

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

MINJUVI 200 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala praška vsebuje 200 mg tafasitamaba.

Po rekonstituciji en ml raztopine vsebuje 40 mg tafasitamaba.

Tafasitamab je humanizirano monoklonsko protitelo, specifično za CD19, iz podrazreda imunoglobulinov G (IgG), ki se izdeluje v celicah sesalcev (ovarijih kitajskega hrčka) s tehnologijo rekombinantne DNA.

### Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena viala zdravila MINJUVI vsebuje 7,4 mg natrija. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat).

Bel do rahlo rumenkast liofiliziran prašek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo MINJUVI je indicirano v kombinaciji z zdravilom lenalidomid, čemur sledi monoterapija z zdravilom MINJUVI, ki se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z recidivnim ali refraktarnim difuznim velikoceličnim limfomom B (*DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma*), ki niso primerni kandidati za avtologno presaditev matičnih celic (*ASCT – autologous stem cell transplant*).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo MINJUVI mora dajati zdravstveni delavec, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov z rakom.

#### *Priporočena premedikacija*

Premedikacija za zmanjšanje tveganja za reakcije, povezane z infundiranjem, je treba dajati 30 minut do 2 uri pred infundiranjem tafasitamaba. Pri bolnikih, pri katerih se med prvimi tremi infuzijami ne pojavijo reakcije, povezane z infundiranjem, je pri nadaljnjih infuzijah premedikacija izbirna. Premedikacija lahko vključuje antipiretike (npr. paracetamol), zaviralce histaminskih receptorjev H1 (npr. difenhidramin), zaviralce histaminskih receptorjev H2 (npr. cimetidin) ali glukokortikosteroide (npr. metilprednizolon).

#### *Zdravljenje reakcij, povezanih z infundiranjem*

Če se pojavi reakcija, povezana z infundiranjem (2. ali višja stopnja), je treba infundiranje prekiniti. Poleg tega je treba začeti z ustreznim zdravljenjem simptomov. Po odpravi ali zmanjšanju znakov in simptomov na 1. stopnjo, se lahko infundiranje zdravila MINJUVI nadaljuje z zmanjšano hitrostjo infundiranja (glejte preglednico 1).

Če se pri bolniku pojavi z infundiranjem povezana reakcija 1. do 3. stopnje, je treba pred nadaljnjim infundiranjem tafasitamaba opraviti premedikacijo.

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila MINJUVI je 12 mg na kg telesne mase, dan v obliki intravenske infuzije po naslednjem urniku:

- 1. cikel: infundiranje na 1., 4., 8., 15. in 22. dan cikla.
- 2. in 3. cikel: infundiranje na 1., 8., 15. in 22. dan vsakega cikla.
- 4. cikel do napredovanja bolezni: infundiranje na 1. in 15. dan vsakega cikla.

Vsak cikel traja 28 dni.

Poleg tega morajo bolniki od 1. do 21. dne vsakega cikla sami vzeti kapsulo lenalidomida v priporočenem začetnem odmerku 25 mg na dan. Začetni odmerek in nadaljnje odmerjanje se lahko prilagodita skladno s povzetkom glavnih značilnosti zdravila za lenalidomid.

Kombinacija zdravila MINJUVI in lenalidomida se daje največ dvanajst ciklov.

Zdravljenje z lenalidomidom je treba prekiniti po največ dvanajstih ciklih kombiniranega zdravljenja. Bolniki naj infuzije zdravila MINJUVI še naprej prejemajo kot monoterapijo 1. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

#### Prilagoditev odmerka

Preglednica 1 vsebuje prilagoditve odmerka v primeru neželenih učinkov. Za prilagoditve odmerka v zvezi z lenalidomidom glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za lenalidomid.

**Preglednica 1: Prilagoditve odmerka v primeru neželenih učinkov**

Neželeni učinek	Resnost	Prilagoditev odmerka
Reakcije, povezane z infundiranjem	2. stopnja (zmerna)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Takoj prekinite infundiranje z zdravilom MINJUVI ter obravnavajte znake in simptome.</li><li>• Ko znaki in simptomi izzvenijo ali se zmanjšajo na 1. stopnjo, nadaljujte infundiranje zdravila MINJUVI z največ 50 % hitrosti, pri kateri se je pojavila reakcija. Če se pri bolniku v 1 uri ne pojavi nadaljnja reakcija in so vitalni znaki stabilni, lahko hitrost infundiranja povečate vsakih 30 minut, kolikor bolnik prenaša, do hitrosti, pri kateri se je pojavila reakcija.</li></ul>

Neželeni učinek	Resnost	Prilagoditev odmerka
	3. stopnja (huda)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Takoj prekinite infundiranje zdravila MINJUVI ter obravnavajte znake in simptome.</li> <li>• Ko znaki in simptomi izzvenijo ali se zmanjšajo na 1. stopnjo, nadaljujte infundiranje zdravila MINJUVI z največ 25 % hitrosti, pri kateri se je pojavila reakcija. Če se pri bolniku v 1 uri ne pojavi nadaljnja reakcija in so vitalni znaki stabilni, se lahko hitrost infundiranja poveča vsakih 30 minut, kolikor bolnik prenaša, na največ 50 % hitrosti, pri kateri se je pojavila reakcija.</li> <li>• Če se po ponovni izpostavitvi reakcija ponovi, infundiranje takoj prekinite.</li> </ul>
	4. stopnja (smrtno nevarna)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infundiranje nemudoma prekinite in trajno prekinite uporabo zdravila MINJUVI.</li> </ul>
Mielosupresija	Število trombocitov manjše od 50.000/ $\mu$ L	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prekinite zdravljenje z zdravilom MINJUVI in lenalidomidom ter spremljajte celotno krvno sliko na tedenski ravni, dokler število trombocitov ne doseže 50.000/<math>\mu</math>L ali več.</li> <li>• Če se število trombocitov vrne na <math>\geq</math> 50.000/<math>\mu</math>L, znova začnite z uporabo enakega odmerka zdravila MINJUVI in zmanjšane odmerka lenalidomida. Za prilagoditev odmerka glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za lenalidomid.</li> </ul>
	Število nevtrofilcev manj kot 1000/ $\mu$ L najmanj 7 dni ali Število nevtrofilcev manj kot 1000/ $\mu$ L z zvišanjem telesne temperature na 38 °C ali več ali Število nevtrofilcev manj kot 500/ $\mu$ L	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prekinite zdravljenje z zdravilom MINJUVI in lenalidomidom ter spremljajte celotno krvno sliko na tedenski ravni, dokler število nevtrofilcev ne doseže 1.000/<math>\mu</math>L ali več.</li> <li>• Če se število nevtrofilcev vrne na <math>\geq</math> 1000/<math>\mu</math>L, znova začnite z uporabo enakega odmerka zdravila MINJUVI in zmanjšane odmerka lenalidomida. Za prilagoditev odmerka glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za lenalidomid.</li> </ul>

#### Posebne populacije

##### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila MINJUVI pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili ugotovljeni. Podatki niso na voljo.

### *Starejši bolniki*

Pri starejših bolnikih ( $\geq 65$  let) prilagajanje odmerka ni potrebno.

### *Ledvična okvara*

Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Za priporočila glede odmerjanja pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ni podatkov.

### *Jetrna okvara*

Pri bolnikih z jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Za priporočila glede odmerjanja pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro ni podatkov.

### Način uporabe

Zdravilo MINJUVI je namenjeno intravenski uporabi po rekonstituciji in redčenju.

- Pri prvem infundiranju 1. cikla mora biti hitrost intravenskega infundiranja prvih 30 minut 70 ml/h. Nato je treba povečati hitrost infundiranja, da končate prvo infundiranje v roku 2,5 ure.
- Vse nadaljnje infuzije je treba dati v razponu od 1,5 do 2 ur.
- V primeru neželenih učinkov upoštevajte priporočene prilagoditve odmerkov, navedene v Preglednici 1.
- ZDRAVILO MINJUVI se ne sme dajati sočasno z drugimi zdravili po isti infuzijski liniji.
- ZDRAVILO MINJUVI se ne sme dajati s hitrim infundiranjem ali bolusom.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

### Reakcije, povezane z infundiranjem

Z infundiranjem povezane reakcije se lahko pojavijo, in o njih so poročali pogosteje, med prvim infundiranjem (glejte poglavje 4.8). Ves čas infundiranja je treba bolnike skrbno spremljati. Bolnikom je treba svetovati, naj se obrnejo na zdravstvene delavce, če se v roku 24 ur po infundiranju pojavijo znaki in simptomi reakcij, povezanih z infundiranjem, vključno z zvišano telesno temperaturo, mrzlico, izpuščaji ali težavami z dihanjem. Pred začetkom infundiranja tafasitamaba je treba bolnikom dati ustrezno premedikacijo. Glede na resnost reakcije, povezane z infundiranjem, je treba infundiranje tafasitamaba prekiniti ali z njim prenehati in poskrbeti za ustrezno medicinsko oskrbo (glejte poglavje 4.2).

### Mielosupresija

Zdravljenje s tafasitamabom lahko povzroči resno in/ali hudo mielosupresijo, vključno z nevtropenijo, trombocitopenijo in anemijo (glejte poglavje 4.8). Med zdravljenjem in pred začetkom vsakega cikla zdravljenja je treba preveriti celotno krvno sliko. Glede na resnost neželenega učinka je treba infundiranje tafasitamaba prekiniti (glejte Preglednico 1). Za prilagoditev odmerka glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za lenalidomid.

### *Nevtropenija*

Med zdravljenjem s tafasitamabom so poročali o nevtropeniji, vključno s febrilno nevtropenijo. Razmisliti je treba o uporabi granulocitne kolonije stimulirajočih faktorjev (G-CSF), zlasti pri bolnikih z nevtropenijo 3. ali 4. stopnje. Kakršne koli simptome ali znake nastanka okužbe je treba predvideti, oceniti in zdraviti.

### Trombocitopenija

Med zdravljenjem s tafasitamabom so poročali o trombocitopeniji. Razmisliti je treba o ukinitvi sočasne uporabe zdravil, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve (npr. zaviralcev trombocitov, antikoagulantov). Bolnikom je treba svetovati, da takoj poročajo o znakih ali simptomih, ki vključujejo modrice ali krvavitve.

### Okužbe

Med zdravljenjem s tafasitamabom so se pri bolnikih pojavile smrtne in resne okužbe, vključno z oportunističnimi okužbami. Tafasitamab se lahko bolnikom z aktivno okužbo daje le, če je ta ustrezno zdravljena in dobro obvladana. Bolniki ponavljajočimi se ali kroničnimi okužbami v anamnezi so lahko izpostavljeni večjemu tveganju za okužbe in jih je treba ustrezno spremljati.

Če se pojavi zvišana telesna temperatura ali drugi znaki morebitne okužbe, kot so mrzlica, kašelj ali bolečine pri uriniranju, je treba bolnikom svetovati, naj se obrnejo na svoje zdravstvene delavce.

### Sindrom lize tumorja

Pri bolnikih z visokim tumorskim bremenom in hitro proliferacijo tumorskih celic je lahko tveganje za sindrom lize tumorja večje. Pri bolnikih z DLBCL so med zdravljenjem s tafasitamabom opazili pojav sindroma lize tumorja. Pred zdravljenjem s tafasitamabom je treba v skladu z lokalnimi smernicami izvesti ustrezne ukrepe/profilakso. Med zdravljenjem s tafasitamabom je treba bolnike skrbno spremljati glede sindroma lize tumorja.

### Imunizacija

Varnost imunizacije z živimi cepivi po zdravljenju s tafasitamabom ni bila raziskana in cepljenje z živimi cepivi ni priporočeno sočasno z zdravljenjem s tafasitamabom.

### Pomožna snov

To zdravilo vsebuje 37.0 mg natrija na 5 vial (odmerek za bolnika z maso 83 kg), kar ustreza 1,85 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Za ženske je zdravljenje s tafasitamabom v kombinaciji z lenalidomidom odsvetovano, razen če je nosečnost izključena. Glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za lenalidomid.

### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s tafasitamabom in še vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo.

### Nosečnost

Študij reprodukcijske in razvojne toksičnosti s tafasitamabom niso izvedli.

Podatkov o uporabi tafasitamaba pri nosečnicah ni. Vendar pa je na podlagi farmakoloških lastnosti znano, da protitelesa IgG prehajajo skozi placento, tafasitamab pa lahko povzroči deplecijo limfocitov B pri plodu (glejte poglavje 5.1). V primeru izpostavljenosti med nosečnostjo je treba novorojenčke spremljati glede zmanjšanja števila limfocitov B, cepljenja z živimi virusi pa je treba odložiti, dokler se število limfocitov B pri dojenčku ne vrne na normalno vrednost (glejte poglavje 4.4).

Tafasitamaba ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Lenalidomid lahko povzroči okvare zarodka in ploda ter je kontraindiciran za uporabo med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, razen če so izpolnjeni vsi pogoji iz programa za preprečevanje nosečnosti pri uporabi lenalidomida.

#### Dojenje

Ni znano, ali se tafasitamab izloča v materino mleko. Vendar pa je znano, da se materina protitelesa IgG izločajo v materino mleko. Podatkov o uporabi tafasitamaba pri doječih materah ni in tveganja za doječe otroke ni mogoče izključiti. Ženskam je treba odsvetovati dojenje med jemanjem tafasitamaba in vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku.

#### Plodnost

Specifičnih študij za oceno učinka tafasitamada na plodnost niso izvajali. V študiji toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na živalih niso opazili neželenih učinkov na moške in ženske reproduktivne organe (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo MINJUVI nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa so pri bolnikih, ki so jemali tafasitamab, poročali o utrujenosti, kar je treba upoštevati pri vožnji ali upravljanju strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so: okužbe (73 %), nevtropenija (51 %), astenija (38 %), anemija (36 %), diareja (36 %), trombocitopenija (31 %), kašelj (26 %), periferni edemi (24 %), pireksija (24 %), zmanjšan apetit (22 %).

Najpogostejši resni neželeni učinki so okužba (26 %), vključno s pljučnico (7 %) in febrilna nevtropenija (6 %).

Trajna prekinitvev zdravljenja s tafasitamabom zaradi neželenega učinka se je pojavila pri 15 % bolnikov. Najpogostejši neželeni učinki, ki so vodili v trajno prekinitvev zdravljenja s tafasitamabom, so bile infekcijske in parazitske bolezni (5 %), bolezni živčevja (2,5 %) ter bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora (2,5 %).

Pogostnost prilagajanja odmerka ali prekinitvev zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bila 65 %.

Najpogostejši neželeni učinki, ki so povzročili prekinitvev zdravljenja s tafasitamabom, so bile bolezni krvi in limfatičnega sistema (41 %).

#### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, opaženi v kliničnih študijah, so navedeni po organskih sistemih po MedDRA in pogostnosti. Pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na ključnem preskušanju 2. faze MOR208C203 (L-MIND), ki je vključevalo 81 bolnikov. Mediana časa izpostavljenosti bolnikov tafasitamabu je bila 7,7 meseca. Pogostnosti neželenih učinkov iz kliničnih preskušanj temeljijo na pogostnosti neželenih dogodkov, ki je običajna pri vseh vzrokih, pri čemer ima lahko delež neželenih učinkov druge vzroke, na primer bolezni, druga zdravila ali nepovezane vzroke.

Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 2: Neželeni učinki pri bolnikih z recidivnim ali refraktarnim DLBCL, ki so v kliničnem preskušanju MOR208C203 (L-MIND) prejeli tafasitamab**

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Zelo pogosti	bakterijske, virusne in glivične okužbe <sup>+</sup> , vključno z oportunističnimi okužbami s smrtnim izidom (npr. bronhopulmonalna aspergiloza, bronhitis, pljučnica in okužba urinarnega trakta)
	Pogosti	sepsa (vključno z nevtropenično sepsom)
Benigne, maligne in neopredeljene <b>novotvorbe</b> (vključno s cistami in polipi)	Pogosti	bazalnocelični karcinom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti	febrilna nevtropenija <sup>+</sup> , nevtropenija <sup>+</sup> , trombocitopenija <sup>+</sup> , anemija, levkopenija <sup>+</sup>
	Pogosti	limfopenija
Bolezni imunskega sistema	Pogosti	hipogamaglobulinemija
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti	hipokaliemija, zmanjšan apetit
	Pogosti	hipokaliemija, hipomagnezemija
Bolezni živčevja	Pogosti	glavobol, parastezija, disgevizija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Zelo pogosti	dispneja, kašelj
	Pogosti	poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni, nosna kongestija
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	diareja, zaprtje, bruhanje, navzea, bolečine v trebuhu
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	hiperbilirubinemija, povišane vrednosti transaminaz (vključuje povišane vrednosti ALT in/ali AST), povišane vrednosti gama-glutamyltransferaze
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	izpuščaj (vključuje različne vrste izpuščajev, npr. izpuščaj, makopapulozni izpuščaj, pruritičen izpuščaj, eritematozni izpuščaj)
	Pogosti	pruritus, alopecija, eritem, hiperhidroza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	bolečina v hrbtu, mišični krči
	Pogosti	artralgija, bolečine v okončinah, mišično-skeletne bolečine
Bolezni sečil	Pogosti	povečana koncentracija kreatinina v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	astenija (vključuje slabo počutje), utrujenost, periferni edemi, pireksija
	Pogosti	vnetje sluznic
Preiskave	Pogosti	zmanjšanje telesne mase, zvišanje ravni C-reaktivnega proteina
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	Pogosti	reakcije, povezane z infundiranjem

<sup>+</sup>Nadaljnje informacije o tem neželenem učinku so navedene v spodnjem besedilu.

V primerjavi s pogostnostjo pri kombiniranem zdravljenju z lenalidomidom, se je pogostnost nehematoloških neželenih učinkov pri monoterapiji s tafasitamabom zmanjšala za vsaj 10 % pri neželenih učinkih, kot so zmanjšan apetit, astenija, hipokaliemija, zaprtost, navzea, mišični krči, dispneja in povišane ravni C-reaktivnega proteina.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### Mielosupresija

Zdravljenje s tafasitamabom lahko povzroči resno ali hudo mielosupresijo, vključno z nevtropenijo, trombocitopenijo in anemijo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

V študiji L-MIND se je mielosupresija (npr. nevtropenija, febrilna nevtropenija, trombocitopenija, levkopenija, limfopenija ali anemija) pojavila pri 65,4 % bolnikov, zdravljenih s tafasitamabom.

Mielosupresijo so obravnavali z zmanjšanjem odmerka ali prekinitvijo zdravljenja z lenalidomidom,



prekinitvijo zdravljenja s tafasitamabom in/ali uporabo G-CSF (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Zaradi mielosupresije so začasno prekinili zdravljenje s tafasitamabom v 41 % in ga ukinili v 1,2 % primerov.

#### *Nevtropenija/febrilna nevtropenija*

Pojavnost nevtropenije je bila 51 %. Pojavnost nevtropenije 3. ali 4. stopnje je bila 49 %, pojavnost febrilne nevtropenije 3. ali 4. stopnje pa 12 %. Mediana trajanja katerega koli neželenega učinka nevtropenije je bila 8 dni (razpon 1–222 dni); mediana časa do prvega pojava nevtropenije je bila 49 dni (razpon 1–994 dni).

#### *Trombocitopenija*

Pojavnost trombocitopenije je bila 31 %. Pojavnost trombocitopenije 3. ali 4. stopnje je bila 17 %. Mediana trajanja katerega koli neželenega učinka s trombocitopenijo je bila 11 dni (razpon 1–470 dni); mediana časa do prvega pojava trombocitopenije je bila 71 dni (razpon 1–358 dni).

#### *Anemija*

Pojavnost anemije je bila 36 %. Pojavnost anemije 3. ali 4. stopnje je bila 7 %. Mediana trajanja katerega koli neželenega učinka anemije je bila 15 dni (razpon 1–535 dni); mediana časa do prvega pojava anemije je bila 49 dni (razpon 1–1129 dni).

Kadar so bolniki v študiji L-MIND v fazi kombiniranega zdravljenja prenehali z zdravljenjem s tafasitamabom in lenalidomidom in so v fazi podaljšane monoterapije začeli z zdravljenjem zgolj s tafasitamabom, se je pogostnost hematoloških dogodkov zaradi nevtropenije, trombocitopenije in anemije zmanjšala za najmanj 20 %; pri monoterapiji s tafasitamabom niso poročali o pojavnosti febrilne nevtropenije (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### *Infekcijske bolezni*

V študijah L-MIDS so se okužbe pojavile pri 73 % bolnikov. Pojavnost okužb 3. ali 4. stopnje je bila 28 %. Okužbe 3. ali višje stopnje, o katerih so poročali, so bile pljučnica (7 %), okužbe dihal (4,9 %), okužbe sečil (4,9 %) in sepsa (4,9 %). Okužba je bila usodna pri < 1 % bolnikov (pljučnica) v 30 dneh od zadnjega zdravljenja.

Mediana časa do prvega pojava okužbe 3. ali 4. stopnje je bila 62,5 dneva (4–1014 dni). Mediana trajanja katere koli okužbe je bila 11 dni (1–392 dni).

Priporočila za obvladovanje okužb so navedena v poglavju 4.4.

Zaradi okužbe so prekinili zdravljenje s tafasitamabom pri 27 %, zdravljenje s tafasitamabom pa pri 4,9 % bolnikov.

#### *Reakcije, povezane z infundiranjem*

V študiji L-MIND so se reakcije, povezane z infundiranjem, pojavile pri 6 % bolnikov. Vse reakcije, povezane z infundiranjem, so bile reakcije 1. stopnje in so bile odpravljene na dan, ko so se pojavile. Osemdeset odstotkov teh reakcij se je pojavilo v 1. ali 2. ciklu zdravljenja. Simptomi so vključevali mrzlico, rdečico, dispnejo in hipertenzijo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### *Imunogenost*

Pri 245 bolnikih, zdravljenih s tafasitamabom, niso opazili protiteles proti tafasitamabu, ki bi bila povezana z zdravljenjem, ali protiteles, ki bi jih zdravljenje okrepilo. Obstoječa protitelesa proti tafasitamabu, ki so bila brez vpliva na farmakokinetiko, učinkovitost ali varnost tafasitamaba, so zaznali pri 17/245 bolnikih (6,9 %).

#### *Posebne populacije*

##### *Starejši bolniki*

Med 81 bolniki, zdravljenimi v študiji L-MIND, je bilo 56 (69 %) bolnikov starih > 65 let. Bolniki, stari > 65 let, so imeli numerično večjo pojavnost resnih neželenih dogodkov, ki so se pojavili zaradi zdravljenja (TEAE – treatment emergent adverse events) (55 %) kot bolniki, stari ≤ 65 let (44 %).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila nacionalnemu centru za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V primeru prevelikega odmerjanja je treba pri bolnikih skrbno opazovati morebitne znake ali simptome neželenih učinkov in jim po potrebi zagotoviti podporno zdravljenje.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L01FX12.

#### Mehanizem delovanja

Tafasitamab je monoklonsko protitelo, okrepljeno s Fc, ki se veže na antigen CD19, ki se izraža na površini limfocitov pre-B in dozorelih limfocitov B.

Ob vezavi na CD19, tafasitamab poskrbi za lizo limfocitov B na naslednje načine:

- sodelovanje efektorskih celic imunskega sistema, kot so naravne celice ubijalke, limfociti T- $\gamma\delta$  in fagociti
- neposredna indukcija celične smrti (apoptoza)

Prilagoditev domene Fc povzroči izboljšano od protiteles odvisno celično citotoksičnost in od protiteles odvisno fagocitozo.

#### Farmakodinamični učinki

Pri bolnikih z recidivnim ali refraktarnim DLBCL je tafasitamab zmanjšal število limfocitov B v periferni krvi. Zmanjšanje števila limfocitov B glede na izhodiščno vrednost je po osmih dneh zdravljenja v študiji L-MIND doseglo 97 %. Največje zmanjšanje števila limfocitov B, približno 100 % (mediana), je bilo doseženo v 16 tednih zdravljenja.

Čeprav je deplecija limfocitov B v periferni krvi merljiv farmakodinamični učinek, ni neposredno povezana z deplecijo limfocitov B v trdnih organih ali metastazah.

#### Klinična učinkovitost

V odprti multicentrični enokračni študiji L-MIND so raziskali delovanje kombinacije tafasitamaba in lenalidomida, ki ji je sledilo samostojno zdravljenje s tafasitamabom. Ta študija je bila izvedena pri odraslih bolnikih z recidivnim ali refraktarnim DLBCL po 1 do 3 predhodnih sistemskih zdravljenjih DLBCL, ki v času preskušanja niso bili primerni kandidati za visokoodmerno kemoterapijo, ki ji sledi ASCT, ali so zavrnili ASCT. Ena od predhodnih sistemskih terapij je morala vključevati zdravljenje, usmerjeno na CD20. Študija je izključila bolnike s hudo jetrno okvaro (skupni bilirubin v serumu > 3 mg/dl) in bolnike z ledvino okvaro (CrCL < 60 ml/min.), kakor tudi bolnike s preteklimi ali dokazanimi klinično pomembnimi kardiovaskularnimi boleznimi, boleznimi osrednjega živčevja in/ali drugimi sistemskimi boleznimi. Ob vključitvi v študijo so bili izključeni tudi bolniki z znanim DLBCL z dednim zapisom »dveh/treh zadetkov« v anamnezi.

V prvih treh ciklih so bolniki prejeli 12 mg/kg tafasitamaba z infundiranjem 1., 8., 15. in 22. dan vsakega 28-dnevnega cikla ter polnilni odmerek 4. dan 1. cikla. Nato so tafasitamab prejeli 1. in 15. dan vsakega cikla do napredovanja bolezni. Predhodno zdravljenje, vključno z antipiretiki, zaviralci receptorjev histamina H1 in H2 ter glukokortikosteroidi, je bilo izvedeno 30 do 120 minut pred prvimi tremi infuzijami tafasitamaba.

Bolniki so si 25 mg zdravila lenalidomid na dan odmerjali samostojno od 1. do 21. dne vsakega 28-dnevnega cikla, do 12 ciklov.

Skupno 81 bolnikov je bilo vključenih v študijo L-MIND. Mediana starost je bila 72 let (razpon od 41 do 86 let), 89 % bolnikov je bilo belcev in 54 % je bilo moških. Od 81 bolnikov, 74 (91,4 %) je imelo rezultat zmogljivosti po ECOG 0 ali 1 in 7 (8,6 %) je imelo rezultat po ECOG 2. Mediana števila predhodnih zdravljenj je bila dve (razpon: 1 do 4), pri čemer je 40 bolnikov (49,4 %) predhodno prejelo eno vrsto terapije, 35 bolnikov (43,2 %) pa 2 vrsti terapije. Pet bolnikov (6,2 %) so predhodno prejeli 3 vrste terapije in 1 (1,24 %) je predhodno prejel 4 vrste terapije. Vsi bolniki so predhodno prejeli terapijo s CD20. Pri osmih bolnikih se je diagnoza DLBCL razvila iz limfoma nizke stopnje. Petnajst bolnikov (18,5 %) je imelo primarno refraktarno bolezen, 36 (44,4 %) se ni odzivalo na svoje zadnje predhodno zdravljenje, 34 (42,0 %) pa se jih ni odzivalo na rituksimab. Devet bolnikov (11,1 %) je predhodno prejelo ASCT. Glavni razlogi za bolnike, ki niso bili kandidati za ASCT, so bili starost (45,7 %), neodzivnost na rešilno kemoterapijo (23,5 %), komorbidnosti (13,6 %) in zavrnitev visokoodmerne kemoterapije/ASCT (16,0 %).

En bolnik je prejel tafasitamab, ne pa tudi lenalidomida. Preostalim 80 bolnikom je prejelo vsaj en odmerek tafasitamaba in lenalidomida. Vsi bolniki, vključeni v študijo L-MIND, so imeli diagnozo DLBCL na podlagi lokalne patologije. Vendar 10 bolnikov na podlagi centralnega pregleda patologije ni bilo mogoče razvrstiti kot DLBCL.

Mediana trajanja izpostavljenosti zdravljenju je bila 9,2 meseca (razpon: 0,23; 54,67 mesecev). Dvaintrideset (39,54 %) bolnikov je dokončalo 12 ciklov zdravljenja s tafasitamabom. Trideset (37,0 %) bolnikov pa je dokončalo 12 ciklov zdravljenja z lenalidomidom.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil najboljša objektivna stopnja odziva (*ORR – objective response rate*), opredeljena kot delež popolnoma in delno odzivnih bolnikov, kot jo je ocenila neodvisna ocenjevalna komisija (*IRC – independent review committee*). Drugi opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali trajanje odziva (*DoR – duration of response*), preživetje brez napredovanja bolezni (*PFS – progression-free survival*) in celokupno preživetje (*OS – overall survival*). Rezultati učinkovitosti so povzeti v Preglednici 3.

**Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z recidivnim ali refrakcijskim difuzijskim velikoceličnim limfomom B v študiji MOR208C203 (L-MIND)**

Parameter učinkovitosti	Tafasitamab + lenalidomid (N = 81 [ITT]*)	
	30-NOV-2019 <i>cut-off</i> (24-mesečna analiza)	30-OCT-2020 <i>cut-off</i> (35-mesečna analiza)
<b>Primarni opazovani dogodek</b>		
<b>Najboljša objektivna stopnja odziva (v skladu z IRC)</b>		
Celokupni odgovor na zdravljenje, n (%) (95-% IZ)	46 (56,8) [45,3; 67,8]	46 (56,8) [45,3; 67,8]
Popolni odziv, n (%) (95-% IZ)	32 (39,5) [28,8; 51,0]	32 (39,5) [28,8; 51,0]
Delni odziv, n (%) (95-% IZ)	14 (17,3) [9,8; 27,3]	14 (17,3) [9,8; 27,3]
<b>Sekundarni opazovani dogodek</b>		
<b>Skupno trajanje odziva (popoln + delni odziv)<sup>a</sup></b>		
Mediana, meseci (95-% IZ)	34,6 [26,1; NR]	43,9 [26,1; NR]

ITT = populacija, ki jo nameravajo zdraviti (*intention-to-treat*), NR = ni doseženo

\*En bolnik je prejel samo tafasitamab

Interval zaupanja (IZ): Binomski interval zaupanja po metodi Clopper Pearson

<sup>a</sup>Ocena po metodi Kaplan-Meier

Sekundarni opazovani dogodek v študiji je bil celokupno preživetje (OS). Po medianem času spremljanja, 42,7 meseca (95-% IZ: 38,0; 47,2), je bila mediana celokupnega preživetja 31,6 meseca (95-% IZ: 18,3; ni doseženo).

Med osmimi bolniki, pri katerih se je DLBCL razvil iz predhodno indolentnega limfoma, se je sedem bolnikov objektivno odzvalo na zdravljenje (trije bolniki CR, štiri bolniki PR), pri enem bolniku pa je bil najboljši odziv na zdravljenje s tabasitamabom + lenalidomidom .

#### Starejši bolniki

V naboru bolnikov, predvidenih za zdravljenje je bilo 36 od 81 bolnikov starih  $\leq 70$  let, 45 od 81 bolnikov pa je bilo starih  $> 70$  let. Pri bolnikih, starih  $\leq 70$  let, niso opazili razlik v učinkovitosti v primerjavi z bolniki, stari  $> 70$  let.

#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom MINJUVI za vse podskupine pediatrične populacije z difuznim velikoceličnim limfomom B (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo tako imenovano »pogojno dovoljenje za promet«. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize so dokumentirali absorpcijo, porazdelitev, biotransformacijo in izločanje.

#### Absorpcija

Na podlagi analize tafasitamaba v kombinaciji z lenalidomidom je bila najnižja povprečna koncentracija tafasitamaba v serumu ( $\pm$  standardni odklon) 179 ( $\pm$  53)  $\mu\text{g/ml}$  med tedenskimi (in dodatni odmerek na 4. dan 1. cikla) intravenski dajanji odmerkov 12 mg/kg. Med dajanjem vsakih 14 dni od 4. cikla dalje so bile najnižje povprečne koncentracije v serumu 153 ( $\pm$  68)  $\mu\text{g/ml}$ . Skupna največja koncentracija tafasitamaba v serumu je bila 483 ( $\pm$  109)  $\mu\text{g/ml}$ .

#### Porazdelitev

Skupni volumen porazdelitve tafasitamaba je bil 9,3 l.

#### Biotransformacija

Natančna pot, po kateri se presnavlja tafasitamab ni bila opredeljena. Kot humano monoklonsko protiteleso IgG, se tafasitamab pričakovano razgradi v majhne peptide in aminokislino po kataboličnih poteh na enak način kot endogeni IgG.

#### Izločanje

Očistek tafasitamaba je bil 0,41 l/dan, končni razpolovni čas izločanja pa je bil 16,9 dni. Po dolgotrajnih opažanjih so ugotovili, da se je očistek tafasitamaba po dveh letih sčasoma zmanjšal na 0,19 l/dan.

#### Posebne populacije

Starost, telesna masa, spol, velikost tumorja, tip bolezni, število limfocitov B ali absolutno število limfocitov, protitelesa proti zdravilu, laktat dehidrogenaza in raven serumskega albumina niso imeli pomembnega vpliva na farmakokinetiko tafasitamaba. Vpliv rase in etnične pripadnosti na farmakokinetiko tafasitamaba ni znan.

#### *Ledvična okvara*

Učinek ledvične okvare v namenskih kliničnih preskušanjih uradno ni bil preizkušen, vendar pa klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki tafasitamaba pri blagi do zmerni ledvični okvari (očistek

kreatinina (CrCL)  $\geq 30$  in  $< 90$  ml/min, ocenjen s formulo Cockcroft-Gault) niso opazili. Učinek hude ledvične okvare ali bolezni ledvic v končnem stadiju (CrCL  $< 30$  ml/min) ni znan.

#### *Jetrna okvara*

Učinek jetrne okvare v namenskih kliničnih preskušanjih ni bil uradno testiran, vendar pa klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki tafasitamaba pri blagi okvari jeter (skupni bilirubin  $\leq$  zgornja meja normalnih vrednosti (ULN) in aspartat-aminotransferaza (AST)  $>$  ULN ali skupni bilirubin 1 do 1,5-kratni ULN in vsaka AST) niso opazili. Učinek zmerne do hude jetrne okvare (celotni bilirubin  $>$  1,5-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti in katera koli vrednost AST) ni znan.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki ne kažejo posebnih nevarnosti za ljudi.

#### Toksikološke študije ponavljajočih se odmerkov

Tafasitamab je dokazano zelo specifičen za antigen CD19 na limfocitih B. Študije toksičnosti po intravenski uporabi pri opicah rodu *Cynomolgus* niso pokazale drugih učinkov razen pričakovanega farmakološkega upada števila limfocitov B v periferni krvi in limfatičnih tkivih. Te spremembe so bile odpravljene po prekinitvi zdravljenja.

#### Mutagenost/karcinogenost

Ker je tafasitamab monoklonsko protitelo, študij o genotoksičnosti in karcinogenosti niso izvedli, saj takšni testi za to molekulo pri predlagani indikaciji niso pomembni.

#### Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študij reproduktivne in razvojne toksičnosti ter specifičnih študij o oceni učinkov tafasitamaba na plodnost niso izvedli. Vendar pa v 13-tedenski študiji toksičnosti pri opicah rodu *Cynomolgus* pri aplikaciji ponavljajočih se odmerkov niso opazili neželenih učinkov na reproduktivne organe niti pri samcih niti pri samicah, prav tako niso opazili neželenih učinkov na dolžino menstrualnega cikla pri samicah.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev citrat dihidrat  
citronska kislina monohidrat  
trehaloza dihidrat  
polisorbat 20

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6. Inkompatibilnosti z materiali za standardno infundiranje niso opazili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

#### Neodprta viala

4 leta

#### Rekonstituirana raztopina (pred redčenjem)

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za do 24 ur pri temperaturi 2 °C–25 °C. Z mikrobiološkega stališča velja, da je treba rekonstituirano raztopino uporabiti takoj, razen če metoda rekonstitucije preprečuje tveganje mikrobne kontaminacije. Če uporabnik zdravila ne uporabi takoj, je sam odgovoren za čas in pogoje shranjevanja med uporabo. Ne zamrzujte ali stresajte.

### Razredčena raztopina (za infundiranje)

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za največ 36 ur pri 2 °C–8 °C, nato pa 24 ur pri do 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika morate razredčeno raztopino uporabiti takoj. Če se je ne uporabi takoj po pripravi, je za čas in pogoje shranjevanja do uporabe odgovoren uporabnik. Običajno čas shranjevanja ni daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 °C–8 °C, razen če je redčenje potekalo v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih. Ne zamrzujte ali stresajte.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Vialoshranjujte v zunanji ovojnini, da zagotovite zaščito pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

## **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Prozorna steklena viala tipa I z butilnim gumijastim zamaškom, aluminijastim tesnilom in plastično dvizno zaporko, ki vsebuje 200 mg tafasitamaba. Velikost pakiranja ena viala.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Zdravilo MINJUVI je na voljo v sterilnih vialah za enkratno uporabo brez konzervansov.

Pred intravenskim infundiranjem je treba zdravilo MINJUVI rekonstituirati in razredčiti.

Za rekonstitucijo in redčenje uporabite ustrezno aseptično tehniko.

### Navodila za rekonstitucijo

- Odmerek tafasitamaba določite na podlagi bolnikove telesne mase, tako da bolnikovo telesno maso (kg) pomnožite z 12 mg. Nato izračunajte število potrebnih vial tafasitamaba (ena viala vsebuje 200 mg tafasitamaba) (glejte poglavje 4.2).
- S sterilno brizgo v vsako vialo z zdravilom MINJUVI nežno dodajte 5,0 ml sterilne vode za injekcije. Tok usmerite proti steni viala in ne neposredno na liofilizirani prašek.
- Rekonstituirane viala nežno vrtite, da olajšate raztapljanje liofiliziranega praška. Viala ne smete močnostresati ali vrteti. Vsebine ne odstranjujte, dokler se vse trdne snovi povsem ne raztopijo. Liofilizirani prašek se mora raztopiti v 5 minutah.
- Rekonstituirana raztopina mora biti brezbarvna do rahlo rumena. Pred nadaljevanjem se prepričajte, da v raztopini ni trdnih delcev ali da se barva ni spremenila. Če je raztopina motna, obarvana ali vsebuje vidne delce, vialo zavržite.

### Navodila za redčenje

- Uporabiti morate infuzijsko vrečko, ki vsebuje 250 ml 9 mg/ml (0,9-%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.
- Izračunajte skupni volumen 40 mg/ml rekonstituirane raztopine tafasitamaba, ki ga potrebujete. Izvlecite enak volumen iz infuzijske vrečke in zavržite izvlečeni volumen.
- Izvlecite celotno izračunano prostornino (ml) rekonstituirane raztopine tafasitamaba iz viala oz. vial in jo počasi dodajte v infuzijsko vrečko z 9 mg/ml (0,9-%) natrijevim kloridom. Zavržite vso neporabljeno vsebino tafasitamaba, ki je ostala v viali.
- Končna koncentracija razredčene raztopine mora vsebovati od 2 mg/ml do 8 mg/ml tafasitamaba.
- S počasnim obračanjem previdno premešajte intravensko vrečko. Ne stresajte.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/21/1570/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 26. avgust 2021

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**



## **A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine  
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG  
Birkendorfer Str. 65  
88397 Biberach a.d.r.  
Nemčija

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij  
Incyte Biosciences Distribution B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Nizozemska

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh poznejših posodobitvah, objavljenih na Evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V POVEZAVI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (pri farmakovigilanci ali zmanjševanju tveganja).

## **E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
Za potrditev učinkovitosti in varnosti tafasitamaba v kombinaciji z lenalidomidom pri difuznem velikoceličnem limfomu B pri bolnikih, ki niso primerni za ASCT, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate študije tafasitamaba v kombinaciji z lenalidomidom v odobreni indikaciji po dogovorjenem protokolu.	December 2026
Za ponovno potrditev varnostnega profila tafasitamaba v kombinaciji z lenalidomidom mora vlagatelj predložiti rezultate multicentričnega, randomiziranega, dvojno slepega, s placebom nadzorovanega preskušanja 3. faze, v katerem so primerjali tafasitamab plus lenalidomid kot dodatek R-CHOP v primerjavi z R-CHOP pri predhodno nezdravljenih bolnikih z novodiagnosticiranim difuznim velikoceličnim limfomom B (DLBCL) z visoko-srednjo in visoko stopnjo tveganja.	December 2025
Za potrditev dolgoročne varnosti tafasitamaba, mora vlagatelj predložiti rezultate randomizirane, multicentrične študije tafasitamaba z bendamustinom 2./3. faze v primerjavi z rituksimabom z bendamustinom pri bolnikih s ponovljenim ali neodzivnim difuznim velikoceličnim limfomom B (R-R DLBCL), ki niso primerni za kemoterapijo v velikih odmerkih (HDC) in avtologno presaditev matičnih celic (ASCT)	Marec 2025

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

MINJUVI 200 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje tafasitamab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala praška vsebuje 200 mg tafasitamaba.  
Po rekonstituciji en ml raztopine vsebuje 40 mg tafasitamaba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: natrijev citrat dihidrat, citronska kislina monohidrat, trehaloza dihidrat in polisorbitat 20. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
1 viala

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.  
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/21/1570/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**OZNAKA NA VIALI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

MINJUVI 200 mg prašek za koncentrat  
tafasitamab  
i.v. uporaba po rekonstituciji in redčenju

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**



## Navodilo za uporabo

### MINJUVI 200 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje tafasitamab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo MINJUVI in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo MINJUVI
3. Kako uporabljati zdravilo MINJUVI
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila MINJUVI
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo MINJUVI in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo MINJUVI**

Zdravilo MINJUVI vsebuje aktivno učinkovino tafasitamab. To je vrsta beljakovin, imenovana monoklonsko protitelo, ki je namenjena uničevanju rakavih celic. Ta beljakovina deluje tako, da se veže na določeno tarčo na površini vrste belih krvnih celic, imenovanih celice B ali limfociti B. Ko se tafasitamab veže na površino teh celic, celice odmrjejo.

##### **Za kaj se uporablja zdravilo MINJUVI**

MINJUVI se uporablja za zdravljenje odraslih z rakom limfocitov B, imenovanim difuzni velikocelični limfom B. Uporablja se, ko se je rak po predhodnem zdravljenju vrnil ali se bolnik nanj ni odzval in če bolnika ni mogoče zdraviti s presaditvijo matičnih celic.

##### **S katerimi drugimi zdravili se zdravilo MINJUVI kombinira?**

Zdravilo MINJUVI se na začetku zdravljenja uporablja z drugim zdravilom proti raku, ki se imenuje lenalidomid, nato pa se zdravljenje z zdravilom MINJUVI nadaljuje samostojno.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden uporabite zdravilo MINJUVI**

##### **Ne uporabljajte zdravila MINJUVI**

- če ste alergični na tafasitamab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred uporabo zdravila MINJUVI se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom, če imate okužbo ali ste v preteklosti imeli ponavljajoče se okužbe.

Med zdravljenjem z zdravilom MINJUVI lahko opazite naslednje:

- **Reakcije, povezane z infundiranjem**  
Reakcije, povezane z infundiranjem, se najpogosteje pojavijo med prvim infundiranjem. Zdravnik bo medinfundiranjem zdravila MINJUVI spremljal morebitne reakcije, povezane z infundiranjem. Takoj obvestite svojega zdravnika, če opazite reakcije, kot so zvišana telesna temperatura, mrzlica, rdečica, izpuščaj ali težave z dihanjem v 24 urah po infundiranju. Vaš zdravnik vas bo pred vsakim infundiranjem pregledal, s čimer se bo zmanjšalo tveganje za reakcije, povezane z infundiranjem. Če reakcij nimate, se bo zdravnik morda odločil, da teh zdravil ne potrebujete pri nadaljnjih infundiranjih.
- **Zmanjšano število krvnih celic**  
Zdravljenje z zdravilom MINJUVI lahko močno zmanjša število nekaterih vrst krvnih celic v telesu, na primer belih krvnih celic, imenovanih nevtrofilci, krvnih ploščic in rdečih krvnih celic. Takoj obvestite svojega zdravnika, če se vam telesna temperatura zviša na 38 °C ali več ali če opazite kakršne koli podplutbe ali krvavitve, saj so to lahko znaki tovrstnega zmanjšanja števila krvnih celic.  
Zdravnik bo med zdravljenjem in pred začetkom vsakega cikla zdravljenja preveril število krvnih celic.
- **Okužbe**  
Med zdravljenjem z zdravilom MINJUVI in po njem se lahko pojavijo resne okužbe, vključno z okužbami, ki lahko povzročijo smrt. Povejte svojemu zdravniku, če opazite znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura (38 °C ali več), mrzlica, kašelj ali bolečina pri uriniranju.
- **Sindrom lize tumorja**  
Pri nekaterih ljudeh se lahko razvijejo nenavadno visoke vrednosti nekaterih snovi (kot so kalijeve soli in soli sečne kisline) v krvi zaradi hitrega razpada rakavih celic med zdravljenjem. To se imenuje sindrom lize tumorja (*TLS – tumour lysis syndrome*). Povejte svojemu zdravniku, če se pojavijo simptomi, kot so siljenje na bruhanje, bruhanje, pomanjkanje apetita ali utrujenost, temen urin, zmanjšanje količine urina ali bolečine v stranskem delu trupa ali hrbtu, mišični krči, otrplost ali palpitacije srca. Zdravnik vas bo pred vsakim infundiranjem pregledal z namenom zmanjšanja tveganja za sindrom lize tumorja, prav tako bo opravil krvne preiskave, s katerimi bo preveril morebitno prisotnost sindroma tumorske lize.

Takoj obvestite svojega zdravnika, če opazite katero od zgornjih težav.

## Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila MINJUVI pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočena, saj podatkov o uporabi v tej starostni skupini ni.

## Druga zdravila in zdravilo MINJUVI

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Uporaba živih cepiv med zdravljenjem s tafasitamabom ni priporočljiva.

## Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

- **Kontracepcija**  
Priporoča se, da ženske v rodni dobi uporabljajo učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja z zdravilom MINJUVI in še vsaj 3 mesece po koncu zdravljenja.
- **Nosečnost**  
Zdravila MINJUVI ne uporabljajte med nosečnostjo, prav tako ga ne uporabljajte brez da bi uporabljali kontracepcijo, če ste v rodni dobi. Pred zdravljenjem je treba izključiti nosečnost.

Takoj obvestite svojega zdravnika, če med zdravljenjem z zdravilom MINJUVI zanosite ali mislite, da bi lahko bili noseči.

Zdravilo MINJUVI se daje z lenalidomidom do 12 ciklov. **Lenalidomid lahko škoduje nerojenemu otroku in se ga ne sme uporabljati med nosečnostjo ter pri ženskah v rodni dobi**, razen če so izpolnjeni vsi pogoji programa za preprečevanje nosečnosti pri jemanju lenalidomida. Zdravnik vas bo seznanil z dodatnimi informacijami in priporočili.

- **Dojenje**

Med zdravljenjem z zdravilom MINJUVI in vsaj 3 mesece po prejemu zadnjega odmerka ne smete dojeti. Ni znano, ali tafasitamab prehaja v materino mleko.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo MINJUVI nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa so pri bolnikih, ki so jemali tafasitamab, poročali o utrujenost, kar je treba upoštevati pri vožnji ali upravljanju strojev.

### **Zdravilo MINJUVI vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje 37,0 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na odmerek 5 vial (odmerek za bolnika z maso 83 kg). To je enako 1,85 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

## **3. Kako uporabljati zdravilo MINJUVI**

Vaše zdravljenje bo nadziral zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju raka. Zdravilo MINJUVI boste prejeli z infundiranjem (kapljično) v eno od ven. Med infundiranjem in po njem bodo redno preverjali morebitne neželene učinke, povezane z infundiranjem.

Zdravilo MINJUVI boste prejemali v ciklih po 28 dni. Odmerek, ki ga dobite, temelji na vaši teži in ga bo določil zdravnik.

Priporočeni odmerek je 12 mg tafasitamaba na kilogram telesne mase. Daje se v obliki infuzije v veno po naslednjem urniku:

- 1. cikel: infuzija 1., 4., 8., 15. in 22. dan cikla
- 2. in 3. cikel: infuzija 1., 8., 15. in 22. dan vsakega cikla
- 4. cikel in pozneje: infuzija 1. in 15. dan vsakega cikla

Poleg tega vam bo zdravnik predpisal jemanje kapsul lenalidomida do dvanajst ciklov. Priporočeni začetni odmerek lenalidomida je 25 mg na dan od 1. do 21. dneva vsakega cikla.

Po potrebi zdravnik prilagodi začetni odmerek in nadaljnje odmerjanje.

Po največ dvanajstih ciklih kombiniranega zdravljenja se zdravljenje z lenalidomidom ustavi. Cikli zdravljenja samo z zdravilom MINJUVI se nato nadaljujejo, dokler se bolezen ne poslabša ali se pojavijo nesprejemljivi neželeni učinki.

### **Če ste prejeli več zdravila MINJUVI, kot bi smeli**

Ker se zdravilo daje v bolnišnici pod zdravniškim nadzorom, je to malo verjetno. Povejte svojemu zdravniku, če menite, da ste prejeli preveč zdravila MINJUVI.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Takoj obvestite zdravnika, če opazite** katerega koli od naslednjih neželenih učinkov, saj boste morda potrebovali nujno zdravniško pomoč. Simptomi so lahko novi, lahko pa se pojavi sprememba pri obstoječih simptomih.

- resne okužbe, možni simptomi: zvišana telesna temperatura, mrzlica, vneto grlo, kašelj, težko dihanje, siljenje na bruhanje, bruhanje, driska. To bi lahko bilo še posebej pomembno, če so vam povedali, da imate nizko raven belih krvnih celic, imenovanih nevtrofilci.
- pljučnica (vnetje pljuč)
- sepsa (okužba v krvnem obtoku)

#### Drugi neželeni učinki

Povejte svojemu zdravniku ali medicinski sestri, če opazite katerega izmed naslednjih neželenih učinkov:

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšano število krvnih celic
  - bele krvne celice, zlasti vrsta, imenovana nevtrofilci; možni simptomi: zvišana telesna temperatura (38°C ali več) ali kakršni koli simptomi okužbe
  - krvne ploščice; možni simptomi: nenavadne podplutbe ali krvavitve brez poškodb ali pri le manjših poškodbah
  - rdeče krvne celice; možni simptomi: bleda koža ali ustnice, utrujenost, težko dihanje
- bakterijske, virusne ali glivične okužbe, kot so okužbe dihal, bronhitis, vnetje pljuč, okužbe sečil
- izpuščaj
- nizka raven kalija pri preiskavah
- mišični krči
- bolečine v hrbtu
- otekanje rok in/ali nog zaradi zadrževanja tekočine
- šibkost, utrujenost, splošno slabo počutje
- zvišana telesna temperatura
- driska
- zaprtje
- bolečine v trebuhu
- siljenje na bruhanje
- bruhanje
- kašelj
- kratka sapa
- zmanjšan apetit

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- poslabšanje težav z dihanjem zaradi zoženih dihalnih poti, imenovano kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB)
- glavobol
- neobičajni občutki na koži, kot so mravljinčenje, zbadanje, otrplost
- srbenje
- pordelost kože
- reakcije, povezane z infundiranjem  
Te reakcije se lahko pojavijo med infundiranjem zdravila MINJUVI ali v 24 urah po infundiranju. Možni simptomi so zvišana telesna temperatura, mrzlica, zardevanje ali težave z dihanjem.
- spremenjen čut za okus
- izpadanje las
- neobičajno znojenje

- bolečine v rokah in nogah
- bolečine v mišicah in sklepih
- zmanjšanje telesne mase
- zamašenost nosu
- vnetje sluznic, ki pokrivajo organe, kot so usta
- pomanjkanje nekaterih belih krvnih celic, imenovanih limfociti, v preiskavah krvi
- težava z imunskim sistemom, imenovana hipogamaglobulinemija
- pri preiskavah krvi nizka koncentracija
  - kalcija
  - magnezija
- pri preiskavah krvi, povečana koncentracija v krvi
  - C-reaktivnega proteina, ki je lahko posledica vnetja ali okužbe
  - kreatinina, produkta razgradnje mišičnega tkiva
  - jetrnih encimov: gama-glutamiltransferaze, transaminaz
  - bilirubina, rumene snovi, ki nastane pri razgradnji krvnega pigmenta
- kožni rak, imenovan bazalnocelični karcinom

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila MINJUVI**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki viala in na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo MINJUVI**

- Zdravilna učinkovina je tafasitamab. Ena viala vsebuje 200 mg tafasitamaba. Po rekonstituciji en ml raztopine vsebuje 40 mg tafasitamaba.
- Pomožne snovi so natrijev citrat dihidrat, citronska kislina monohidrat, trehaloza dihidrat, polisorbit 20 (glejte poglavje 2 »Zdravilo MINJUVI vsebuje natrij«).

### **Izgled zdravila MINJUVI in vsebina pakiranja**

Zdravilo MINJUVI je prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje. Je bel do rahlo rumenkast liofiliziran prašek v prozorni stekleni viali z gumijastim zamaškom, aluminijastim tesnilom in plastično dvizžno zaporko.

Ena škatla vsebuje 1 vialo.

## **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

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

## **Navodilo je bilo nazadnje revidirano MM/LLLL.**

Zdravilo je pridobilo tako imenovano »pogojno dovoljenje za promet«. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

## **Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila :

<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

---

## **Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**

Zdravilo MINJUVI je na voljo v sterilnih vialah za enkratno uporabo brez konzervansov.

Zdravilo MINJUVI je treba pred intravenskim infundiranjem rekonstituirati in razredčiti.

Za rekonstitucijo in redčenje uporabite ustrezno aseptično tehniko.

### **Navodila za rekonstitucijo**

- Odmerek tafasitamaba določite na podlagi bolnikove telesne mase, tako da bolnikovo telesno maso (kg) pomnožite z 12 mg. Nato izračunajte število potrebnih vial tafasitamaba (ena viala vsebuje 200 mg tafasitamaba).
- S sterilno brizgo v vsako vialo z zdravilom MINJUVI nežno dodajte 5,0 ml sterilne vode za injekcije. Tok usmerite proti steni vial in ne neposredno na liofilizirani prašek.
- Rekonstituirano vialo nežno vrtite, da olajšate raztapljanje liofiliziranega praška. Vialo ne smete močno stresati ali vrteti. Vsebine ne odstranjujte, dokler se vse trdne snovi povsem ne raztopijo. Liofilizirani prašek se mora raztopiti v 5 minutah.
- Rekonstituirana raztopina mora biti brezbarvna do rahlo rumena. Pred nadaljevanjem se prepričajte, da v raztopini ni trdnih delcev ali da se barva ni spremenila. Če je raztopina motna, obarvana ali vsebuje vidne delce, vialo zavržite.

### **Navodila za redčenje**

- Uporabiti morate infuzijsko vrečko, ki vsebuje 250 ml 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.
- Izračunajte skupni volumen 40 mg/ml rekonstituirane raztopine tafasitamaba, ki ga potrebujete. Izvlecite enak volumen iz infuzijske vrečke in zavržite izvlečeni volumen.
- Izvlecite celotno izračunano prostornino (ml) rekonstituirane raztopine tafasitamaba iz vial oz. vial in jo počasi dodajte v infuzijsko vrečko z 9 mg/ml (0,9%) natrijevim kloridom. Zavržite vso neuporabljeno vsebino tafasitamaba, ki je ostala v viali.
- Končna koncentracija razredčene raztopine mora vsebovati od 2 mg/ml do 8 mg/ml tafasitamaba.
- S počasnim obračanjem previdno premešajte intravensko vrečko. Ne stresajte.

### **Način uporabe**

- Pri prvem infundiranju 1. cikla, mora biti hitrost intravenskega infundiranja prvih 30 minut 70 ml/h. Nato je treba povečati hitrost infundiranja, da končate prvo infundiranje v roku 2,5 ure.
- Vse nadaljnje infuzije je treba dati v razponu od 1,5 do 2 ur.
- Ne dajajte drugih zdravil sočasno po isti infuzijski liniji.
- Zdravilo MINJUVI se ne sme dajati s hitro infuzijo ali bolusom.

### **Rekonstituirana raztopina (pred redčenjem)**

Kemična in fizična stabilnost med uporabo je bila dokazana za do 24 ur pri temperaturi 2 °C – 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča velja, da je treba rekonstituirano raztopino uporabiti takoj, razen če metoda rekonstitucije izločuje tveganje mikrobne kontaminacije. Če uporabnik zdravila ne uporabi takoj, je sam odgovoren za čas in pogoje shranjevanja med uporabo.

### **Razredčena raztopina (za infundiranje)**

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za največ 36 ur pri 2 °C – 8 °C, čemur sledi do 24 ur pri do 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika morate razredčeno raztopino uporabiti takoj. Če se je ne uporabi takoj po pripravi, je za čas in pogoje shranjevanja do uporabe odgovoren uporabnik. Običajno čas shranjevanja ni daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je redčenje potekalo v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.