

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

MINJUVI 200 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica praška sadrži 200 mg tafasitamaba.

Nakon rekonstitucije jedan ml otopine sadrži 40 mg tafasitamaba.

Tafasitamab je humanizirano monoklonsko antitijelo iz podrazreda imunoglobulina G (IgG) specifično za CD19, proizvedeno u stanicama sisavaca (jajnici kineskog hrčka) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica lijeka MINJUVI sadrži 7,4 mg natrija. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).
Bijeli do blago žućkasti liofilizirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

MINJUVI je indiciran u kombinaciji s lenalidomidom nakon čega slijedi monoterapija lijeka MINJUVI za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim difuznim -limfomom velikih B-stanica (engl. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) koji nisu podobni za transplantaciju autolognih matičnih stanica (engl. *autologous stem cell transplant*, ASCT).

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek MINJUVI mora primjenjivati zdravstveni radnik s iskustvom u liječenju bolesnika s karcinomom.

Preporučena premedikacija

Potrebno je primijeniti premedikaciju radi smanjenja rizika od reakcija povezanih s infuzijom 30 minuta do 2 sata prije infuzije tafasitamaba. Za bolesnike koji nemaju reakcije povezane s infuzijom tijekom prve 3 infuzije, premedikacija nije obvezna za naknadne infuzije. Premedikacija može uključivati antipiretike (npr. paracetamol), blokatore histaminskih H1 receptora (npr. difenhidramin), blokatore histaminskih H2 receptora (npr. cimetidin) ili glukokortikosteroide (npr. metilprednizolon).

Liječenje reakcija povezanih s infuzijom

Ako dođe do reakcije povezane s infuzijom (2. stupanj ili viša), infuziju treba prekinuti. Osim toga, treba započeti odgovarajuće liječenje simptoma. Nakon povlačenja ili smanjenja znakova i simptoma na 1. stupanj, infuzija lijeka MINJUVI može se ponovno započeti smanjenom brzinom infuzije (vidjeti Tablicu 1).

Ako je kod bolesnika nastupila reakcija povezana s infuzijom 1. do 3. stupnja, prije idućih infuzija tafasitamaba potrebno je primijeniti premedikaciju.

Doziranje

Preporučena doza lijeka MINJUVI je 12 mg po kg tjelesne težine primijenjena kao intravenska infuzija prema sljedećem rasporedu:

- 1. ciklus: infuzija 1., 4., 8., 15. i 22. dana ciklusa.
- 2. i 3. ciklus: infuzija 1., 8., 15. i 22. dana svakog ciklusa.
- 4. ciklus do progresije bolesti: infuzija 1. i 15. dana svakog ciklusa.

Svaki ciklus traje 28 dana.

Osim toga, bolesnici trebaju sami uzimati kapsule lenalidomida u preporučenoj početnoj dozi od 25 mg dnevno od 1. do 21. dana svakog ciklusa. Početna doza i kasnije doziranje mogu se prilagoditi u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka (SmPC) za lenalidomid.

Lijek MINJUVI plus lenalidomid u kombinaciji se daje za do dvanaest ciklusa.

Liječenje lenalidomidom mora se prekinuti nakon najviše dvanaest ciklusa kombinirane terapije. Bolesnici trebaju nastaviti primati infuzije lijeka MINJUVI kao pojedinačnog lijeka 1. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa, sve do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Prilagodbe doze

U Tablici 1 navode se izmjene doze u slučaju nuspojava. Za izmjene doza u vezi s lenalidomidom, vidjeti također SmPC za lenalidomid.

Tablica 1: Prilagodbe doze u slučaju nuspojava

Nuspojava	Težina	Prilagodba doze
Reakcije povezane s infuzijom	2. stupanj (umjereno)	<ul style="list-style-type: none"> • Infuziju lijeka MINJUVI treba odmah prekinuti i liječiti znakove i simptome. • Kada se znakovi i simptomi povuku ili ublaže na 1. stupanj, nastavite s infuzijom lijeka MINJUVI, pri brzini ne višoj od 50 % one pri kojoj je došlo do reakcije. Ako kod bolesnika ne dođe do daljnje reakcije unutar razdoblja od 1 sata, a vitalni znakovi su stabilni, brzina infuzije može se povećavati svakih 30 minuta, ako se podnosi, sve do brzine pri kojoj se reakcija pojavila.
	3. stupanj (teški)	<ul style="list-style-type: none"> • Infuziju lijeka MINJUVI treba odmah prekinuti i liječiti znakove i simptome. • Kada se znakovi i simptomi povuku ili ublaže na 1. stupanj, nastavite s infuzijom lijeka MINJUVI, pri brzini ne višoj od 25 % one pri kojoj je došlo do reakcije. Ako kod bolesnika ne dođe do daljnje reakcije unutar razdoblja od 1 sata, a vitalni znakovi su stabilni, brzina infuzije može se povećavati svakih 30 minuta, ako se podnosi, do maksimalno 50 % brzine pri kojoj se reakcija pojavila. • Ako se nakon ponovnog pokušaja reakcija vrati, odmah prekinite primjenu infuzije.

Nuspojava	Težina	Prilagodba doze
	4. stupanj (opasan po život)	<ul style="list-style-type: none"> Odmah prekinite infuziju i trajno prekinite primjenu lijeka MINJUVI.
Mijelosupresija	broj trombocita manji od 50 000/ μ l	<ul style="list-style-type: none"> Privremeno prekinuti primjenu lijeka MINJUVI i lenalidomida te pratiti kompletnu krvnu sliku jednom tjedno sve dok broj trombocita ne bude 50 000/μl ili veći. Nastaviti primjenu lijeka MINJUVI u istoj dozi i lenalidomida pri sniženoj dozi ako se trombociti vrate na \geq 50 000/μl. Vidjeti SmPC za lenalidomid za izmjene doze.
	broj neutrofila manji od 1000/ μ l tijekom najmanje 7 dana ili broj neutrofila manji od 1000/ μ l s povećanjem tjelesne temperature na 38 °C ili više ili broj neutrofila manji od 500/ μ l	<ul style="list-style-type: none"> Privremeno prekinuti primjenu lijeka MINJUVI i lenalidomida te pratiti kompletnu krvnu sliku jednom tjedno sve dok broj neutrofila ne bude 1000/μl ili veći. Nastaviti primjenu lijeka MINJUVI u istoj dozi i lenalidomida pri sniženoj dozi ako se neutrofilci vrate na \geq 1000/μl. Vidjeti SmPC za lenalidomid za izmjene doze.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka MINJUVI u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (\geq 65 godina).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Nema podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem bubrega za preporuke za doziranje.

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Nema podataka o bolesnicima s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre za preporuke za doziranje.

Način primjene

Lijek MINJUVI je namijenjen za intravensku primjenu nakon pripreme i razrjeđivanja.

- Za prvu infuziju iz 1. ciklusa, brzina intravenske infuzije treba biti 70 ml/h prvih 30 minuta. Nakon toga brzinu treba povećavati kako bi se prva infuzija dovršila unutar 2,5 sata.
- Sve naknadne infuzije treba dati unutar 1,5 do 2 sata.
- U slučaju nuspojava treba razmotriti preporučene modifikacije doze navedene u Tablici 1.
- Lijek MINJUVI se ne smije davati istodobno s drugim lijekovima putem iste infuzijske linije.
- Lijek MINJUVI se ne smije primijeniti brzom intravenskom injekcijom niti u bolusu.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije povezane s infuzijom

Reakcije povezane s infuzijom mogu se javiti i češće su zabilježene tijekom prve infuzije (vidjeti dio 4.8). Tijekom primjene infuzije bolesnike treba pažljivo nadzirati. Bolesnicima treba savjetovati da se obrate svojem liječniku ako iskuse znakove i simptome reakcija povezanih s infuzijom u roku od 24 sata od infuzije, uključujući vrućicu, zimicu, osip ili probleme s disanjem. Prije početka davanja infuzije tafasitamaba bolesnicima treba dati premedikaciju. Na osnovi težine reakcije povezane s infuzijom, infuziju tafasitamaba treba privremeno prekinuti ili ukinuti i treba uvesti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.2).

Mijelosupresija

Liječenje tafasitamabom može prouzročiti ozbiljnu i/ili tešku mijelosupresiju uključujući neutropeniju, trombocitopeniju i anemiju (vidjeti dio 4.8). Tijekom cijelog liječenja i prije primjene svakog ciklusa liječenja potrebno je nadzirati kompletnu krvnu sliku. Na osnovi težine nuspojave, infuziju tafasitamaba treba privremeno prekinuti (vidjeti Tablicu 1). Vidjeti SmPC za lenalidomid za izmjene doze.

Neutropenija

Neutropenija, uključujući febrilnu neutropeniju, prijavljena je tijekom liječenja tafasitamabom. Treba razmotriti davanje faktora rasta granulocitnih kolonija (G-CSF), osobito u bolesnika s neutropenijom 3. i 4. stupnja. Potrebno je očekivati, procijeniti i liječiti sve simptome ili znakove infekcije u razvoju.

Trombocitopenija

Tijekom liječenja tafasitamabom prijavljena je trombocitopenija. Potrebno je razmotriti prekid primjene istodobno uzimanih lijekova koji mogu povećati rizik od krvarenja (npr. inhibitori trombocita, antikoagulansi). Bolesnike treba savjetovati da odmah prijave znakove ili simptome modrica ili krvarenja.

Infekcije

Infekcije sa smrtnim ishodom i ozbiljne infekcije, uključujući oportunističke infekcije, javile su se u bolesnika tijekom liječenja tafasitamabom. Tafasitamab treba davati bolesnicima s aktivnom infekcijom samo ako se infekcija liječi na odgovarajući način i dobro je nadzirana. Bolesnici s poviješću rekurentnih ili kroničnih infekcija mogu imati povećani rizik od infekcija i njih se mora prikladno nadzirati.

Bolesnike treba savjetovati da se obrate svojem zdravstvenom radniku ako se razvije vrućica ili drugi dokaz potencijalne infekcije poput zimice, kašlja ili boli pri mokrenju.

Sindrom tumorske lize

Bolesnici s visokim opterećenjem tumora i brzim proliferativnim tumorom mogu imati povećan rizik od sindroma tumorske lize. U bolesnika s DLBCL-om, opažen je sindrom tumorske lize tijekom liječenja tafasitamabom. Prije liječenja tafasitamabom potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere/profilaksu u skladu s lokalnim smjernicama. Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog sindroma tumorske lize tijekom liječenja tafasitamabom.

Cijepljenje

Sigurnost cijepljenja živim cjepivima nakon terapije tafasitamabom nije se ispitala, a cijepljenje živim cjepivima se ne preporučuje istodobno s terapijom tafasitamabom.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 37,0 mg natrija u 5 bočica (doza za bolesnika koji teži 83 kg), što odgovara 1,85 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Liječenje tafasitamabom u kombinaciji s lenalidomidom ne smije se započeti u bolesnica, osim ako je trudnoća isključena. Također vidjeti SmPC za lenalidomid.

Žene u reproduktivnoj dobi/kontracepcija u žena

Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati primjenu učinkovite kontracepcije tijekom liječenja i najmanje 3 mjeseca nakon završetka liječenja tafasitamabom.

Trudnoća

Nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti tafasitamaba.

Nema podataka o primjeni tafasitamaba u trudnica. Međutim, poznato je da IgG prolazi kroz placentu i tafasitamab može uzrokovati depleciju fetalnih B-stanica na temelju farmakoloških svojstava (vidjeti dio 5.1). U slučaju izloženosti tijekom trudnoće, potrebno je pratiti je li u novorođenčadi prisutna deplecija B-stanica, a cijepljenje živim virusnim cjepivima treba odgoditi dok se broj B-stanica ne oporavi (vidjeti dio 4.4).

Ne preporučuje se koristiti tafasitamab tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Lenalidomid može uzrokovati oštećenje embrija/-fetusa i kontraindiciran je za primjenu u trudnoći i u žena reproduktivne dobi osim ako nisu ispunjeni svi uvjeti programa prevencije trudnoće za lenalidomid.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tafasitamab u majčino mlijeko. No poznato je da se majčin IgG izlučuje u majčino mlijeko. Ne postoje podaci o primjeni tafasitamaba u dojilja niti se ne može isključiti rizik za dojenje djetu. Ženama treba savjetovati da ne doje tijekom najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze tafasitamaba.

Plodnost

Nisu provedena posebna istraživanja kako bi se procijenio potencijalni učinak tafasitamaba na plodnost. U ispitivanju toksičnosti ponovljene doze na životinjama nisu opaženi štetni učinci na muške i ženske reproduktivne organe (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek MINJUVI ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, zabilježen je umor kod bolesnika koji primaju tafasitamab i to treba uzeti u obzir prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave su: infekcije (73 %), neutropenija (51 %), astenija (38 %), anemija (36 %), proljev (36 %), trombocitopenija (31 %), kašalj (26 %), periferni edem (24 %), pireksija (24 %), smanjen apetit (22 %).

Najčešće ozbiljne nuspojave bile su infekcija (26 %), uključujući upalu pluća (7 %) i febrilna neutropenija (6 %).

Trajni prekid primjene tafasitamaba zbog nuspojave dogodio se u 15 % bolesnika. Najčešće nuspojave koje su dovele do trajnog prekida liječenja tafasitamabom bile su infekcije i infestacije (5 %), poremećaji živčanog sustava (2,5 %) te poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja (2,5 %).

Učestalost prilagođavanja ili prekida doze zbog nuspojave bila je 65 %. Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida liječenja tafasitamabom bile su poremećaji krvi i limfnog sustava (41 %).

Tablični popis nuspojave

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost nuspojave temelji se na pivotalnom ispitivanju faze 2 MOR208C203 (L-MIND) s 81 bolesnikom. Bolesnici su bili izloženi tafasitamabu tijekom medijana od 7,7 mjeseci. Učestalosti nuspojave iz kliničkih ispitivanja temelje se na učestalosti štetnih događaja svih uzroka, gdje udio događaja za nuspojave može imati druge uzroke osim lijeka, kao što su bolest, drugi lijekovi ili nepovezani uzroci.

Učestalosti pojave nuspojave definirane su kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane padajućim redoslijedom ozbiljnosti.

Tablica 2: Nuspojave u bolesnika s relapsnim ili refraktornim DLBCL-om koji su primali tafasitamab u kliničkom ispitivanju MOR208C203 (L-MIND)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	vrlo često	bakterijske, virusne i gljivične infekcije ⁺ , uključujući oportunističke infekcije sa smrtnim ishodom (npr. bronhopulmonarna aspergiloza, bronhitis, upala pluća i infekcija urinarnog trakta)
	često	sepsa (uključujući neutropeničnu sepsu)
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	često	karcinom bazalnih stanica
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	febrilna neutropenija ⁺ , neutropenija ⁺ , trombocitopenija ⁺ , anemija, leukopenija ⁺
	često	limfopenija
Poremećaji imunološkog sustava	često	hipogamaglobulinemija
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	hipokalemija, smanjen apetit
	često	hipokalcemija, hipomagnezemija
Poremećaji živčanog sustava	često	glavobolja, parestezija, disgeuzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	vrlo često	dispneja, kašalj
	često	pogoršanje kronične opstruktivne bolesti pluća, kongestija sluznice nosa
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljev, konstipacija, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu
Poremećaji jetre i žuči	često	hiperbilirubinemija, povišene transaminaze (uključuju povišene vrijednosti ALT-a i/ili AST-a), povišene vrijednosti gama-glutamyltransferaze

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip (uključujući različite vrste osipa, npr. osip, makulopapularni osip, pruritični osip, eritemski osip)
	često	svrbež, alopecija, eritem, hiperhidroza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	bol u leđima, grčevi u mišićima
	često	artralgija, bol u ekstremitetu, mišićno-koštana bol
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	povećane vrijednosti kreatinina u krvi
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	astenija (uključuje malaksalost), umor, periferni edem, pireksija
	često	upala sluznice
Pretrage	često	smanjena tjelesna težina, povećani C-reaktivni protein
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	često	reakcije povezane s infuzijom

+Daljnje informacije o ovoj nuspojavi navedene su u tekstu u nastavku.

U usporedbi s incidencijom pri kombiniranoj terapiji s lenalidomidom, incidencija nehematoloških nuspojava kod monoterapije tafasitamabom smanjila se za najmanje 10 % za smanjeni apetit, asteniju, hipokalemiju, zatvor, mučninu, mišićne grčeve, dispneju i povećani C-reaktivni protein.

Opis odabranih nuspojava

Mijelosupresija

Liječenje tafasitamabom može prouzročiti ozbiljnu ili tešku mijelosupresiju uključujući neutropeniju, trombocitopeniju i anemiju (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

U L-MIND ispitivanju, mijelosupresija (tj. neutropenija, febrilna neutropenija, trombocitopenija, leukopenija, limfopenija ili anemija) pojavile su se u 65,4 % bolesnika liječenih tafasitamabom. Mijelosupresija je zbrinuta smanjenjem ili prekidom lenalidomida, prekidom tafasitamaba i/ili primjenom G-CSF-a (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Mijelosupresija je dovela do privremenog prekida tafasitamaba u 41 % i prekida liječenja tafasitamabom u 1,2 %.

Neutropenija/febrilna neutropenija

Incidencija neutropenije bila je 51 %. Incidencija neutropenije 3. ili 4. stupnja bila je 49 %, a febrilne neutropenije 3. ili 4. stupnja 12 %. Medijan trajanja bilo koje nuspojave neutropenije bio je 8 dana (raspon 1 – 222 dana); medijan vremena do nastupa prve pojave neutropenije bio je 49 dana (raspon 1 – 994 dana).

Trombocitopenija

Incidencija trombocitopenije bila je 31 %. Incidencija trombocitopenije 3. ili 4. stupnja bila je 17 %. Medijan trajanja bilo koje nuspojave trombocitopenije bio je 11 dana (raspon 1 – 470 dana); medijan vremena do nastupa prve pojave trombocitopenije bio je 71 dan (raspon 1 – 358 dana).

Anemija

Incidencija anemije bila je 36 %. Incidencija anemije 3. ili 4. stupnja bila je 7 %. Medijan trajanja bilo koje nuspojave anemije bio je 15 dana (raspon 1 – 535 dana); medijan vremena do nastupa prve pojave anemije bio je 49 dana (raspon 1 – 1129 dana).

Kada su bolesnici u ispitivanju L-MIND prebačeni s tafasitamaba i lenalidomida u fazi kombinirane terapije na tafasitamab u fazi produljene monoterapije, incidencija hematoloških događaja smanjila se za najmanje 20 % za neutropeniju, trombocitopeniju i anemiju; pri monoterapiji tafasitamabom nije zabilježena incidencija febrilne neutropenije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Infekcije

U ispitivanju L-MIND, infekcije su se pojavile u 73 % bolesnika. Incidencija infekcija 3. ili 4. stupnja bila je 28 %. Najčešće prijavljene infekcije 3. stupnja ili više bile su upala pluća (7 %), infekcije dišnog sustava (4,9 %), infekcije urinarnog trakta (4,9 %) i sepsa (4,9 %). Infekcija je bila smrtonosna u < 1 % bolesnika (pneumonija) unutar 30 dana od posljednjeg liječenja.

Medijan do prvog nastupa infekcije 3. ili 4. stupnja bio je 62,5 dana (4 – 1014 dana). Medijan trajanja bilo koje infekcije iznosio je 11 dana (1 – 392 dana).

Preporuke za liječenje infekcija navedene su u dijelu 4.4.

Infekcija je dovela do privremenog prekida tafasitamaba u 27 % i prekida liječenja tafasitamabom u 4,9 %.

Reakcije povezane s infuzijom

U L-MIND ispitivanju, reakcije povezane s infuzijom pojavile su se u 6 % bolesnika. Sve reakcije povezane s infuzijom bile su 1. stupnja i povukle su se na dan pojave. Osamdeset posto ovih reakcija pojavilo se tijekom 1. ili 2. ciklusa. Simptomi su uključivali zimicu, navalu crvenila, dispneju i hipertenziju (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Imunogeničnost

U 245 bolesnika liječenih tafasitamabom nisu opažena antitijela na tafasitamab nastala tijekom liječenja ili ona pojačana liječenjem. Postojeća antitijela protiv tafasitamaba otkrivena su kod 17/245 bolesnika (6,9 %) bez utjecaja na farmakokinetiku, djelotvornost ili sigurnost tafasitamaba.

Posebne populacije

Starije osobe

Od 81 bolesnika liječenih u ispitivanju L-MIND, 56 (69 %) bolesnika bilo je u dobi > 65 godina. Bolesnici > 65 godina imali su brojčano veću incidenciju ozbiljnih štetnih događaja nastalih tijekom liječenja (engl. *treatment emergent adverse events*, TEAE) (55 %) od bolesnika ≤ 65 godina (44 %).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja bolesnike treba pažljivo pratiti zbog znakova ili simptoma nuspojava te, prema potrebi, treba primijeniti suportivnu skrb.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastična sredstva, monoklonska antitijela, ATK
oznaka: L01FX12.

Mehanizam djelovanja

Tafasitamab je monoklonsko antitijelo s poboljšanom Fc regijom koje cilja antigen CD19 eksprimiran na površini pre-B i zrelih B limfocita.

Nakon vezivanja na CD19, tafasitamab posreduje lizu B-stanica putem:

- aktivacije imunoloških efektorskih stanica poput prirodnih stanica ubojica, $\gamma\delta$ T stanica i fagocita
- izravne indukcije stanične smrti (apoptoza)

Izmjena Fc-a rezultira pojačanom staničnom citotoksičnošću ovisnom o antitijelu i staničnom fagocitozom ovisnom o antitijelu.

Farmakodinamički učinci

U bolesnika s relapsnim ili refraktornim DLBCL-om, tafasitamab je doveo do smanjenja broja B-stanica u perifernoj krvi. Smanjenje u odnosu na početni broj B-stanica doseglo je 97 % nakon osam dana liječenja u L-MIND ispitivanju. Maksimalno smanjenje B-stanica pri otprilike 100 % (medijan) postignuto je unutar 16 tjedana liječenja.

Iako je deplecija B-stanica u perifernoj krvi mjerljivi farmakodinamički učinak, on nije izravno u korelaciji sa deplecijom B-stanica u krutim organima ili malignim naslagama.

Klinička djelotvornost

Tafasitamab uz lenalidomid praćeni monoterapijom tafasitamabom ispitani su u ispitivanju L-MIND, otvorenom multicentričnom ispitivanju s jednom skupinom. Ovo je ispitivanje provedeno u odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim DLBCL-om nakon 1 do 3 prethodne sistemske terapije za DLBCL-, koji u vrijeme ispitivanja nisu bili kandidati za visoku dozu kemoterapije praćenu ASCT-om ili koji su odbili ASCT. Jedna od prethodnih sistemskih terapija morala je uključivati terapiju koja cilja CD20. Iz ispitivanja su isključeni bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin u serumu > 3 mg/dl) i bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega (CrCL < 60 ml/min), kao i bolesnici s poviješću ili dokazima klinički značajnih kardiovaskularnih bolesti, bolesti SZS-a i/ili drugih sistemskih bolesti. Bolesnici s poznatom povijesti „double/triple hit” genetskog DLBCL-a također su bili isključeni pri ulasku u ispitivanje.

U prva tri ciklusa, bolesnici su primali 12 mg/kg tafasitamaba putem infuzije 1, 8., 15. i 22. dana svakog 28-dnevnog ciklusa, plus udarnu dozu 4. dana 1. ciklusa. Nakon toga, tafasitamab se primjenjivao 1. i 15. dana svakog ciklusa do progresije bolesti. Premedikacija, uključujući antipiretike, blokatore histaminskih H1 i H2 receptora i glukokortikosteroide davana je 30 do 120 minuta prije prve tri infuzije tafasitamaba.

Bolesnici su sami primjenjivali 25 mg lenalidomida dnevno od 1. do 21. dana svakog 28-dnevnog ciklusa, do 12 ciklusa.

Ukupno 81 bolesnik uključen je u ispitivanje L-MIND. Medijan dobi iznosio je 72 godine (raspon od 41 do 86 godina), 89 % bolesnika bili su bijelci, a 54 % bolesnika bili su muškarci. Od 81 bolesnika, u 74 (91,4 %) je ECOG funkcionalni status bio 0 ili 1, a 7 (8,6 %) bolesnika je imalo ECOG rezultat 2. Medijan broja prethodnih terapija bio je dva (raspon: 1 do 4), s 40 bolesnika (49,4 %) koji su primali jednu prethodnu terapiju, a 35 bolesnika (43,2 %) koji su primali 2 prethodne linije liječenja. Pet bolesnika (6,2 %) imalo je 3 prethodne linije liječenja, a 1 (1,2 %) je imao 4 prethodne linije liječenja. Svi su bolesnici prethodno primali terapiju koja cilja CD20. Osam bolesnika imalo je dijagnozu DLBCL-a transformiranog iz limfoma niskog stupnja. Petnaest bolesnika (18,5 %) imalo je primarnu refraktornu bolest, 36 (44,4 %) je bilo refraktorno na njihovu posljednju prethodnu terapiju, dok su 34 (42,0 %) bolesnika bila refraktorna na rituksimab. Devet bolesnika (11,1 %) prethodno je primilo ASCT. Primarni razlozi zbog kojih bolesnici nisu bili kandidati za ASCT bili su dob (45,7 %), otpornost na kemoterapiju druge linije (23,5 %), komorbiditeti (13,6 %) i odbijanje visoke doze kemoterapije/ASCT-a (16,0 %).

Jedan je bolesnik primao tafasitamab, ali ne i lenalidomid. Preostalih 80 bolesnika primilo je najmanje jednu dozu tafasitamaba i lenalidomida. Svi bolesnici uključeni u ispitivanje L-MIND imali su dijagnozu DLBCL-a na temelju lokalne patologije. Međutim, prema središnjem patološkom pregledu, 10 bolesnika nije moglo biti klasificirano kao DLBCL.

Medijan trajanja izloženosti liječenju iznosio je 9,2 mjeseci (raspon: 0,23 – 54,67 mjeseca). Trideset i dva (39,5 %) bolesnika dovršilo je 12 ciklusa tafasitamaba. Trideset (37,0 %) bolesnika završilo je 12 ciklusa lenalidomida.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je najbolja stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR), definirana kao omjer bolesnika s potpunim i djelomičnim odgovorom na

terapiju, prema procjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva (engl. *independent review committee*, IRC). Druge mjere ishoda djelotvornosti uključivale su trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DoR), preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) i ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS). Rezultati djelotvornosti sažeti su u Tablici 3.

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti u bolesnika s relapsnim ili refraktornim difuznim limfomom velikih B-stanica u ispitivanju MOR208C203 (L-MIND)

Parametar djelotvornosti	Tafasitamab + lenalidomid (N = 81 [ITT]*)	
	Podaci prikupljeni do 30.11.2019. (24-mjesečna analiza)	Podaci prikupljeni do 30.10.2020. (35-mjesečna analiza)
Primarna mjera ishoda		
Najbolja stopa objektivnog odgovora (prema IRC-u)		
Ukupna stopa odgovora, n (%) (95 % CI)	46 (56,8) [45,3; 67,8]	46 (56,8) [45,3; 67,8]
Stopa potpunog odgovora, n (%) (95 % CI)	32 (39,5) [28,8; 51,0]	32 (39,5) [28,8; 51,0]
Stopa djelomičnog odgovora, n (%) (95 % CI)	14 (17,3) [9,8; 27,3]	14 (17,3) [9,8; 27,3]
Sekundarna mjera ishoda		
Ukupno trajanje odgovora (potpuni + djelomični odgovor)^a		
Medijan, mjeseci (95 % CI)	34,6 [26,1; NP]	43,9 [26,1; NP]

ITT = namjera liječenja; NP: nije postignut

*Jedan je bolesnik primio samo tafasitamab

CI: binomni egzaktni interval pouzdanosti pomoću metode Clopper Pearson

^a Kaplan-Meierove procjene

Ukupno preživljenje (OS) bila je sekundarna mjera ishoda u ispitivanju. Nakon medijana vremena praćenja od 42,7 mjeseci (95 % CI: 38,0; 47,2), medijan OS-a bio je 31,6 mjeseci (95 % CI: 18,3; nije postignuto).

Među osam bolesnika kojima je DLBCL transformiran iz prethodnog indolentnog limfoma, sedam je bolesnika imalo objektivni odgovor (tri bolesnika CR, četiri bolesnika PR), a jedan bolesnik stabilnu bolest kao najbolji odgovor na liječenje tafasitamabom + lenalidomidom.

Starije osobe

U ITT setu, 36 od 81 bolesnika imali su ≤ 70 godina, a 45 od 81 bolesnika > 70 godina. U bolesnika u dobi ≤ 70 godina naspram bolesnika u dobi > 70 godina nisu opažene ukupne razlike u djelotvornosti.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka MINJUVI u svim podskupinama pedijatrijske populacije s difuznim limfomom velikih B-stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja“. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize dokumentirana je apsorpcija, distribucija, biotransformacija i eliminacija.

Apsorpcija

Na temelju analize tafasitamaba u kombinaciji s lenalidomidom, prosječne najniže koncentracije tafasitamaba u serumu (\pm standardna devijacija) iznosile su 179 (\pm 53) $\mu\text{g/ml}$ tijekom intravenske primjene od 12 mg/kg jednom tjedno (plus dodatna doza 4. dana 1. ciklusa). Tijekom primjene svakih 14 dana od 4. ciklusa nadalje, prosječne najniže koncentracije u serumu bile su 153 (\pm 68) $\mu\text{g/ml}$. Ukupne maksimalne koncentracije tafasitamaba u serumu iznosile su 483 (\pm 109) $\mu\text{g/ml}$.

Distribucija

Ukupan volumen distribucije za tafasitamab bio je 9,3 l.

Biotransformacija

Nije okarakteriziran točan put kroz koji se tafasitamab metabolizira. Tafasitamab je humanizirano IgG monoklonsko antitijelo i očekuje se da će se razgraditi na male peptide i aminokiseline kataboličkim putovima na isti način kao i endogeni IgG.

Eliminacija

Klirens tafasitamaba bio je 0,41 l/dan, a terminalno poluvrijeme eliminacije bilo je 16,9 dana. Nakon dugotrajnih promatranja, pokazalo se da se klirens tafasitamaba smanjuje s vremenom na 0,19 l/dan nakon dvije godine.

Posebne populacije

Dob, tjelesna težina, spol, veličina tumora, vrsta bolesti, broj B-stanica ili apsolutni broj limfocita, antitijela na lijek, razine laktat dehidrogenaze i albumina u serumu nisu imali značajnog učinka na farmakokinetiku tafasitamaba. Utjecaj rase i etničke pripadnosti na farmakokinetiku tafasitamaba nije poznat.

Oštećenje bubrežne funkcije

Učinak oštećenja bubrežne funkcije nije formalno ispitan u namjenskim kliničkim ispitivanjima; međutim, nisu uočene klinički značajne razlike u farmakokinetici tafasitamaba u pogledu blagog do umjerenog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina (CrCL) ≥ 30 i < 90 ml/min procijenjen prema Cockcroft-Gaultovoj jednadžbi). Učinak teškog oštećenja bubrežne funkcije i završne faze bolesti bubrega ($\text{CrCL} < 30$ ml/min) nije poznat.

Oštećenje jetrene funkcije

Učinak oštećenja jetrene funkcije nije formalno ispitan u namjenskim kliničkim ispitivanjima; međutim, nisu uočene klinički značajne razlike u farmakokinetici tafasitamaba u pogledu blagog oštećenja funkcije jetre (ukupni bilirubin \leq gornja granica normalne razine (GGN) i aspartat aminotransferaza (AST) $>$ GGN ili ukupni bilirubin 1 do 1,5 puta GGN i bilo koji AST). Učinak umjerenog do teškog oštećenja jetrene funkcije (ukupni bilirubin $>$ 1,5 puta GGN i bilo koja vrijednost AST) nije poznat.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza

Tafasitamab se pokazao vrlo specifičnim za antigen CD19 na B-stanicama. Ispitivanja toksičnosti nakon intravenske primjene na makaki majmunima nisu pokazala nikakav drugi učinak osim očekivane farmakološke deplecije B-stanica u perifernoj krvi i limfoidnom tkivu. Te su se promjene povukle nakon prestanka liječenja.

Mutagenost/kancerogenost

Budući da je tafasitamab monoklonsko antitijelo, nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenosti jer takva ispitivanja nisu relevantna za ovu molekulu u predloženoj indikaciji.

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti kao i posebna ispitivanja za procjenu učinaka tafasitamaba na plodnost nisu provedena. Međutim, u 13-tjednom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza u makaki majmuna kod mužjaka i ženki nisu primijećeni štetni učinci na reproduktivne organe, niti učinci na duljinu menstrualnog ciklusa kod ženki.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev citrat dihidrat
citratna kiselina hidrat
trehaloza dihidrat
polisorbat 20

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6. Nisu uočene nekompatibilnosti sa standardnim materijalima za infuziju.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
4 godine

Rekonstituirana otopina (prije razrjeđivanja)

Kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni dokazana je u trajanju do 24 sata na 2 °C – 25 °C. S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda rekonstitucije isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, rekonstituirana otopina se mora odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, za vrijeme i uvjete čuvanja u primjeni odgovoran je korisnik. Nemojte zamrzavati niti tresti.

Razrijeđena otopina (za infuziju)

Kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni dokazana je u trajanju od najviše 36 sati na 2 °C – 8 °C, nakon čega slijedi do 24 sata na do 25 °C. S mikrobiološkog stajališta, razrijeđenu otopinu treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, za vrijeme i uvjete čuvanja u primjeni prije upotrebe odgovoran je korisnik i otopina ne bi smjela biti dulje od 24 sata pri temperaturi od 2 do 8 °C, osim ako je lijek razrijeđen u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima. Nemojte zamrzavati niti tresti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna staklena bočica tipa I sa čepom od butilne gume, aluminijskim zatvaračem i plastičnom flip-off kapicom koja sadrži 200 mg tafasitamaba. Veličina pakiranja od 1 bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lijek MINJUVI se isporučuje u sterilnim bočicama bez konzervansa za jednokratnu uporabu. Lijek MINJUVI treba rekonstituirati i razrijediti prije intravenske infuzije. Za rekonstituciju i razrjeđivanje primijenite odgovarajuću aseptičnu tehniku.

Upute za rekonstituciju

- Odredite dozu tafasitamaba na osnovi bolesnikove težine množenjem 12 mg s tjelesnom težinom bolesnika (kg). Zatim izračunajte potreban broj bočica tafasitamaba (jedna bočica sadrži 200 mg tafasitamaba) (vidjeti dio 4.2).
- Pomoću sterilne štrcaljke pažljivo dodajte 5,0 ml sterilne vode za injekcije u svaku bočicu lijeka Minjuvi. Usmjerite mlaz prema stijenkama svake bočice, a ne izravno prema liofiliziranom prašku.
- Nježno vrtite rekonstituiranu(e) bočicu(e) kako bi se rastopio liofilizirani prašak. Nemojte jako tresti ni okretati. Ne uklanjajte sadržaj prije nego što se sve krutine potpuno ne otope. Liofilizirani prašak treba se otopiti u roku od 5 minuta.
- Rekonstituirana otopina treba izgledati kao bezbojna do žućkasta otopina. Prije nastavka osigurajte da nema vidljivih čestica ili promjene boje vizualnim pregledom. Ako je otopina zamućena, promijenila boju ili sadrži vidljive čestice, bacite bočicu(e).

Upute za razrjeđivanje

- Treba koristiti infuzijsku vrećicu koja sadrži 250 ml otopine 9 mg/ml (0,9%) natrijevog klorida za injekciju.
- Izračunajte ukupni potrebni volumen rekonstituirane otopine tafasitamaba od 40 mg/ml. Izvucite volumen jednak tome iz infuzijske vrećice i bacite povučeni volumen.
- Izvucite ukupan izračunati volumen (ml) rekonstituirane otopine tafasitamaba iz bočice(a) i polako dodajte u infuzijsku vrećicu s 9 mg/ml (0,9%) otopinom natrijeva klorida. Bacite neiskorištenu količinu tafasitamaba preostalu u bočici.
- Konačna koncentracija razrijeđene otopine treba biti od 2 mg/ml do 8 mg/ml tafasitamaba.
- Lagano promiješajte vrećicu za infuziju laganim okretanjem. Nemojte tresti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1570/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. kolovoza 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavit će prvi PSUR za ovaj lijek unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi potvrdio djelotvornost i sigurnost tafasitamaba u kombinaciji s lenalidomidom kod difuznog limfoma velikih B-stanica u bolesnika koji ne ispunjavaju uvjete za ASCT, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba provesti i dostaviti rezultate ispitivanja tafasitamaba u kombinaciji s lenalidomidom s jednom skupinom ispitanika u odobrenoj indikaciji prema dogovorenom planu ispitivanja.	prosinac 2026.
Kako bi ponovno potvrdio sigurnosni profil tafasitamaba u kombinaciji s lenalidomidom, podnositelj zahtjeva treba dostaviti rezultate multicentričnog, randomiziranog, dvostruko slijepog, placebom kontroliranog ispitivanja faze 3 koje uspoređuje tafasitamab plus lenalidomid uz R-CHOP naspram R-CHOP u prethodno neliječenih, visoko-središnje rizičnih i visokorizičnih bolesnika s novodijagnosticiranim difuznim limfomom velikih B-stanica (DLBCL).	prosinac 2025.
Kako bi potvrdio dugoročnu sigurnost tafasitamaba, podnositelj zahtjeva treba dostaviti rezultate randomiziranog, multicentričnog ispitivanja faze 2/3 tafasitamaba s bendamustinom naspram rituksimaba s bendamustinom u bolesnika s relapsnim ili refraktornim difuznim limfomom velikih B-stanica (engl. <i>Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i> , R-R DLBCL) koji ne ispunjavaju uvjete za kemoterapiju visokom dozom (engl. <i>High-Dose Chemotherapy</i> , HDC) i transplantaciju autolognih matičnih stanica (ASCT)	ožujak 2025.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

MINJUVI 200 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
tafasitamab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica praška sadrži 200 mg tafasitamaba.
Nakon rekonstitucije jedan ml otopine sadrži 40 mg tafasitamaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev citrat dihidrat, citratna kiselina hidrat, trehaloza dihidrat i polisorbit 20. Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1570/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

MINJUVI 200 mg prašak za koncentrat
tafasitamab
za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

MINJUVI 200 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju tafasitamab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je MINJUVI i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati MINJUVI
3. Kako primjenjivati MINJUVI
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati MINJUVI
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je MINJUVI i za što se koristi

Što je MINJUVI

Lijek MINJUVI sadrži djelatnu tvar tafasitamab. Ovo je vrsta proteina koja se naziva monoklonsko antitijelo namijenjeno ubijanju stanica karcinoma. Ovaj protein djeluje vezanjem na određenu metu na površini jednog tipa bijelih krvnih stanica nazvanih B-stanice ili B-limfociti. Kad se tafasitamab zalijepi za površinu tih stanica, stanice odumiru.

Za što se MINJUVI koristi

Lijek MINJUVI se koristi za liječenje odraslih osoba s rakom B-stanica koji se naziva difuzni limfom velikih B-stanica. Koristi se kad se rak vratio nakon prethodnog liječenja ili na liječenje nije reagirao, ako se bolesnici umjesto toga ne mogu liječiti transplantacijom matičnih stanica.

S kojim se drugim lijekovima daje MINJUVI

Lijek MINJUVI se na početku liječenja koristi s drugim lijekom protiv raka, lenalidomidom, nakon čega se liječenje lijekom MINJUVI nastavlja samostalno.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati MINJUVI

Nemojte primjenjivati MINJUVI

- Ako ste alergični na tafasitamab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite MINJUVI ako imate infekciju ili su Vam se u prošlosti ponavljale infekcije.

Tijekom liječenja lijekom MINJUVI mogli biste primijetiti sljedeće:

- **Reakcije povezane s infuzijom**
Reakcije povezane s infuzijom mogu se pojaviti najčešće tijekom prve infuzije. Liječnik će Vas nadzirati zbog reakcija povezanih s infuzijom tijekom infuzije lijeka MINJUVI. Odmah obavijestite svog liječnika ako imate reakcije poput vrućice, zimice, navale crvenila, osipa ili poteškoća s disanjem u roku od 24 sata od infuzije.
Liječnik će Vam dati lijek prije svake infuzije kako bi smanjio rizik od reakcija povezanih s infuzijom. Ako nemate reakcije, liječnik će možda odlučiti da Vam ovi lijekovi ne trebaju s kasnijim infuzijama.
- **Smanjen broj krvnih stanica**
Liječenje lijekom MINJUVI može ozbiljno smanjiti broj nekih vrsta krvnih stanica u Vašem tijelu, poput bijelih krvnih stanica nazvanih neutrofili, trombociti i crvene krvne stanice. Odmah obavijestite svog liječnika ako imate vrućicu od 38 °C ili više ili bilo kakve znakove modrica ili krvarenja, jer to mogu biti znakovi takvog smanjenja.
Vaš će liječnik provjeravati broj krvnih stanica tijekom liječenja i prije početka svakog ciklusa liječenja.
- **Infekcije**
Ozbiljne infekcije, uključujući infekcije koje mogu uzrokovati smrt, mogu se pojaviti tijekom i nakon liječenja lijekom MINJUVI. Obavijestite svog liječnika ako primijetite znakove infekcije, poput vrućice od 38 °C ili više, zimice, kašlja ili bolova prilikom mokrenja.
- **Sindrom lize tumora**
U nekih se osoba mogu razviti neuobičajeno visoke razine nekih tvari (npr. kalija i mokraćne kiseline) u krvi, što je posljedica brze razgradnje stanica raka tijekom liječenja. To se naziva sindromom lize tumora. Obavijestite svog liječnika ako imate simptome kao što su mučnina, povraćanje, nedostatak apetita ili umor, tamna mokraća, smanjena količina mokraće ili bolovi u boku ili leđima, grčevi u mišićima, utrnulost ili lupanje srca. Liječnik Vam može dati lijek prije svake infuzije kako bi se smanjio rizik od sindroma lize tumora i provesti krvne pretrage kako bi provjerio imate li sindrom lize tumora.

Primijetite li ijedan od tih problema, odmah obavijestite svog liječnika

Djeca i adolescenti

Lijek MINJUVI se ne preporučuje djeci i adolescentima mlađim od 18 godina, jer nema podataka o primjeni u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i MINJUVI

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Ne preporučuje se primjena živih cjepiva tijekom liječenja tafasitamabom.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- **Kontracepcija**
Ženama reproduktivne dobi preporučuje se primjena učinkovite kontracepcije tijekom liječenja lijekom MINJUVI i najmanje 3 mjeseca nakon završetka liječenja.
- **Trudnoća**
Nemojte koristiti lijek MINJUVI tijekom trudnoće i ako ste u reproduktivnoj dobi, a ne koristite kontracepciju. Prije liječenja mora se isključiti trudnoća. Odmah obavijestite svog liječnika ako zatrudnite ili mislite da biste mogli biti trudni tijekom liječenja lijekom MINJUVI.

Lijek MINJUVI se daje s lenalidomidom do 12 ciklusa. **Lenalidomid može štetiti nerođenoj bebi i ne smije se koristiti u trudnoći i u žena reproduktivne dobi** osim ako su ispunjeni svi uvjeti programa prevencije trudnoće za lenalidomid. Vaš će Vam liječnik pružiti više informacija i preporuka.

- **Dojenje**

Nemojte dojiti tijekom liječenja lijekom MINJUVI i najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze. Nije poznato prolazi li tafasitamab u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Lijek MINJUVI ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, zabilježen je umor kod bolesnika koji uzimaju tafasitamab i to treba uzeti u obzir prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

MINJUVI sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 37,0 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj dozi od 5 bočica (doza za bolesnika koji teži 83 kg). To odgovara 1,85% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati MINJUVI

Liječnik s iskustvom u liječenju raka nadgledat će Vaše liječenje. Lijek MINJUVI će Vam se dati u jednu od vena putem infuzije (kapanje). Tijekom i nakon infuzije redovito će Vas kontrolirati zbog nuspojava povezanih s infuzijom.

Lijek MINJUVI ćete dobiti u ciklusima od 28 dana. Doza koju dobijete temelji se na Vašoj težini, a liječnik će je odrediti.

Preporučena doza je 12 mg tafasitamaba po kilogramu tjelesne težine. Daje se kao infuzija u venu prema sljedećem rasporedu:

- 1. ciklus: infuzija 1., 4., 8., 15. i 22. dana ciklusa.
- 2. i 3. ciklus: infuzija 1., 8., 15. i 22. dana svakog ciklusa.
- 4. ciklus: infuzija 1. i 15. dana svakog ciklusa.

Uz to, liječnik će Vam propisati uzimanje kapsula lenalidomida tijekom do dvanaest ciklusa.

Preporučena početna doza lenalidomida je 25 mg dnevno, 1. do 21. dana svakog ciklusa.

Liječnik po potrebi prilagođava početnu dozu i naknadno doziranje.

Liječenje lenalidomidom mora se prekinuti nakon najviše dvanaest ciklusa kombinirane terapije.

Zatim se nastavljaju ciklusi liječenja samo lijekom MINJUVI dok se bolest ne pogorša ili se pojave neprihvatljive nuspojave.

Ako primijenite više lijeka MINJUVI nego što ste trebali

Budući da se lijek daje u bolnici pod nadzorom liječnika, to je malo vjerojatno. Obavijestite svog liječnika ako mislite da ste dobili previše lijeka MINJUVI.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite neke od sljedećih ozbiljnih nuspojava – možda će Vam biti potrebno hitno liječenje: To mogu biti novi simptomi ili promjena Vaših trenutnih simptoma.

- ozbiljne infekcije, mogući simptomi: vrućica, zimica, grlobolja, kašalj, nedostatak zraka, mučnina, povraćanje, proljev. To bi moglo biti osobito značajno ako Vam kažu da imate nisku razinu bijelih krvnih stanica nazvanih neutrofili.
- upala pluća (infekcija pluća)
- sepsa (infekcija u krvotoku)

Druge nuspojave

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo česte (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- smanjen broj krvnih stanica
 - bijele krvne stanice, posebno vrsta koja se naziva neutrofili; mogući simptomi: vrućica od 38 °C ili više ili bilo koji simptomi infekcije
 - trombociti; mogući simptomi: neuobičajene modrice ili krvarenje bez ozljede ili uslijed manje ozljede
 - crvene krvne stanice; mogući simptomi: blijeda koža ili usne, umor, nedostatak zraka
- bakterijske, virusne ili gljivične infekcije, kao što su infekcije respiratornog trakta, bronhitis, upala pluća, infekcije mokraćnog sustava
- osip
- niska razina kalija u krvi u pretragama
- grčevi u mišićima
- bol u leđima
- oticanje ruku i/ili nogu zbog nakupljanja tekućine
- slabost, umor, općenito loše stanje
- vrućica
- proljev
- zatvor
- bolovi u trbuhu
- mučnina
- povraćanje
- kašalj
- nedostatak zraka
- smanjeni apetit

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- pogoršanje poteškoća s disanjem uzrokovano suženim plućnim dišnim putovima, nazvano kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)
- glavobolja
- neuobičajeni osjećaj kože, poput trnaca, bockanja, utrnulosti
- svrbež
- crvenilo kože
- reakcije povezane s infuzijom
Te se reakcije mogu pojaviti tijekom infuzije lijeka MINJUVI ili unutar 24 sata nakon infuzije. Mogući simptomi su vrućica, zimica, navala crvenila ili poteškoće s disanjem.
- izmijenjen osjet ukusa
- gubitak kose
- neuobičajeno znojenje
- bol u rukama i nogama
- bol u mišićima i zglobovima
- smanjena težina
- začepljen nos
- upala membrana koje oblažu organe poput usta

- nedostatak određenih bijelih krvnih stanica nazvanih limfociti u pretragama krvi
- problem s imunološkim sustavom koji se naziva hipogamaglobulinemija
- u pretragama krvi, niska razina
 - kalcija
 - magnezija
- u pretragama krvi, povišena razina
 - C-reaktivnog proteina, što bi mogla biti posljedica upale ili infekcije
 - kreatinina, produkta razgradnje iz mišićnog tkiva
 - enzima jetre: gama-glutamilttransferaza, transaminaze
 - bilirubina, žutog produkta razgradnje krvnog pigmenta
- karcinom kože zvan karcinom bazalnih stanica

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati MINJUVI

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i pakiranju iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što MINJUVI sadrži

- Djelatna tvar je tafasitamab. Jedna bočica sadrži 200 mg tafasitamaba. Nakon rekonstitucije jedan ml otopine sadrži 40 mg tafasitamaba.
- Drugi sastojci su natrijev citrat dihidrat, citratna kiselina hidrat, trehaloza dihidrat, polisorbat 20 (Pogledajte dio 2 „MINJUVI sadrži natrij”).

Kako MINJUVI izgleda i sadržaj pakiranja

MINJUVI je prašak za koncentrat za otopinu za infuziju. To je bijeli do blago žućkasti liofilizirani prašak u bočici od prozirnog stakla s gumenim čepom, aluminijskim zatvaračem i plastičnom kapičom.

Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Nizozemska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Lijek MINJUVI se isporučuje u sterilnim bočicama bez konzervansa za jednokratnu uporabu.

Lijek MINJUVI treba rekonstituirati i razrijediti prije intravenske infuzije.

Za rekonstituciju i razrjeđivanje primijenite odgovarajuću aseptičnu tehniku.

Upute za rekonstituciju

- Odredite dozu tafasitamaba na osnovi bolesnikove težine množenjem 12 mg s tjelesnom težinom bolesnika (kg). Zatim izračunajte potreban broj bočica tafasitamaba (svaka bočica sadrži 200 mg tafasitamaba).
- Pomoću sterilne štrcaljke pažljivo dodajte 5,0 ml sterilne vode za injekcije u svaku bočicu lijeka MINJUVI. Usmjerite mlaz prema stijenkama svake bočice, a ne izravno prema liofiliziranom prašku.
- Nježno vrtite rekonstituiranu(e) bočicu(e) kako bi se rastopio liofilizirani prašak. Nemojte jako tresti ni okretati. Ne uklanjajte sadržaj prije nego što se sve krutine potpuno ne otope. Liofilizirani prašak treba se otopiti u roku od 5 minuta.
- Rekonstituirana otopina treba izgledati kao bezbojna do žućkasta otopina. Prije nastavka osigurajte da nema vidljivih čestica ili promjene boje vizualnim pregledom. Ako je otopina zamućena, promijenila boju ili sadrži vidljive čestice, bacite bočicu(e).

Upute za razrjeđivanje

- Treba koristiti infuzijsku vrećicu koja sadrži 250 ml otopine 9 mg/ml (0,9%) natrijevog klorida za injekciju.
- Izračunajte ukupni potrebni volumen rekonstituirane otopine tafasitamaba od 40 mg/ml. Izvucite volumen jednak tome iz infuzijske vrećice i bacite povučeni volumen.
- Izvucite ukupan izračunati volumen (ml) rekonstituirane otopine tafasitamaba iz bočice(a) i polako dodajte u infuzijsku vrećicu s 9 mg/ml (0,9%) otopinom natrijeva klorida. Bacite neiskorištenu preostalu količinu tafasitamaba u bočici.
- Konačna koncentracija razrijeđene otopine treba biti od 2 mg/ml do 8 mg/ml tafasitamaba.
- Lagano promiješajte vrećicu za infuziju laganim okretanjem. Ne tresti.

Način primjene

- Za prvu infuziju iz 1. ciklusa, brzina intravenske infuzije treba biti 70 ml/h prvih 30 minuta. Nakon toga brzinu treba povećavati kako bi se dovršila prva infuzija unutar 2,5 sata.
- Sve naknadne infuzije treba primijeniti unutar 1,5 do 2 sata.
- Nemojte istodobno davati druge lijekove kroz istu infuzijsku liniju.
- Nemojte primjenjivati lijek MINJUVI brzom intravenskom injekcijom niti u bolusu.

Rekonstituirana otopina (prije razrjeđivanja)

Kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni dokazana je u trajanju do 24 sata na 2 °C – 25 °C.

S mikrobiološke točke gledišta, osim ako metoda rekonstituiranja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, rekonstituirana otopina se mora odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja u primjeni odgovornost su korisnika.

Razrijeđena otopina (za infuziju)

Kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni dokazana je u trajanju od najviše 36 sati na 2 °C – 8 °C, nakon čega slijedi do 24 sata na do 25 °C.

S mikrobiološke točke gledišta, razrijeđenu otopinu je potrebno odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi smjelo biti dulje od 24 sata pri temperaturi od 2 do 8 °C, osim ako je lijek razrijeđen u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.