, biotransformace a eliminace byly dokumentovány na základě populační farmakokinetické analýzy.

Absorpce

Na základě analýzy tafasitamabu v kombinaci s lenalidomidem byly průměrné minimální koncentrace tafasitamabu v séru (± směrodatná odchylka) 179 ± 53 µg/ml během intravenózního podávání 12 mg/kg jednou týdně (plus dodatečná dávka 4. den 1. cyklu). Při podávání každých 14 dnů od 4. cyklu dále byly průměrné minimální koncentrace v séru 153 ± 68 µg/ml. Celkové maximální koncentrace tafasitamabu v séru byly 483 ± 109 µg/ml.

Distribuce

Celkový distribuční objem tafasitamabu byl 9,3 l.

Biotransformace

Přesná metabolická dráha tafasitamabu nebyla charakterizována. Tafasitamab je humánní monoklonální IgG protilátka a očekává se, že se rozloží na malé peptidy a aminokyseliny katabolickými cestami stejným způsobem jako endogenní IgG.

Eliminace

Clearance tafasitamabu byla 0,41 l/den a terminální eliminační poločas byl 16,9 dne. Dlouhodobými pozorováními se zjišťovalo, že clearance tafasitamabu se po dvou letech snížila na 0,19 l/den.

Zvláštní populace

Věk, tělesná hmotnost, pohlaví, velikost nádoru, typ onemocnění, počet B-buněk nebo absolutní počet lymfocytů, protilátky proti léčivu, hladiny laktátdehydrogenázy a sérové hladiny albuminu neměly žádný relevantní vliv na farmakokinetiku tafasitamabu. Vliv rasy a etnika na farmakokinetiku tafasitamabu není znám.

Porucha funkce ledvin

Účinek poruchy funkce ledvin nebyl formálně testován ve specializovaných klinických studiích; nicméně nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice tafasitamabu u lehké až středně těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu (CrCl) ≥ 30 a < 90 ml/min odhadnutá z Cockcroftova-Gaultova vzorce). Účinek těžké poruchy funkce ledvin a terminálního stadia onemocnění ledvin (CrCl < 30 ml/min) není znám.

Porucha funkce jater

Účinek poruchy funkce jater nebyl formálně testován ve specializovaných klinických hodnoceních; nicméně nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice tafasitamabu u lehké poruchy funkce jater (celkový bilirubin \leq horní hranice normálu (ULN) a aspartátaminotransferáza (AST) $>$ ULN nebo celkový bilirubin 1 až 1,5násobek ULN a jakákoli AST). Účinek středně těžké až těžké poruchy funkce jater (celkový bilirubin $>$ 1,5násobek ULN a jakákoli AST) není znám.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Toxikologické studie s opakovanou dávkou

Tafasitamab se ukázal jako vysoce specifický pro antigen CD19 na B-buňkách. Studie toxicity po intravenózním podání makakům jávským neprokázaly jiný účinek než očekávanou farmakologickou depleci B-buněk v periferní krvi a v lymfoidních tkáních. Tyto změny po ukončení léčby odezněly.

Mutagenita/kancerogenita

Vzhledem k tomu, že tafasitamab je monoklonální protilátka, nebyly provedeny studie genotoxicity a kancerogenity, protože tyto testy nejsou relevantní pro tuto molekulu v navrhované indikaci.

Reprodukční toxicita

Studie reprodukční a vývojové toxicity a také specifické studie hodnotící účinky tafasitamabu na fertilitu nebyly provedeny. Ve 13týdenní studii toxicity po opakovaném podávání makakům jávským však nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na reprodukční orgány u samců a samic a žádné účinky na délku menstruačního cyklu u samic.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát natrium-citrátu
Monohydrát kyseliny citronové
Dihydrát trehalosy
Polysorbát 20

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

U standardních infuzních materiálů nebyly pozorovány žádné inkompatibility.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

4 roky

Rekonstituovaný roztok (před naředěním)

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu až 24 hodin při teplotě 2–25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok použit okamžitě, pokud metoda rekonstituce nebrání riziku mikrobiální kontaminace. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. Chraňte před mrazem a neprotřepávejte.

Naředěný roztok (pro infuzi)

Chemická a fyzikální stabilita po naředění byla prokázána na dobu maximálně 36 hodin při teplotě 2–8 °C a následně až 24 hodin při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2–8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Chraňte před mrazem a neprotřepávejte.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z čirého skla třídy I s butylovou pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a plastovým odtrhovacím víčkem obsahujícím 200 mg tafasitamabu. Balení obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku pro zacházení s ním

MINJUVI se dodává ve sterilních jednorázových injekčních lahvičkách neobsahujících konzervační látky.

Před intravenózní infuzí musí být MINJUVI rekonstituován a naředěn.

K rekonstituci a ředění používejte vhodnou aseptickou techniku.

Pokyny k rekonstituci

- Stanovte dávku tafasitamabu tak že tělesnou hmotnost pacienta (kg) vynásobíte 12 mg. Poté vypočítejte počet potřebných injekčních lahviček tafasitamabu (lahvička obsahuje 200 mg tafasitamabu) (viz bod 4.2).
- Sterilní injekční stříkačkou opatrně přidejte 5,0 ml sterilní vody pro injekci do každé injekční lahvičky přípravku MINJUVI. Nasměrujte proud směrem ke stěnám lahvičky a ne přímo na lyofilizovaný prášek.
- Rekonstituovanou injekční lahvičkou (lahvičkami) jemně zamíchejte krouživým pohybem, aby se usnadnilo rozpuštění lyofilizovaného prášku. Netřepejte ani nemíchejte prudce. Nevyjímejte obsah, dokud se všechny pevné látky zcela nerozpustí. Lyofilizovaný prášek se má rozpustit během 5 minut.
- Rekonstituovaný roztok má být bezbarvý až nažloutlý. Než budete pokračovat, zkontrolujte vizuálně, zda se v lahvičce nenacházejí žádné částice nebo zda nedošlo ke změně barvy. Pokud je roztok zakalený, zbarvený nebo obsahuje viditelné částice, injekční lahvičku (lahvičky) zlikvidujte.

Pokyny k ředění

- Je třeba použít infuzní vak obsahující 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).
- Vypočítejte potřebný celkový objem rekonstituovaného roztoku tafasitamabu o koncentraci 40 mg/ml. Z infuzního vaku odeberte tento objem a zlikvidujte ho.
- Z injekční lahvičky (lahviček) odeberte celkový vypočtený objem (ml) rekonstituovaného roztoku tafasitamabu a pomalu ho přidávejte do infuzního vaku s chloridem sodným o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %). Zlikvidujte veškerou nepoužitou část tafasitamabu, která zůstane v injekční lahvičce.
- Finální koncentrace zředěného roztoku má být v rozmezí 2 mg/ml až 8 mg/ml tafasitamabu.
- Jemně promíchejte intravenózní vak jeho pomalým převrácením. Neprotřepávejte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1570/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. srpna 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ
LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK
A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA
PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Birkendorfer Str. 65
88397 Biberach, a.d.R.
Německo

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží
Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Pro potvrzení účinnosti a bezpečnosti tafasitamabu v kombinaci s lenalidomidem u difuzního velkobuněčného B-lymfomu u pacientů, kteří nejsou způsobilí pro ASCT, má MAH provést jednoramennou studii s tafasitamabem v kombinaci s lenalidomidem ve schválené indikaci podle odsouhlaseného protokolu a předložit z ní výsledky.	Prosinec 2026
Pro opakované potvrzení bezpečnostního profilu tafasitamabu v kombinaci s lenalidomidem má žadatel předložit výsledky z multicentrického, randomizovaného, dvojitě zaslepeného, placebem kontrolovaného klinického hodnocení fáze 3 porovnávajícího tafasitamab plus lenalidomid přidaný k režimu R-CHOP oproti režimu R-CHOP u dříve neléčených pacientů se středně vysokým a vysokým rizikem s nově diagnostikovaným difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL).	Prosinec 2025
Pro potvrzení dlouhodobé bezpečnosti tafasitamabu má žadatel předložit výsledky randomizované, multicentrické studie fáze 2/3 hodnotící tafasitamab s bendamustinem oproti rituximabu s bendamustinem u pacientů s relabujícím nebo refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (R-R DLBCL), kteří nejsou způsobilí pro vysokodávkovou chemoterapii (high-dose chemoterapy, HDC) a autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT).	Březen 2025

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

MINJUVI 200 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
tafasitamab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička prášku obsahuje tafasitamabum 200 mg.
Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku tafasitamabum 40 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát natrium-citrátu, monohydrát kyseliny citronové, dihydrát trehalózy a polysorbát 20. Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1570/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

MINJUVI 200 mg prášek pro koncentrát
tafasitamabum
i.v. podání po rekonstituci a naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

MINJUVI 200 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok tafasitamabum

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek MINJUVI a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek MINJUVI používat
3. Jak se přípravek MINJUVI používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek MINJUVI uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek MINJUVI a k čemu se používá

Co je přípravek MINJUVI

Přípravek MINJUVI obsahuje léčivou látku tafasitamab. Jedná se o druh bílkoviny (proteinu) nazývaný monoklonální protilátka určená k usmrcování nádorových buněk. Tento protein působí tak, že se váže na specifický cíl na povrchu určitého druhu bílých krvinek zvaných B-buňky nebo B-lymfocyty. Když tafasitamab přilne k povrchu těchto buněk, buňky umírají.

K čemu se přípravek MINJUVI používá

Přípravek MINJUVI se používá k léčbě dospělých s rakovinou B-lymfocytů, které se říká difuzní velkobuněčný B-lymfom. Používá se, když se rakovina vrátí po předchozí léčbě nebo na ni nereagovala, pokud pacienti nemohou být místo toho léčeni transplantací kmenových buněk.

S jakými dalšími léčivými přípravky se MINJUVI podává

Přípravek MINJUVI se na začátku léčby používá s dalším přípravkem k léčbě nádorových onemocněním zvaným lenalidomid, poté se pak v léčbě pokračuje samostatně podávaným přípravkem MINJUVI.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek MINJUVI používat

Nepoužívejte přípravek MINJUVI

- jestliže jste alergický(á) na tafasitamab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku MINJUVI se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud máte infekci nebo se u Vás v minulosti vyskytovaly opakované infekce.

Během léčby přípravkem MINJUVI můžete pozorovat následující:

- **Reakce související s infuzí**
Reakce související s infuzí se mohou nejčastěji vyskytnout během první infuze. Lékař bude během infuze přípravku MINJUVI sledovat, zda se u Vás neobjeví reakce související s infuzí. Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás během 24 hodin po infuzi objeví reakce, jako je horečka, zimnice, zrudnutí, vyrážka nebo dýchací obtíže.
Lékař Vám před každou infuzí podá léčbu, aby se snížilo riziko reakcí souvisejících s infuzí. Pokud se u Vás neobjeví reakce, lékař může rozhodnout, že tyto léky nebudete při pozdějších infuzích již potřebovat.
- **Snížený počet krvinek**
Léčba přípravkem MINJUVI může výrazně snížit počet některých typů krvinek v těle, například bílých krvinek zvaných neutrofily, krevních destiček a červených krvinek. Okamžitě informujte svého lékaře, pokud dostanete horečku 38 °C nebo vyšší nebo budete mít jakékoli známky podlitin nebo krvácení, protože se může jednat o známky tohoto snížení.
Lékař bude kontrolovat počet krvinek v průběhu léčby a před zahájením každého léčebného cyklu.
- **Infekce**
Během léčby přípravkem MINJUVI a po ní se mohou vyskytnout závažné infekce, včetně infekcí, které mohou vést k úmrtí. Informujte svého lékaře, pokud si všimnete známek infekce, jako je horečka 38 °C nebo vyšší, zimnice, kašel nebo bolest při močení.
- **Syndrom nádorového rozpadu**
U některých osob se mohou vyskytnout neobvyklé hladiny některých látek (například draslíku a kyseliny močové) v krvi vyvolané rychlým rozpadem nádorových buněk během léčby. Tento stav se nazývá syndrom nádorového rozpadu. Informujte svého lékaře, pokud máte příznaky, jako je pocit na zvracení, zvracení, ztráta chuti k jídlu nebo únava, tmavá moč, snížený objem moči nebo bolest v boku nebo v zádech, svalové křeče, necitlivost nebo bušení srdce. Lékař Vám může před každou infuzí podat léčbu, aby snížil riziko syndromu nádorového rozpadu, a provést krevní testy ke kontrole syndromu nádorového rozpadu.

Pokud si všimnete některého z těchto problémů, okamžitě to oznamte svému lékaři.

Děti a dospívající

Přípravek MINJUVI se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím do 18 let, protože nejsou k dispozici žádné informace o použití u této věkové skupiny.

Další léčivé přípravky a přípravek MINJUVI

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Použití živých vakcín během léčby tafasitamabem se nedoporučuje.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

- **Antikoncepce**
Doporučuje se, aby ženy ve věku, kdy mohou otěhotnět, používaly během léčby přípravkem MINJUVI a alespoň 3 měsíce po ukončení léčby účinnou antikoncepci.
- **Těhotenství**
Nepoužívejte přípravek MINJUVI během těhotenství a pokud jste ve věku, kdy můžete otěhotnět a nepoužíváte antikoncepci. Těhotenství musí být před léčbou vyloučeno. Informujte ihned svého lékaře, pokud během léčby přípravkem MINJUVI otěhotníte nebo se domníváte, že byste mohla být těhotná.

Přípravek MINJUVI se podává spolu s lenalidomidem po dobu až 12 cyklů. **Lenalidomid může poškodit nenarozené dítě a nesmí se užívat během těhotenství a u žen ve věku, kdy mohou otěhotnět**, pokud nejsou splněny všechny podmínky programu prevence těhotenství pro lenalidomid. Lékař Vám poskytne další informace a doporučení.

- **Kojení**

Během léčby přípravkem MINJUVI a nejméně 3 měsíce po poslední dávce nekojte. Není známo, zda tafasitamab přechází do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek MINJUVI nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně u pacientů užívajících tafasitamab byla hlášena únava, což je nutné vzít v úvahu při řízení nebo obsluhování strojů.

MINJUVI obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 37,0 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v dávce 5 injekčních lahviček (dávka pro pacienta o tělesné hmotnosti 83 kg). To odpovídá 1,85 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se přípravek MINJUVI používá

Na Vaši léčbu bude dohlížet lékař, který má zkušenosti s léčbou rakoviny. Přípravek MINJUVI Vám bude podáván do žíly infuzí (kapačka). Během infuze a po ní budete pravidelně kontrolován(a), zda se u Vás nevyskytly nežádoucí účinky související s infuzí.

Přípravek MINJUVI Vám bude podáván v cyklech trvajících 28 dní. Dávka, kterou dostanete, vychází z Vaší tělesné hmotnosti a stanoví ji lékař.

Doporučená dávka je 12 mg tafasitamabu na kilogram tělesné hmotnosti. Podává se formou infuze do žíly podle následujícího schématu:

- 1. cyklus: infuze 1., 4., 8., 15. a 22. den cyklu
- 2. a 3. cyklus: infuze 1., 8., 15. a 22. den každého cyklu
- 4. cyklus a následující: infuze 1. a 15. den každého cyklu

Kromě toho Vám lékař předepíše k užívání tobolky lenalidomidu po dobu až dvanácti cyklů.

Doporučená počáteční dávka lenalidomidu je 25 mg denně 1. až 21. den každého cyklu.

Lékař upraví počáteční dávku a následné dávkování podle potřeby.

Po maximálně dvanácti cyklech kombinované léčby bude léčba lenalidomidem ukončena. Léčebné cykly s podáváním samotného přípravku MINJUVI poté pokračují, dokud se onemocnění nezhorší nebo dokud se u Vás nevyskytnou nepřijatelné nežádoucí účinky.

Jestliže jste dostal(a) více přípravku MINJUVI, než jste měl(a)

Vzhledem k tomu, že je přípravek podáván v nemocnici pod dohledem lékaře, je to nepravděpodobné. Informujte svého lékaře, pokud si myslíte, že jste dostal(a) příliš mnoho přípravku MINJUVI.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud zaznamenáte některý z následujících závažných nežádoucích účinků, **řekněte o tom ihned svému lékaři** – možná budete potřebovat okamžitou lékařskou péči. Může se jednat o nové příznaky nebo změnu Vašich stávajících příznaků.

- závažné infekce, možné příznaky: horečka, zimnice, bolest v krku, kašel, dušnost, pocit na zvracení, zvracení, průjem. Mohou být zvláště významné, pokud Vám bylo řečeno, že máte nízkou hladinu bílých krvinek zvaných neutrofily.
- zápal plic (pneumonie, plicní infekce)
- sepsa (infekce v krevním řečišti)

Další nežádoucí účinky

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Snížený počet krvinek
 - bílé krvinky, zejména typ zvaný neutrofily; možné příznaky: horečka 38 °C nebo vyšší nebo jakékoli příznaky infekce
 - krevní destičky; možné příznaky: neobvyklé podlitiny nebo krvácení bez úrazu nebo jako reakce na pouze malé zranění
 - červené krvinky; možné příznaky: bledá kůže nebo rty, únava, dušnost
- bakteriální, virové nebo plísňové infekce, jako jsou infekce dýchacích cest, zánět průdušek, zánět plic, infekce močových cest
- vyrážka
- nízká hladina draslíku v krevních testech
- svalové křeče
- bolest zad
- otok rukou a/nebo nohou v důsledku hromadění tekutin
- slabost, únava, pocit celkové nemoci
- horečka
- průjem
- zácpa
- bolest břicha
- pocit na zvracení
- zvracení
- kašel
- dušnost
- snížená chuť k jídlu

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- zhoršení dýchacích obtíží způsobené zúženými dýchacími cestami, tomu se říká chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)
- bolest hlavy
- abnormální pocity na kůži, jako je brnění, píchání, necitlivost
- svědění
- zarudnutí kůže
- reakce související s infuzí
Tyto reakce se mohou objevit během infuze přípravku MINJUVI nebo během 24 hodin po infuzi. Možné příznaky jsou horečka, zimnice, návaly nebo dýchací obtíže.
- změněné vnímání chuti
- vypadávání vlasů
- abnormální pocení
- bolest rukou nebo nohou

- bolest svalů a kloubů
- snížení tělesné hmotnosti
- překrvená nosní sliznice (ucpaný nos)
- zánět sliznic, např. úst
- nedostatek určitých bílých krvinek zvaných lymfocyty v krevních testech
- problém s imunitním systémem zvaný hypogamaglobulinemie
- v krevních testech nízká hladina
 - vápníku
 - hořčíku
- v krevních testech zvýšená hladina
 - C-reaktivního proteinu, což může být důsledkem zánětu nebo infekce
 - kreatininu, produktu rozpadu svalové tkáně
 - jaterních enzymů: gama-glutamyltransferázy, transamináz
 - bilirubinu, látka žluté barvy vzniklá rozpadem krevního pigmentu
- rakovina kůže zvaná bazaliom

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek MINJUVI uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky a na krabici za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek MINJUVI obsahuje

- Léčivou látkou je tafasitamabum. Jedna injekční lahvička obsahuje tafasitamabum 200 mg. Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku tafasitamabum 40 mg.
- Pomocnými látkami jsou dihydrát natrium-citátu, monohydrát kyseliny citronové, dihydrát trehalózy, polysorbát 20 (viz bod 2 „MINJUVI obsahuje sodík“).

Jak přípravek MINJUVI vypadá a co obsahuje toto balení

MINJUVI je prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. Je to bílý až lehce nažloutlý lyofilizovaný prášek v čiré skleněné injekční lahvičce s gumovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a plastovým odtrhovacím víčkem.

Krabíčka obsahuje 1 injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Nizozemsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v MM/RRRR.

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

MINJUVI se dodává ve sterilních jednorázových injekčních lahvičkách neobsahujících konzervační látky.

Přípravek MINJUVI musí být před intravenózní infuzí rekonstituován a naředěn.

K rekonstituci a ředění používejte vhodnou aseptickou techniku.

Pokyny k rekonstituci

- Stanovte dávku tafasitamabu tak, že tělesnou hmotnost pacienta (kg) vynásobíte 12 mg. Poté vypočítejte potřebný počet injekčních lahviček tafasitamabu (injekční lahvička obsahuje 200 mg tafasitamabu).
- Sterilní injekční stříkačkou opatrně přidejte 5,0 ml sterilní vody pro injekci do každé injekční lahvičky přípravku MINJUVI. Nasměrujte proud směrem ke stěnám lahvičky a ne přímo na lyofilizovaný prášek.
- Rekonstituovanou injekční lahvičkou (lahvičkami) jemně zamíchejte krouživým pohybem, aby se usnadnilo rozpuštění lyofilizovaného prášku. Netřepejte ani nemíchejte prudce. Nevyjímejte obsah, dokud se všechny pevné látky zcela nerozpustí. Lyofilizovaný prášek se má rozpustit během 5 minut.
- Rekonstituovaný roztok má být bezbarvý až nažloutlý. Než budete pokračovat, zkontrolujte vizuálně, zda se v lahvičce nenacházejí žádné částice nebo zda nedošlo ke změně barvy. Pokud je roztok zakalený, zbarvený nebo obsahuje viditelné částice, injekční lahvičku (lahvičky) zlikvidujte.

Pokyny k ředění

- Je třeba použít infuzní vak obsahující 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).
- Vypočítejte potřebný celkový objem rekonstituovaného roztoku tafasitamabu o koncentraci 40 mg/ml. Z infuzního vaku odeberte tento objem a zlikvidujte ho.
- Z injekční lahvičky (lahviček) odeberte celkový vypočtený objem (ml) rekonstituovaného roztoku tafasitamabu a pomalu ho přidávejte do infuzního vaku s chloridem sodným o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %). Zlikvidujte veškerou nepoužitou část tafasitamabu, která zbude v injekční lahvičce.
- Finální koncentrace zředěného roztoku má být v rozmezí 2 mg/ml až 8 mg/ml tafasitamabu.
- Jemně promíchejte intravenózní vak jeho pomalým převrácením. Neprotřepávejte.

Způsob podání

- Pro první infuzi 1. cyklu má být rychlost intravenózní infuze 70 ml/h po dobu prvních 30 minut. Poté je nutné zvýšit rychlost infuze, aby se první infuze dokončila během 2,5 hodiny.
- Všechny následné infuze mají být podány během 1,5 až 2 hodin.
- Nepodávejte současně jiné léky stejnou infuzní linkou.
- Nepodávejte MINJUVI metodou push ani jako intravenózní bolus.

Rekonstituovaný roztok (před naředěním)

Chemická a fyzikální stabilita po otevření byla prokázána na dobu až 24 hodin při teplotě 2–25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok použit okamžitě, pokud způsob rekonstituce nebrání riziku mikrobiální kontaminace. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Naředěný roztok (pro infuzi)

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána na dobu maximálně 36 hodin při teplotě 2–8 °C a následně až 24 hodin při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.