

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MINJUVI 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon de pulbere conține 200 mg de tafasitamab.

După reconstituire, fiecare ml de soluție conține tafasitamab 40 mg.

Tafasitamab este un anticorp monoclonal umanizat specific CD19 al subclasei imunoglobulinei G (IgG) produs în celule de mamifere (celule ovariene de hamster chinezesc) prin tehnologia ADN-ului recombinant.

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare fiolă de MINJUVI conține 7,4 mg de sodiu. Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

Pulbere liofilizată de culoare albă până la ușor gălbuie.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

MINJUVI este indicat în asociere cu lenalidomidă, urmată de MINJUVI în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule B mari recidivat sau refractar (DLBCL) care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (ASCT).

### 4.2 Doze și mod de administrare

MINJUVI trebuie administrat de un profesionist din domeniul sănătății cu experiență în tratamentul pacienților cu cancer.

#### *Premedicație recomandată*

Trebuie administrată premedicație pentru a reduce riscul de reacții asociate perfuziei, cu 30 de minute până la 2 ore înainte de administrarea perfuziei cu tafasitamab. Pentru pacienții care nu prezintă reacții asociate perfuziei în timpul primelor 3 perfuzii, premedicația este opțională pentru perfuziile ulterioare.

Premedicația poate include antipiretice (de exemplu, paracetamol), blocante ale receptorilor H1 (de exemplu, difenhidramină), blocante ale receptorilor H2 (de exemplu, cimetidină) sau glucocorticoizi (de exemplu, metilprednisolon).

#### *Tratamentul reacțiilor asociate perfuziei*

Dacă apare o reacție asociată perfuziei (de gradul 2 și mai mare), perfuzia trebuie întreruptă. În plus, trebuie inițiat tratamentul medical adecvat al simptomelor. După ce semnele și simptomele sunt

rezolvate sau reduse la nivelul 1, perfuzia de MINJUVI poate fi reluată la o viteză redusă a perfuziei (vezi Tabelul 1).

Dacă un pacient a manifestat o reacție asociată perfuziei, de gradul 1 până la 3, trebuie administrată premedicație înainte de perfuziile ulterioare cu tafasitamab.

#### Doze

Doza recomandată de MINJUVI este de 12 mg per kg de greutate corporală administrată sub formă de perfuzie intravenoasă conform schemei următoare:

- Ciclul 1: perfuzie în ziua 1, 4, 8, 15 și 22 ale ciclului.
  - Ciclurile 2 și 3: perfuzie în ziua 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu.
  - Ciclul 4 până la progresia bolii: perfuzie în ziua 1 și 15 din fiecare ciclu.
- Fiecare ciclu are 28 zile.

În plus, pacienții trebuie să își autoadministreze capsule de lenalidomidă la doza inițială recomandată de 25 mg zilnic în zilele 1 până la 21 ale fiecărui ciclu. Doza inițială și dozarea ulterioară pot fi ajustate conform Rezumatului caracteristicilor produsului (RCP) pentru lenalidomidă. MINJUVI plus lenalidomidă în asociere este administrat până la douăsprezece cicluri.

Tratamentul cu lenalidomidă trebuie oprit după maximum douăsprezece cicluri de terapie în asociere. Pacienții trebuie să continue administrarea perfuziilor de MINJUVI ca medicament unic în ziua 1 și 15 a fiecărui ciclu de 28 de zile, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

#### *Modificări ale dozei*

Tabelul 1 prezintă modificări ale dozei în cazul reacțiilor adverse. Pentru modificările dozei privind lenalidomida, vă rugăm să consultați și RCP pentru lenalidomidă.

**Tabelul 1: Modificări ale dozei în cazul reacțiilor adverse**

<b>Reacția adversă</b>	<b>Severitate</b>	<b>Modificarea dozei</b>
Reacții asociate perfuziei	Gradul 2 (moderat)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Întrerupeți imediat perfuzia de MINJUVI și abordați terapeutic semnele și simptomele.</li><li>• După ce semnele și simptomele se remit sau se reduc la gradul 1, reluați perfuzia de MINJUVI cu cel mult 50% din viteza la care a avut loc reacția. Dacă pacientul nu prezintă o reacție suplimentară în interval de 1 oră și semnele vitale sunt stabile, viteza perfuziei poate fi crescută la fiecare 30 de minute, după cum este tolerată, în funcție de viteza la care a avut loc reacția.</li></ul>

Reacția adversă	Severitate	Modificarea dozei
	Gradul 3 (sever)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Întrerupeți imediat perfuzia de MINJUVI și abordați terapeutic semnele și simptomele.</li> <li>• După ce semnele și simptomele se remit sau se reduc la gradul 1, reluați perfuzia de MINJUVI cu cel mult 25% din rata la care a avut loc reacția. Dacă pacientul nu prezintă o reacție suplimentară în interval de 1 oră și semnele vitale sunt stabile, viteza perfuziei poate fi crescută la fiecare 30 de minute, astfel cum este tolerată, până la maximum 50% din viteza la care a avut loc reacția.</li> <li>• Dacă după reluarea administrării revine reacția, opriți imediat perfuzia.</li> </ul>
	Gradul 4 (cu risc letal)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opriți imediat perfuzia și întrerupeți definitiv administrarea MINJUVI.</li> </ul>
Mielosupresie	Număr de trombocite mai mic de 50 000/ $\mu$ l	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amânați administrarea MINJUVI și a lenalidomidei și monitorizați hemoleucograma completă săptămânal până când numărul trombocitelor este de 50 000/<math>\mu</math>l sau mai mare.</li> <li>• Reluați administrarea MINJUVI la aceeași doză și a lenalidomidei în doză redusă dacă trombocitele revin la <math>\geq</math> 50 000/<math>\mu</math>l. Consultați RCP pentru lenalidomidă pentru modificarea dozelor.</li> </ul>
	Număr de neutrofile mai mic de 1 000/ $\mu$ l timp de cel puțin 7 zile sau Număr de neutrofile mai mic de 1 000/ $\mu$ l cu o creștere a temperaturii corporale până la 38 °C sau mai mare sau Număr de neutrofile mai mic de 500/ $\mu$ l	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amânați administrarea MINJUVI și a lenalidomidei și monitorizați hemoleucograma completă săptămânal până când numărul neutrofilelor este de 1 000/<math>\mu</math>l sau mai mare.</li> <li>• Reluați administrarea MINJUVI la aceeași doză și a lenalidomidei în doză redusă dacă neutrofilele revin la <math>\geq</math> 1 000/<math>\mu</math>l. Consultați RCP pentru lenalidomidă pentru modificarea dozelor.</li> </ul>

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea MINJUVI la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

##### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții vârstnici ( $\geq$  65 ani).

### *Insuficiența renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Nu sunt disponibile date de la pacienții cu insuficiență renală, severă pentru recomandări privind administrarea dozelor.

### *Insuficiența hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 5.2). Nu sunt disponibile date de la pacienții cu insuficiență hepatică, moderată sau severă pentru recomandări privind administrarea dozelor.

### Mod de administrare

MINJUVI este pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

- Pentru prima perfuzie din ciclul 1, viteza perfuziei intravenoase trebuie să fie de 70 ml/oră în primele 30 minute. După aceea, viteza trebuie crescută pentru a finaliza prima perfuzie într-o perioadă de 2,5 ore.
- Toate perfuziile ulterioare trebuie administrate într-o perioadă de 1,5 până la 2 ore.
- În caz de reacții adverse, luați în considerare modificările recomandate furnizate în Tabelul 1.
- MINJUVI nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente prin aceeași linie de perfuzie.
- MINJUVI nu trebuie administrat sub formă de injectare intravenoasă sau în bolus.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții menționați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

#### Reacții asociate perfuziei

Pot apărea reacții asociate perfuziei și au fost raportate mai frecvent în timpul primei perfuzii (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie strict monitorizați pe toată durata perfuziei. Pacienții trebuie sfătuiți să-și contacteze profesioniștii din domeniul sănătății dacă prezintă semne și simptome de reacții asociate perfuziei, inclusiv febră, frisoane, erupție cutanată tranzitorie sau probleme de respirație în decurs de 24 de ore de la perfuzie. Înainte de inițierea perfuziei cu tafasitamab trebuie administrată premedicație. Pe baza severității reacțiilor asociate perfuziei, perfuzia cu tafasitamab trebuie întreruptă sau oprită și trebuie instituită abordarea medicală adecvată (vezi pct. 4.2).

#### Mielosupresie

Tratamentul cu tafasitamab poate provoca mielosupresie gravă și/sau severă, incluzând neutropenie, trombocitopenie și anemie (vezi pct. 4.8). Hemoleucograma completă trebuie monitorizată pe toată durata tratamentului și înainte de administrarea fiecărui ciclu de tratament. Pe baza severității reacțiilor adverse, perfuzia cu tafasitamab trebuie amânată (vezi Tabelul 1). Consultați RCP pentru lenalidomidă pentru modificarea dozelor.

#### *Neutropenie*

În timpul tratamentului cu tafasitamab a fost raportată neutropenie, inclusiv neutropenie febrilă. Trebuie luată în considerare administrarea factorilor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF), în special la pacienții cu neutropenie de gradul 3 sau 4. Orice simptome sau semne de infecție trebuie să fie anticipate, evaluate și tratate.

### Trombocitopenie

În timpul tratamentului cu tafasitamab a fost raportată trombocitopenie. Trebuie luată în considerare amânarea administrării concomitente a medicamentelor care pot crește riscul de sângerare (de exemplu, antiagregante plachetare, anticoagulante). Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat semnele sau simptomele echimozei sau sângerării.

### Infecții

În timpul tratamentului cu tafasitamab au apărut infecții letale și grave, incluzând infecțiile oportuniste. Tafasitamab trebuie administrat pacienților cu infecție activă numai dacă infecția este tratată corespunzător și bine controlată. Pacienții cu antecedente de infecții recurente sau cronice pot prezenta un risc crescut de infecție și trebuie monitorizați în mod adecvat. Pacienții trebuie sfătuiți să-și contacteze profesioniștii din domeniul sănătății dacă prezintă febră sau alte manifestări ale unei potențiale infecții, cum sunt frisoane, tuse sau durere la urinare.

### Sindrom de liză tumorală

Pacienții cu încărcătură tumorală ridicată și tumoră cu proliferare rapidă pot prezenta un risc crescut de sindrom de liză tumorală. La pacienții cu DLBCL, a fost observat sindrom de liză tumorală în timpul tratamentului cu tafasitamab. Înainte de tratamentul cu tafasitamab trebuie luate măsuri/instituită profilaxie corespunzătoare în conformitate cu liniile directe locale. Pacienții trebuie strict monitorizați pentru sindromul de liză tumorală în timpul tratamentului cu tafasitamab.

### Imunizări

Siguranța imunizării cu vaccinuri vii după terapia cu tafasitamab nu a fost investigată, iar vaccinarea cu vaccinuri vii nu este recomandată concomitent cu tratamentul cu tafasitamab.

### Excipienți

Acest medicament conține 37,0 mg de sodiu per 5 flacoane (doza unui pacient cu greutatea de 83 kg), echivalent cu 1,85% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Tratamentul cu tafasitamab în asociere cu lenalidomidă nu trebuie inițiat la pacienții de sex feminin, cu excepția cazului în care sarcina a fost exclusă. Vă rugăm să consultați și Rezumatul caracteristicilor produsului pentru lenalidomidă.

### Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepția la femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului timp de 3 luni după sfârșitul tratamentului cu tafasitamab.

### Sarcina

Nu au fost efectuate studii cu tafasitamab privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Datele provenite din utilizarea tafasitamab la femeile gravide sunt inexistente. Cu toate acestea, se cunoaște că IgG traversează placentă și tafasitamabul poate provoca depleția celulelor B fetale, pe baza proprietăților farmacologice (vezi pct. 5.1). În cazul expunerii în timpul sarcinii, nou-născuții trebuie monitorizați din punct de vedere al depleției celulelor B și vaccinările cu virusuri cu virus viu trebuie amânate până când revine la normal numărul de celule B al sugarului (vezi pct. 4.4).

Tafasitamabul nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Lenalidomida poate avea efecte embrio-fetale nocive și este contraindicată pentru utilizarea în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă, cu excepția cazului în care sunt îndeplinite toate condițiile programului de prevenire a sarcinii.

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tafasitamabul se excretă în laptele uman. Cu toate acestea, se cunoaște faptul că IgG maternă se excretă în laptele uman. Nu există date provenite din utilizarea tafasitamabului la femeile care alăptează și nu se poate exclude un risc pentru copiii alăptați. Femeile trebuie sfătuite să nu alăpteze în timpul și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză de tafasitamab.

#### Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii specifice pentru a evalua efectul potențial al tafasitamabului asupra fertilității. Nu s-au observat efecte adverse asupra organelor reproductive de sex masculin și feminin în cadrul unui studiu de toxicitate cu doze repetată la animale (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

MINJUVI nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, a fost raportată fatigabilitate la pacienți care au utilizat tafasitamab și aceasta trebuie luată în considerare la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt: infecții (73%), neutropenie (51%), astenie (38%), anemie (38%), diaree (36%), diaree (36%), trombocitopenie (31%), tuse (26%), edem periferic (24%), pirexie (24%), scăderea apetitului alimentar (22%).

Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost infecția (26%), incluzând pneumonia (7%) și neutropenia febrilă (6%).

Întreruperea definitivă a tafasitamabului din cauza unei reacții adverse a avut loc la 15% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse care duc la întreruperea definitivă a tafasitamabului au fost infecții și infestări (5%), tulburări ale sistemului nervos (2,5%), și tulburări respiratorii, toracice și mediastinale (2,5%).

Frecvența modificării dozei sau a întreruperii din cauza reacțiilor adverse a fost de 65%. Cele mai frecvente reacții adverse care duc la întreruperea tratamentului cu tafasitamab au fost tulburările hematologice și limfatice (41%).

#### Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice sunt prezentate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele reacțiilor adverse se bazează pe studiul pivot de fază 2 MOR208C203 (L-MIND) cu 81 de pacienți. Pacienții au fost expuși la tafasitamab pentru o durată mediană de 7,7 luni. Frecvențele reacțiilor adverse din studiile clinice se bazează pe frecvențe ale evenimentelor adverse din toate cauzele, unde o proporție a evenimentelor pentru o reacție adversă poate avea alte cauze decât medicamentul, cum ar fi boala, alte medicamente sau cauze neasociate.

Frecvențele sunt definite, după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ); foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 2: Reacții adverse la pacienții cu DLBCL recidivat sau refractar care au primit tafasitamab în studiul clinic MOR208C203 (L-MIND)**

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvența</b>	<b>Reacții adverse</b>
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecții bacteriene, virale și fungice <sup>+</sup> , incluzând infecții oportuniste cu rezultate letale (de exemplu, aspergiloză bronhopulmonară, bronșită, pneumonie și infecție a tractului urinar)
	Frecvente	Septicemie (inclusiv septicemie neutropenică)
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)*	Frecvente	Carcinom bazocelular
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Neutropenie febrilă <sup>+</sup> , neutropenie <sup>+</sup> , trombocitopenie <sup>+</sup> , anemie, leucopenie <sup>+</sup>
	Frecvente	Limfopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Hipogamaglobulinemie
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Hipokaliemie, scădere a apetitului alimentar
	Frecvente	Hipokaliemie, hipomagneziemie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee, parestezie, disgeuzie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Dispnee, tuse
	Frecvente	Exacerbare a bolii pulmonare obstructive cronice, congestie nazală
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree, constipație, vărsături, greață, durere abdominală
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Hiperbilirubinemie, valori crescute ale transaminazelor (include valori crescute ale ALT și/sau AST), valori crescute ale gama-glutamyltransferazei
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată (include diferite tipuri de erupție cutanată tranzitorie, de exemplu, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată maculopapulară, erupție cutanată pruriginoasă, erupție cutanată eritematoasă)
	Frecvente	Prurit, alopecie, eritem, hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri de spate, spasme musculare
	Frecvente	Artralgie, durere la nivelul extremităților, durere musculoscheletică
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Creștere a valorilor creatininei serice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Astenie (include stare generală de rău), oboseală, edem periferic, pirexie
	Frecvente	Inflamație a mucoaselor
Investigații diagnostice	Frecvente	Scădere în greutate, valori crescute ale proteinei C reactive
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Frecvente	Reacție asociată perfuziei

<sup>+</sup>Informații suplimentare despre această reacție adversă sunt furnizate în textul de mai jos.

Comparativ cu incidențele terapiei în asociere cu lenalidomida, incidențele reacțiilor adverse non-hematologice asupra monoterapiei cu tafasitamab au scăzut cu cel puțin 10% pentru scăderea apetitului alimentar, astenie, hipokaliemie, constipație, greață, spasme musculare, dispnee și valorile crescute ale proteinei C reactive.



## Descrierea reacțiilor adverse selectate

### Mielosupresie

Tratamentul cu tafasitamab poate provoca mielosupresie gravă sau severă, incluzând neutropenie, trombocitopenie și anemie (vezi pct. 4.2 și 4.4).

În studiul L-MIND, mielosupresia (adică neutropenie, neutropenie febrilă, trombocitopenie, leucopenie, limfopenie sau anemie) a apărut la 65,4% dintre pacienții tratați cu tafasitamab. Mielosupresia a fost gestionată prin reducerea sau întreruperea administrării de lenalidomidă, întreruperea tafasitamabului și/sau administrarea G-CSF (vezi pct. 4.2 și 4.4). Mielosupresia a condus la întreruperea tafasitamabului la 41% și la întreruperea tafasitamabului la 1,2%.

### Neutropenie/neutropenie febrilă

Incidența neutropeniei a fost de 51%. Incidența neutropeniei de gradul 3 sau 4 a fost de 49%, iar a neutropeniei febrile de gradul 3 sau 4 a fost de 12%. Durata mediană a oricărei reacții adverse de neutropenie a fost de 8 zile (interval 1 – 222 zile); timpul median până la debutul primei neutropenii a fost de 49 zile (interval 1 – 994 zile).

### Trombocitopenie

Incidența trombocitopeniei a fost de 31%. Incidența trombocitopeniei de gradul 3 sau 4 a fost de 17%. Durata mediană a oricărei reacții adverse de trombocitopenie a fost de 11 zile (interval 1 – 470 zile); timpul median până la debutul primei neutropenii a fost de 71 zile (interval 1 – 358 zile).

### Anemie

Incidența anemiei a fost de 36%. Incidența anemiei de gradul 3 sau 4 a fost de 7%. Durata mediană a oricărei reacții adverse de anemie a fost de 15 zile (interval 1 – 535 zile); timpul median până la debutul primei anemii a fost de 49 zile (interval 1 – 1 129 zile).

Atunci când pacienții din studiul L-MIND au trecut de la tafasitamab și lenalidomidă în faza terapeutică în asociere la tafasitamab în monoterapie în faza extinsă de monoterapie, incidențele evenimentelor hematologice au scăzut cu cel puțin 20% pentru neutropenie, trombocitopenie și anemie; nu s-au raportat incidente de neutropenie febrilă cu monoterapia cu tafasitamab (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### Infecții

În cadrul studiului L-MIND, infecțiile au apărut la 73% dintre pacienți. Incidența infecțiilor de gradul 3 sau 4 a fost de 28%. Infecțiile de gradul 3 sau mai mari raportate cel mai frecvent au fost pneumonia (7%), infecții ale tractului respirator (4,9%), infecții ale tractului urinar (4,9%) și sepsis (4,9%). Infecția a fost fatală la < 1% dintre pacienți (pneumonie) în decurs de 30 de zile de la ultimul tratament.

Perioada mediană până la primul debut al infecției de gradul 3 sau 4 a fost de 62,5 zile (4 – 1.014 zile). Durata mediană a oricărei infecții a fost de 11 zile (1 – 392 zile).

Recomandările pentru gestionarea infecțiilor sunt furnizate în secțiunea 4.4.

Infecția a dus la întreruperea tafasitamabului la 27% și la oprirea tafasitamabului la 4,9%.

### Reacții asociate perfuziei

În cadrul studiului L-MIND, reacțiile asociate perfuziei au apărut la 6% dintre pacienți. Toate reacțiile asociate perfuziei au fost de gradul 1 și s-au remis în ziua apariției. Optzeci la sută dintre aceste reacții au apărut în timpul ciclului 1 sau 2. Simptomele au inclus frisoane, înroșire, dispnee și hipertensiune arterială (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### Imunogenitate

La 245 de pacienți tratați cu tafasitamab, nu au fost observați anticorpi anti-tafasitamab provocați de tratament sau intensificați de tratament. Anticorpii anti-tafasitamab preexistenți au fost detectați la 17/245 pacienți (6,9%) fără niciun impact asupra farmacocineticii, eficacității sau siguranței tafasitamabului.

## Grupe speciale de pacienți

### *Vârșnici*

La 81 de pacienți tratați în studiul L-MIND, 56 (69%) pacienți au avut vârsta > 65 de ani. Pacienții cu vârsta > 65 de ani au prezentat o incidență mai mare a evenimentelor adverse grave provocate de tratament (EAPT) (55%) decât pacienții ≤ 65 de ani (44%).

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

În cazul unei supradoze, pacienții trebuie să fie supravegheați cu atenție pentru a depista semnele sau simptomele reacțiilor adverse și trebuie să se administreze îngrijire de susținere, după caz.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, anticorpi monoclonali, codul ATC: L01FX12.

#### Mecanism de acțiune

Tafasitamabul este un anticorp monoclonal cu îmbunătățire la nivelul Fc care țintește antigenul CD19 exprimat pe suprafața limfocitelor pre-B și B mature.

După legarea la CD19, tafasitamabul mediază liza celulelor B prin:

- angajarea de celule imunitare efectoare, cum ar fi celulele natural killer, celule T  $\gamma\delta$  și fagocite
- inducerea directă a distrugerii celulelor (apoptoză)

Modificarea la nivelul Fc duce la citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi și fagocitoză celulară dependentă de anticorpi.

#### Efecte farmacodinamice

La pacienții cu DLBCL recidivat sau refractar, tafasitamabul a dus la o reducere a numărului de celule B din sângele periferic. Reducerea în raport cu numărul de celule B la nivelul inițial a atins 97% după opt zile de tratament în studiul L-MIND. Reducerea maximă a celulelor B la aproximativ 100% (mediana) a fost atinsă în decurs de 16 săptămâni de la tratament.

Deși depleția celulelor B din sângele periferic este un efect farmacodinamic măsurabil, acesta nu este corelat direct cu depleția celulelor B la nivelul organelor solide sau în depozite maligne.

#### Eficacitate clinică

Tafasitamabul plus lenalidomida urmate de monoterapia cu tafasitamab au fost studiate în studiul L-MIND, un studiu multicentric cu un singur braț în regim deschis. Acest studiu a fost efectuat la pacienți adulți cu DLBCL recidivantă sau refractară după 1 până la 3 terapii sistemice anterioare pentru DLBCL, care la momentul studiului nu au fost candidați pentru chimioterapie cu doză ridicată urmată de ASCT sau care au refuzat ASCT. Unul dintre terapiile sistemice anterioare a trebuit să includă o terapie țintită CD20. Studiul a exclus pacienții cu insuficiență hepatică severă (bilirubina serică totală > 3 mg/dl) și pacienții cu insuficiență renală (ClCr < 60 ml/min.), precum și pacienți cu antecedente sau dovezi ale unor boli cardiovasculare, SNC și/sau sistemice semnificative clinic. Pacienții cu antecedente cunoscute de genetică DLBCL „dublă/triplă” au fost, de asemenea, excluși la intrarea în studiu.

În primele trei cicluri, pacienților li s-a administrat tafasitamab 12 mg/kg prin perfuzie în ziua 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, plus o doză de încărcare în ziua 4 a ciclului 1. Ulterior, tafasitamabul a fost administrat în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu până la progresia bolii. Înainte de primele trei perfuzii de tafasitamab, s-a administrat premedicație, inclusiv antipiretice, blocante ale receptorilor de histamină H1 și H2 și glucocorticosteroizi, cu 30 până la 120 de minute înainte de primele trei perfuzii cu tafasitamab.

Pacienții și-au autoadministrat 25 mg de lenalidomidă zilnic în zilele 1 până la 21 din fiecare ciclu de 28 de zile, până la 12 cicluri.

În total, 81 de pacienți au fost înrolați în studiul L-MIND. Vârsta mediană a fost de 72 de ani (interval între 47 și 86 de ani), 89% erau de rasă albă, iar 54% erau de sex masculin. Dintre cei 81 de pacienți, 74 (1,4%) aveau scor de performanță ECOG de 0 sau 1, iar 7 (8,6%) aveau scor ECOG de 2. Numărul median de terapii anterioare a fost doi (interval: 1 la 4), cu 40 de pacienți (49,4%) administrându-li-se o terapie anterioară și 35 de pacienți (43,2%) administrându-li-se 2 linii de tratament anterioare. Cinci pacienți (6,2%) au avut 3 linii de tratament anterioare și 1 (1,2%) a avut 4 linii anterioare de tratament. Toți pacienții au primit o terapie anterioară cu CD20. Opt pacienți au avut un diagnostic de DLBCL transformat din limfom de grad scăzut. Cincisprezece pacienți (18,5%) aveau o boală refractară primară, 36 (44,4%) au fost refractari la ultima lor terapie anterioară, iar 34 (42,0%) au fost refractari la rituximab. Nouă pacienți (11,1%) au primit anterior ASCT. Motivele principale pentru pacienții care nu sunt candidați pentru ASCT au inclus vârsta (45,7%), refractară la chimioterapia de salvare (23,5%), comorbidități (13,6%) și refuzul chimioterapiei cu doze mari/ASCT (16,0%).

Unui pacient i s-a administrat tafasitamab, dar nu și lenalidomidă. Restul de 80 de pacienți au luat cel puțin o doză de tafasitamab și lenalidomidă. Toți pacienții înrolați în studiul L-MIND aveau diagnosticul cu DLBCL pe baza patologiei locale. Cu toate acestea, conform evaluării patologiei la nivel central, 10 pacienți nu au putut fi clasificați drept DLBCL.

Durata mediană a expunerii la tratament a fost de 9,2 luni (interval: 0,23, 54,67 luni). Douăzeci și doi (39,5%) pacienți au finalizat 12 cicluri de tafasitamab. Treizeci (37,0%) pacienți au finalizat 12 cicluri de lenalidomidă.

Criteriul final de evaluare primar privind eficacitatea a fost cel mai bun punct de răspuns obiectiv (RRO), definit ca proporția de subiecți cu răspuns complet și parțial, conform evaluării de către o comisie independentă de analiză (IRC). Alte criterii finale de evaluare privind eficacitatea au inclus durata răspunsului (DR), supraviețuirea fără progresia bolii (SPF) și supraviețuirea generală (SG). Rezultatele privind eficacitatea sunt rezumate în tabelul 3.

**Tabelul 3: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu limfom cu celule B mari recidivat sau refractar, în cadrul studiului MOR208C203 (L-MIND)**

Parametru de eficacitate	Tafasitamab + lenalidomidă (N = 81 [ITT]*)	
	30-NOV-2019 <i>cut-off</i> (analiză de 24 de luni)	30-OCT-2020 <i>cut-off</i> (analiză de 35 de luni)
<b>Criteriu final principal de evaluare</b>		
<b>Cel mai bun nivel de răspuns obiectiv (conform IRC)</b>		
Rata globală de răspuns, n (%) (Î 95%)	46 (56,8) [45,3; 67,8]	46 (56,8) [45,3; 67,8]
Rata de răspuns complet, n (%) (Î 95%)	32 (39,5) [28,8; 51,0]	32 (39,5) [28,8; 51,0]
Rata de răspuns parțial, n (%) (Î 95%)	14 (17,3) [9,8; 27,3]	14 (17,3) [9,8; 27,3]
<b>Criteriu final de evaluare secundar</b>		
<b>Durata totală a răspunsului (completă + răspuns parțial)<sup>a</sup></b>		
Mediana, luni (Î 95%)	34,6 [26,1; NR]	43,9 [26,1; NR]

ITT = intenția de a trata; NR = nerealizat

\* Unui pacient i s-a administrat numai tafasitamab

Î: Intervalul de încredere binomial, folosind metoda Clopper Pearson; NR: nu a fost atins

<sup>a</sup> Estimări Kaplan-Meier

Supraviețuirea generală (SG) a fost un criteriu final de evaluare secundar în cadrul studiului. După o perioadă mediană de urmărire de 42,7 luni (Î 95%: 38,0; 47,2), SG mediană a fost de 31,6 luni (Î 95%: 18,3; nerealizat).

Dintre cei opt pacienți care au avut DLBCL transformat din limfom anterior indolent, șapte pacienți au avut un răspuns obiectiv (trei pacienți RC, patru pacienți PR) și un pacient a avut o boală stabilă ca cel mai bun răspuns la tratamentul cu tafasitamab + lenalidomidă.

### Vârșnici

În setul ITT, 36 din 81 de pacienți aveau vârsta  $\leq 70$  de ani și 45 din 81 de pacienți aveau vârsta  $> 70$  de ani. Nu s-au observat diferențe generale în ceea ce privește eficacitatea pentru pacienții  $\leq 70$  de ani față de pacienții cu vârsta  $> 70$  de ani.

### Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu MINJUVI la toate subgrupele de copii și adolescenți în limfomul cu celule B mari difuze (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agencia Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Absorbția, distribuția, metabolizarea și eliminarea au fost documentate pe baza unei analize farmacocinetice a populației.

### Absorbție

Pe baza unei analize a tafasitamabului în asociere cu lenalidomidă, media concentrațiilor minime serice ale tafasitamabului ( $\pm$  abaterea standard) au fost  $179 (\pm 53) \mu\text{g/ml}$  în timpul administrărilor intravenoase (plus o doză suplimentară în ziua 4 a ciclului 1) de  $12 \text{ mg/kg}$ . În timpul administrării la fiecare 14 zile de la ciclul 4, media concentrațiilor serice minime a fost  $153 (\pm 68) \mu\text{g/ml}$ .

Concentrațiile serice maxime totale de tafasitamab au fost  $483 (\pm 109) \mu\text{g/ml}$ .

### Distribuție

Volumul total de distribuție pentru tafasitamab a fost de 9,3 l.

### Metabolizare

Calea exactă prin care tafasitamabul este metabolizat nu a fost caracterizată. Ca anticorp monoclonal IgG uman, se preconizează că tafasitamabul va fi degradat în peptide mici și aminoacizi prin aceleași căi catabolice și în același mod ca IgG endogene.

### Eliminare

Clearance-ul tafasitamabului a fost de  $0,41 \text{ l/zi}$ , iar timpul de înjumătățire final a fost de 16,9 zile. În urma observațiilor pe termen lung, s-a constatat că clearance-ul tafasitamabului scade în timp până la  $0,19 \text{ l/zi}$  după doi ani.

### Grupe speciale de pacienți

Vârsta, greutatea corporală, sexul, dimensiunea tumorii, tipul bolii, numărul de celule B sau numărul absolut de limfocite, anticorpul anti-medicament, lactat dehidrogenaza și nivelurile albuminei serice nu au avut niciun efect relevant asupra farmacocineticii tafasitamabului. Influența rasei și a etniei asupra farmacocineticii tafasitamabului nu este cunoscută.

### *Insuficiența renală*

Efectul insuficienței renale nu a fost testat formal în studii clinice dedicate; cu toate acestea, nu s-au observat diferențe semnificative clinic în ceea ce privește farmacocinetica tafasitamabului pentru insuficiența renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei (ClCr)  $\geq 30$  și  $< 90$  ml/min estimate prin ecuația Cockcroft-Gault). Efectul insuficienței renale severe la boala renală în stadiu terminal (ClCr  $< 30$  ml/min) nu este cunoscut.

### *Insuficiența hepatică*

Efectul insuficienței hepatice nu a fost testat formal în studii clinice dedicate; cu toate acestea, nu s-au observat diferențe semnificative clinic în ceea ce privește farmacocinetica tafasitamabului pentru insuficiența hepatică ușoară (bilirubina totală  $\leq$  limita superioară a normalului (LSN) și aspartataminotransferaza totală de 1 până la 1,5 ori LSN și orice AST). Efectul insuficienței hepatice moderate până la severe (bilirubina totală  $> 1,5$  ori LSN și orice AST) nu este cunoscut.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice nu arată niciun pericol special pentru om.

### Studii de toxicologie privind dozele repetate

Tafasitamabul s-a dovedit foarte specific pentru antigenul CD19 pe celulele B. Studii de toxicitate după administrarea intravenoasă la maimuțele cynomolgus nu au arătat niciun alt efect decât depleția farmacologică așteptată a celulelor B din sângele periferic și în țesuturi limfoide. Aceste modificări s-au inversat după încetarea tratamentului.

### Mutagenitate/carcinogenitate

Având în vedere că tafasitamabul este un anticorp monoclonal, nu s-au efectuat studii privind genotoxicitatea și carcinogenitatea, deoarece aceste teste nu sunt relevante pentru această moleculă în indicația propusă.

### Toxicitate reproductivă

Nu s-au efectuat studii de toxicitate privind funcția de reproducere și dezvoltare, nici studii specifice pentru evaluarea efectelor asupra fertilității. Cu toate acestea, nu au fost observate efecte adverse asupra organelor reproducătoare la masculi și femele și nu s-au observat efecte asupra lungimii ciclului menstrual la femele în cadrul studiului de toxicitate cu doze repetate de 13 săptămâni la maimuțele cynomolgus.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Citrat sodic dihidrat  
Acid citric monohidrat  
Trehaloză dihidrat  
Polisorbat 20

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6. Nu s-au observat incompatibilități cu materialele standard pentru perfuzie.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

#### Flacon nedeschis

4 ani

### Soluția reconstituită (înainte de diluare)

Stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată pentru până la 24 ore la temperaturi de 2 °C – 25 °C. Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită trebuie utilizată imediat, mai puțin dacă metoda de reconstituire preîntâmpină riscul de contaminare microbială. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare pe parcursul utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului. A nu se congela sau agita.

### Soluție diluată (pentru perfuzie)

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată pentru până la maxim 36 de ore la temperaturi de 2 °C – 8 °C urmate până la 24 ore la până la 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, soluția diluată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare pe parcursul utilizării și înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu ar trebui să fie mai mari de 24 ore la temperaturi de 2 – 8 °C, cu excepția situațiilor în care diluarea s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate. A nu se congela sau agita.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea și diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din sticlă transparentă de tip I cu dop, din cauciuc butilic, capsă din aluminiu și un capac fără filet detașabil, din plastic, conținând 200 mg tafasitamab. Mărime de ambalaj cu un flacon.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

MINJUVI este furnizat în flacoane sterile, fără conservanți, pentru o singură utilizare.

MINJUVI trebuie reconstituit și diluat înainte de perfuzia intravenoasă.

Utilizați tehnica aseptică adecvată pentru reconstituire și diluare.

### Instrucțiuni de reconstituire

- Determinați doza de tafasitamab pe baza greutății pacientului, înmulțind 12 mg cu greutatea pacientului (kg). Apoi calculați numărul de flacoane de tafasitamab necesare (fiecare flacon conține 200 mg tafasitamab) (vezi pct. 4.2).
- Utilizând o seringă sterilă, adăugați ușor 5,0 ml de apă sterilă pentru injecții în fiecare FLACON de Minjuvi. Direcționați fluxul spre pereții fiecărui flacon și nu direct spre pulberea liofilizată.
- Rotiți ușor flaconul(flacoanele) reconstituit(e) pentru a ajuta la dizolvarea pulberii liofilizate. A nu se agita sau roti puternic. Nu extrageți conținutul până când nu s-au dizolvat complet toate particulele solide. Pulberea liofilizată trebuie să se dizolve în decurs de 5 minute.
- Soluția reconstituită trebuie să fie o soluție incoloră până la ușor gălbuie. Înainte de a continua, asigurați-vă că nu există particule sau modificări de culoare, prin inspectare vizuală. Dacă soluție este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule vizibile, aruncați flaconul(flacoanele).

### Instrucțiuni pentru diluare

- Trebuie utilizată o pungă de perfuzie conținând 250 ml clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă.
- Calculați volumul total necesar de soluție de tafasitamab reconstituită de 40 mg/ml. Extrageți un volum egal cu acesta din punga de perfuzie și eliminați volumul retras.
- Extrageți volumul total calculat (ml) de soluție de tafasitamab reconstituită din flacon(flacoane) și adăugați încet la punga de perfuzie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Eliminați orice porțiune neutilizată de tafasitamab rămasă în flacon.
- Concentrația finală a soluției diluate trebuie să fie între 2 mg/ml și 8 mg/ml de tafasitamab.
- Amestecați ușor punga intravenoasă răsturnând încet punga. Nu agitați.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Incyte Biosciences Distribution B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Țările de Jos

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/21/1570/001

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 26 august 2021

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**



## **A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

Birkendorfer Str. 65

88397 Biberach a.d.R.

Germania

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Țările de Jos

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

<b>Descrierea</b>	<b>Data de finalizare</b>
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța tafasitamabului în asociere cu lenalidomidă în limfomul cu celule B mari difuze la pacienții care nu sunt eligibili pentru TACS, DAPP trebuie să desfășoare și să depună rezultatele unui studiu cu un singur braț cu tafasitamab în asociere cu lenalidomidă în cadrul indicației aprobate, conform unui protocol agreat.	Decembrie 2026
Pentru a reconfirma profilul de siguranță al tafasitamabului în asociere cu lenalidomida, solicitantul va depune rezultatele unui studiu de fază 3, multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, de comparare a tafasitamabului plus lenalidomidă, în plus față de R-CHOP față de R-CHOP la pacienți netratați anterior, cu risc crescut-intermediar și risc crescut cu limfom cu celule B mari difuze (DLBCL), nou diagnosticați.	Decembrie 2025
Pentru a confirma siguranța pe termen lung a tafasitamabului, solicitantul trebuie să depună rezultatele unui studiu de fază 2/3, randomizat, multicentric cu tafasitamab și bendamustină comparativ cu rituximab și bendamustină la pacienții cu limfom cu celule B mari difuze recidivant sau refractar (DLBCL R-R) care nu sunt eligibili pentru chimioterapia cu doză crescută (CDC) și transplantul autolog de celule stem (TACS).	Martie 2025

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

MINJUVI 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă  
tafasitamab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE)**

Un flacon de pulbere conține 200 mg de tafasitamab.  
După reconstituire, fiecare ml de soluție conține tafasitamab 40 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: citrat de sodiu dihidrat, acid citric monohidrat, trehaloză dihidrat și polisorbitat 20. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă  
1 flacon

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Pentru utilizare intravenoasă după reconstituire și diluare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.  
A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Incyte Biosciences Distribution B.V.  
Paasheувелweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Țările de Jos

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/21/1570/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

MINJUVI 200 mg pulbere pentru concentrat  
tafasitamab  
Pentru utilizare intravenoasă după reconstituire și diluare

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**



## Prospect: Informații pentru utilizator

### MINJUVI 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă tafasitamab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este MINJUVI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați MINJUVI
3. Cum se utilizează MINJUVI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează MINJUVI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este MINJUVI și pentru ce se utilizează

##### Ce este MINJUVI

MINJUVI conține substanța activă tafasitamab. Acesta este un tip de proteină numită un anticorp monoclonal conceput pentru a distruge celulele canceroase. Această proteină acționează prin atașarea la o țintă specifică de pe suprafața unui tip de globule albe numite celule B sau limfocite B. Când tafasitamabul se lipește de suprafața acestor celule, celulele mor.

##### Pentru ce se utilizează MINJUVI

MINJUVI este utilizat pentru tratarea adulților cu cancer al celulelor B, denumit limfom cu celule B mari difuze. Se utilizează atunci când cancerul a revenit după sau nu a răspuns la tratamentul anterior, dacă pacienții nu pot fi tratați cu un transplant de celule stem.

##### Cu ce alte medicamente se administrează MINJUVI

MINJUVI este utilizat împreună cu un alt medicament pentru cancer, lenalidomida, la începutul tratamentului, după care tratamentul MINJUVI este continuat în exclusivitate.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați MINJUVI

##### Nu se va utiliza MINJUVI

- dacă sunteți alergic la tafasitamab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6)

##### Atenționări și precauții

Înainte de a utiliza MINJUVI, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți o infecție sau ați avut în trecut infecții recurente.

Este posibil să observați următoarele în timpul tratamentului cu MINJUVI:

- **Reacții asociate perfuziei**  
Reacțiile asociate perfuziei pot apărea cel mai frecvent în timpul primei perfuzii. Medicul dvs. vă va monitoriza pentru reacții asociate perfuziei în timpul perfuziei cu MINJUVI. Informați-vă medicul imediat dacă aveți reacții cum sunt febră, frisoane, înroșire, erupție cutanată sau dificultăți de respirație în decurs de 24 de ore de la perfuzie.  
Medicul dvs. vă va administra tratamentul înainte de fiecare perfuzie pentru a reduce riscul de reacții asociate perfuziei. Dacă nu aveți reacții, medicul dumneavoastră poate decide că nu aveți nevoie de aceste medicamente la perfuziile ulterioare.
- **Număr redus de celule sanguine**  
Tratamentul cu MINJUVI poate reduce sever numărul anumitor tipuri de globule din sânge din organismul dumneavoastră, cum sunt globulele albe din sânge, numite neutrofile, trombocite și globule roșii. Spuneți-i medicului dumneavoastră imediat dacă aveți febră de 38 °C sau mai mare sau orice semne de învinețire sau sângerare, deoarece acestea pot fi semne ale unei astfel de reduceri.  
Medicul dumneavoastră va verifica numărul de globule din sânge pe parcursul tratamentului și înainte de a începe fiecare ciclu de tratament.
- **Infecții**  
În timpul și ulterior tratamentului cu MINJUVI pot apărea infecții grave, inclusiv infecțiile care pot provoca decesul. Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă observați semne ale unei infecții, cum ar fi febra de 38 °C sau mai mare, frisoane, tuse sau durere la urinare.
- **Sindrom de liză tumorală**  
Unele persoane pot prezenta concentrații neobișnuit de crescute ale unor substanțe (cum sunt potasiul și acidul uric) în sânge provocate de distrugerea rapidă a celulelor afectate de cancer în timpul tratamentului. Acesta este denumit sindrom de liză tumorală. Spuneți-i medicului dvs. dacă aveți simptome cum ar fi greața, vărsăturile, lipsa poftei de mâncare sau oboseala, urina închisă la culoare, scăderea durerii urinare sau de spate, crampe musculare, amorțeală sau palpitații ale inimii. Medicul dumneavoastră vă poate administra tratament înainte de fiecare perfuzie pentru a reduce riscul de sindrom de liză tumorală și de a efectua analize de sânge pentru a vă verifica prezența sindromului de liză tumorală.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați vreuna dintre următoarele probleme.

### Copii și adolescenți

MINJUVI nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există informații despre utilizarea la această grupă de vârstă.

### MINJUVI împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Nu se recomandă utilizarea vaccinurilor vii în timpul tratamentului cu tafasitamab.

### Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dvs. sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- **Contracepția**  
Se recomandă ca femeile aflate la vârsta fertilă să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu MINJUVI și timp de 3 săptămâni după oprirea tratamentului.
- **Sarcina**  
Nu utilizați MINJUVI în timpul sarcinii și dacă aveți potențial fertil fără utilizarea contracepției. Sarcina trebuie exclusă înainte de tratament. Spuneți-i medicului dumneavoastră imediat dacă rămâneți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă în timpul tratamentului cu MINJUVI.

MINJUVI este administrat cu lenalidomida timp de până la 12 cicluri. **Lenalidomida poate avea efecte embrio-fetale dăunătoare și trebuie să nu fie utilizată în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă**, cu excepția cazului în care sunt îndeplinite toate condițiile programului de prevenire a sarcinii pentru lenalidomidă. Medicul dumneavoastră vă va furniza mai multe informații și recomandări.

- **Alăptarea**

Nu alăptați în timpul tratamentului cu MINJUVI și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză. Nu se cunoaște dacă tafasitamabului trece în laptele matern.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

MINJUVI nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, a fost raportată fatigabilitate la pacienți care au utilizat tafasitamab și aceasta trebuie luată în considerare la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

### **MINJUVI conține sodiu**

Acest medicament conține 37,0 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare doză de 5 flacoane (doza unui pacient cu greutatea de 83 kg). Aceasta este echivalentă cu 1,85% din maximumul recomandat.

## **3. Cum se utilizează MINJUVI**

Un medic cu experiență în tratarea cancerului va supraveghea tratamentul dumneavoastră. MINJUVI vă va fi administrat într-una din vene prin perfuzie (picurare în venă). În timpul și după perfuzie, veți fi verificat periodic din punct de vedere al reacțiilor asociate perfuziei.

MINJUVI vă va fi administrat în cicluri de 28 de zile. Doza pe care o primiți se bazează pe greutatea dumneavoastră și va fi determinată de medicul dumneavoastră.

Doza recomandată este de 12 mg tafasitamab per kilogram de greutate corporală. Acest lucru este administrat ca perfuzie într-o venă conform următoarei scheme:

- Ciclul 1: perfuzie în ziua 1, 4, 8, 15 și 22 ale ciclului
- Ciclurile 2 și 3: perfuzie în ziua 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu
- Ciclul 4 și după: perfuzie în ziua 1 și 15 a fiecărui ciclu

În plus, medicul dumneavoastră vă va prescrie să luați capsule de lenalidomidă pentru până la douăsprezece cicluri. Doza inițială recomandată de lenalidomidă este de 25 mg zilnic în zilele 1 până la 21 ale fiecărui ciclu.

Medicul ajustează doza inițială și dozarea ulterioară, dacă este necesar.

Tratamentul cu lenalidomidă este oprit după maximum douăsprezece cicluri de terapie în asociere. Ciclurile de tratament cu MINJUVI în monoterapie sunt apoi continuate până când boala se agravează sau prezentați reacții inacceptabile.

### **Dacă vi s-a administrat mai mult MINJUVI decât trebuie**

Deoarece medicamentul este administrat în spital sub supravegherea medicului, acest lucru este puțin probabil. Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă credeți că vi s-ar putea da prea mult MINJUVI.

Dacă aveți alte întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați vreuna dintre următoarele reacții adverse grave – este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:** Acestea pot fi simptome noi sau o schimbare a simptomelor dumneavoastră actuale.

- infecții grave, simptome posibile: febră, frisoane, dureri în gât, tuse, senzația de lipsă de aer, greață, vărsături, diaree. Acestea pot fi deosebit de semnificative dacă vi s-a spus că aveți o valoare scăzută de globule albe numite neutrofile.
- pneumonie (infecție pulmonară)
- sepsis (infecție în fluxul sanguin)

#### Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați vreuna dintre următoarele reacții adverse:

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- număr redus de globule din sânge
  - globule albe din sânge, în special un tip numit neutrofile; simptome posibile: febră de 38 °C sau mai mare, sau orice simptome ale unei infecții
  - trombocite; simptome posibile: învinetire sau sângerare neobișnuită, fără sau numai la leziuni minore
  - globule roșii din sânge; simptome posibile: piele sau buze palide, oboseală, senzația de lipsă de aer
- infecții bacteriene, virale sau fungice, cum sunt infecții ale tractului respirator, bronșită, inflamație a plămânilor, infecții ale tractului urinar
- erupție trecătoare pe piele
- valoare scăzută a potasiului în sânge la analize de sânge
- crampe musculare
- durere de spate
- umflarea brațelor și/sau a picioarelor din cauza acumulării de lichid
- slăbiciune, oboseală, stare generală de rău
- febră
- diaree
- constipație
- dureri abdominale
- greață
- vărsături
- tuse
- senzație de lipsă de aer
- scădere a poftei de mâncare

**Frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- agravarea dificultăților de respirație provocate de căile respiratorii pulmonare îngustate, numite boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC)
- dureri de cap
- senzație anormală a pielii, cum sunt furnicături, înțepături, amorțeală
- mâncărimi
- înroșirea pielii
- reacții asociate perfuziei  
Aceste reacții pot apărea în timpul perfuziei cu MINJUVI sau în decurs de 24 de ore după perfuzie. Posibilele simptome sunt febră, frisoane, bufeuri sau dificultăți de respirație.
- simț al gustului modificat
- căderea părului

- transpirație anormală
- durere la nivelul brațelor sau picioarelor
- durere musculară și articulară
- scădere în greutate
- congestie nazală
- inflamație a membranelor care căptușesc organele, cum este gura
- lipsa anumitor globule albe din sânge numite limfocite, la analize de sânge
- o problemă cu sistemul imunitar numit hipogammaglobulinemie
- la analize de sânge, valoare scăzută a următoarelor
  - calciu
  - magneziu
- la analize de sânge, valoare crescută a următoarelor
  - proteina C reactivă, care poate fi rezultatul inflamației sau al infecțiilor
  - creatinina, produs de descompunere din țesutul muscular
  - enzime hepatice: gama-glutamyltransferază, transaminaze
  - bilirubină, o substanță de descompunere galbenă a pigmentilor sanguini
- un cancer de piele numit carcinom cu celule bazale

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacție adversă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

### **5. Cum se păstrează MINJUVI**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

#### **Ce conține MINJUVI**

- Substanța activă este tafasitamabul. Un flacon conține 200 mg de tafasitamab. După reconstituire, fiecare ml de soluție conține tafasitamab 40 mg.
- Celelalte ingrediente sunt citrat de sodiu dihidrat, acid citric monohidrat, trehaloză dihidrat, polisorbata 20 (vezi pct. 2 „MINJUVI conține sodiu”).

#### **Cum arată MINJUVI și conținutul ambalajului**

MINJUVI este o pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă. Este o pulbere liofilizată de culoare albă până la ușor gălbuie într-un flacon din sticlă transparentă cu dop din cauciuc, capsă din aluminiu și capac fără filet detașabil, din plastic.

Fiecare cutie conține 1 flacon.

## **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Țările de Jos

### **Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.**

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

### **Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

---

### **Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**

MINJUVI este furnizat în flacoane sterile, fără conservanți, pentru o singură utilizare.

MINJUVI trebuie reconstituit și diluat înainte de perfuzia intravenoasă.

Utilizați tehnica aseptică adecvată pentru reconstituire și diluare.

#### **Instrucțiuni de reconstituire**

- Determinați doza de tafasitamab pe baza greutatei pacientului, înmulțind 12 mg în funcție de greutatea pacientului (kg). Apoi calculați numărul de flacoane de tafasitamab necesare (fiecare flacon conține 200 mg de tafasitamab).
- Utilizând o seringă sterilă, adăugați ușor 5,0 ml de apă sterilă pentru injecții în fiecare flacon de MINJUVI. Direcționați fluxul spre pereții fiecărui flacon și nu direct spre pulberea liofilizată.
- Rotiți ușor flaconul(flacoanele) reconstituit(e) pentru a ajuta la dizolvarea pulberii liofilizate. A nu se face agita sau roti puternic. Nu extrageți conținutul până când nu s-au dizolvat complet toate particulele solide. Pulberea liofilizată trebuie să se dizolve în decurs de 5 minute.
- Soluția reconstituită trebuie să fie o soluție incoloră până la ușor gălbuie. Înainte de a continua, asigurați-vă că nu există particule sau modificări de culoare, prin inspectare vizuală. Dacă soluție este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule vizibile, aruncați flaconul(flacoanele).

#### **Instrucțiuni pentru diluare**

- Trebuie utilizată o pungă de perfuzie conținând 250 ml clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă.
- Calculați volumul total necesar de soluție de tafasitamab reconstituită de 40 mg/ml. Extrageți un volum egal cu acesta din punga de perfuzie și eliminați volumul retras.
- Extrageți volumul total calculat (ml) de soluție de tafasitamab reconstituită din flacon(flacoane) și adăugați încet la punga de perfuzie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Eliminați orice porțiune neutilizată de tafasitamab rămasă în flacon.
- Concentrația finală a soluției diluate trebuie să fie între 2 mg/ml și 8 mg/ml de tafasitamab.
- Amestecați ușor punga intravenoasă răsturnând încet punga. Nu agitați.

#### **Mod de administrare**

- Pentru prima perfuzie din ciclul 1, viteza perfuziei intravenoase trebuie să fie de 70 ml/oră în primele 30 minute. După aceea, viteza trebuie crescută pentru a finaliza prima perfuzie într-o perioadă de 2,5 ore.
- Toate perfuziile ulterioare trebuie administrate într-o perioadă de 1,5 până la 2 ore.
- Nu administrați concomitent alte medicamente prin aceeași linie de perfuzie.
- MINJUVI nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă sau în bolus.

#### **Soluția reconstituită (înainte de diluare)**

Stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată pentru până la 24 ore la temperaturi de 2 °C – 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită trebuie utilizată imediat, cu excepția cazului în care metoda de reconstituire preîntâmpină riscul de contaminare microbiană. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare pe parcursul utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

#### **Soluție diluată (pentru perfuzie)**

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată pentru până la maxim 36 de ore la temperaturi de 2 °C– 8 °C urmate până la 24 ore la până la 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, soluția diluată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare pe parcursul utilizării și înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu ar trebui să fie mai mari de 24 ore la 2 până la 8 °C, cu excepția situațiilor în care diluarea s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.