

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MINJUVI 200 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pulbriga vial sisaldab 200 mg tafasitamabi.

Pärast lahustamist sisaldab iga ml lahust 40 mg tafasitamabi.

Tafasitamab on humaniseeritud CD19-spetsiifiline monoklonaalne antikeha immunoglobuliini G (IgG) alamklassist, mida toodetakse imetajate (hiina hamstri munasarja-) rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav aine

Üks MINJUVI vial sisaldab 7,4 mg naatriumi. Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber (kontsentradi pulber).

Valge kuni kergelt kollakas lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

MINJUVI on näidustatud kombinatsioonis lenalidomiidiga, millele järgneb MINJUVI monoteeraapia retsidiveerunud või refraktoorse difuusse B-suurrakkklümfoomiga täiskasvanud patsientide ravis, kellele ei sobi autoloogsete tüvirakkude siirdamine.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

MINJUVI peab manustama vähihaigete ravis kogenud tervishoiutöötaja.

Soovitav eelravim

Eelravimit tuleb manustada infusiooniga seotud reaktsioonide ohu vähendamiseks 30 minutit kuni 2 tundi enne tafasitamabi infusiooni. Patsientidel, kellel ei esine infusiooniga seotud reaktsioone esimese 3 infusiooni ajal, on eelravim järgmistel infusioonidel valikuline.

Eelravimid võivad sisaldada antipüreetikume (nt paratsetamooli), histamiin H1 retseptori blokaatoreid (nt difenhüdramiin), histamiin H2 retseptori blokaatoreid (nt tsimetidiin) või glükokortikosteroide (nt metüülprednisoloon).

Infusiooniga seotud reaktsioonide ravi

Infusiooniga seotud reaktsiooni tekkimisel (2. aste või kõrgem) tuleb infusioon katkestada. Lisaks tuleb alustada sümptomitele sobivat ravi. Pärast nähtude ja sümptomite taandumist või 1. astmeni vähendamist võib MINJUVI infusiooni jätkata väiksema infusioonikiirusega (vt tabel 1).

Kui patsiendil on tekkinud infusiooniga seotud 1. kuni 3. astme reaktsioon, tuleb enne järgnevat tafasitamabi infusiooni manustada eelravimit.

Annustamine

MINJUVI soovitatav annus on 12 mg kehakaalu kg kohta, mis manustatakse intravenoosse infusioonina vastavalt järgmisele ajakavale:

- 1. tsükkel: infusioon tsükli 1., 4., 8., 15. ja 22. päeval;
- 2. ja 3. tsükkel: infusioon mõlema tsükli 1., 8., 15. ja 22. päeval;
- 4. tsükkel kuni haiguse progresseerumiseni: infusioon tsüklite 1. ja 15. päeval.

Iga tsükli pikkus on 28 päeva.

Lisaks peavad patsiendid manustama ise lenalidomiidi kapsleid iga tsükli 1. kuni 21. päeval soovitatavas algannuses 25 mg ööpäevas. Algannust ja edasist annustamist võib kohandada vastavalt lenalidomiidi ravimi omaduste kokkuvõttele.

MINJUVI koos lenalidomiidiga manustatakse kuni 12 tsükli vältel.

Ravi lenalidomiidiga tuleb lõpetada pärast maksimaalselt kahteistkümnet kombineeritud ravi tsükli. Patsiendid peavad jätkama üksnes MINJUVI infusioonide saamist iga 28-päevase tsükli 1. ja 15. päeval kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Annuse muutmine

Tabelis 1 on toodud annuse muutmised kõrvaltoimete korral. Lenalidomiidi annuse muutmise kohta vt ka lenalidomiidi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Tabel 1: Annuse muutmine kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoime	Raskusaste	Annuse muutmine
Infusiooniga seotud reaktsioonid	2. aste (mõõdukas)	<ul style="list-style-type: none">• Katkestage viivitamatult MINJUVI infusioon ning ravige nähte ja sümptomeid.• Kui nähud ja sümptomid taanduvad või vähenevad 1. astmeni, jätkake MINJUVI infusiooni mitte kiiremini kui 50% kiirusest, mille puhul reaktsioon tekkis. Kui patsiendil ei teki 1 tunni jooksul edasist reaktsiooni ja elutähtsad näitajad on stabiilsed, võib infusioonikiirust suurendada iga 30 minuti järel kuni kiiruseni, mille puhul reaktsioon tekkis.
	3. aste (raske)	<ul style="list-style-type: none">• Katkestage viivitamatult MINJUVI infusioon ning ravige nähte ja sümptomeid.• Kui nähud ja sümptomid taanduvad või vähenevad 1. astmeni, jätkake MINJUVI infusiooni mitte kiiremini kui 25% kiirusest, mille puhul reaktsioon tekkis. Kui patsiendil ei teki 1 tunni jooksul edasist reaktsiooni ja elutähtsad näitajad on stabiilsed, võib infusioonikiirust suurendada iga 30 minuti järel vastavalt taluvusele kuni maksimaalselt 50% kiirusest, mille puhul reaktsioon tekkis.• Kui reaktsioon kordub pärast kiiruse suurendamist, katkestage infusioon kohe.

Kõrvaltoime	Raskusaste	Annuse muutmine
	4. aste (eluohklik)	<ul style="list-style-type: none"> • Peatage infusioon viivitamatult ja lõpetage MINJUVI manustamine püsivalt.
Müelosupressioon	Trombotsüütide arv alla 50 000/μl	<ul style="list-style-type: none"> • Ärge manustage MINJUVI ja lenalidomiidi ning tehke iga nädal täielik vereanalüüs, kuni trombotsüütide arv on 50 000/μl või üle selle. • Jätkake MINJUVI manustamist samas annuses ja lenalidomiidi vähendatud annuses, kui trombotsüütide arv on tõusnud tasemele $\geq 50\,000/\mu\text{l}$. Annuse muutmise kohta vt lenalidomiidi ravimi omaduste kokkuvõtet.
	Neutrofiilide arv on väiksem kui 1000/μl vähemalt 7 päeva vältel või neutrofiilide arv alla 1000/μl koos kehatemperatuuri tõusuga kuni 38 °C või üle selle või neutrofiilide arv on väiksem kui 500/μl	<ul style="list-style-type: none"> • Ärge manustage MINJUVI ja lenalidomiidi ning jälgige täielikku vereanalüüsi iga nädal, kuni neutrofiilide arv on 1000/μl või üle selle. • Jätkake MINJUVI manustamist samas annuses ja lenalidomiidi vähendatud annuses, kui neutrofiilide arv on tõusnud tasemele $\geq 1000/\mu\text{l}$. Annuse muutmise kohta vt lenalidomiidi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Patsientide erirühmad

Lapsed

MINJUVI ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 eluaastat ei ole tõestatud.

Andmed puuduvad.

Eakad

Annuse muutmine eakatel patsientidel (≥ 65 eluaastat) ei ole vajalik.

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole algannuse muutmine nõutav (vt lõik 5.2).

Raske neerukahjustusega patsientide kohta annustamissoovituste saamiseks andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientide puhul ei ole annuse muutmine vajalik (vt lõik 5.2). Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientide kohta annustamissoovituste saamiseks andmed puuduvad.

Manustamisviis

MINJUVI on intravenoosseks kasutamiseks pärast lahustamist ja lahjendamist.

- 1. tsükli esimesel infusioonil peab intravenoosse infusiooni kiirus olema 70 ml/h esimese 30 minuti vältel. Seejärel tuleb kiirust suurendada esimese infusiooni lõpuleviimiseks 2,5 tunnise ajaperioodi jooksul.
- Kõik järgnevad infusioonid tuleb manustada 1,5 kuni 2-tunnise ajaperioodi jooksul.
- Kõrvaltoimete esinemisel lähtuge tabelis 1 toodud annuse soovituslikest muutmistest.

- MINJUVI ei tohi manustada koos teiste ravimitega sama infusioonikateetri kaudu.
- MINJUVI ei tohi manustada intravenoosse süste- ehk boolusannusena.

Ravimipreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahendamise juhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimite jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Võib esineda infusiooniga seotud reaktsioone, millest on sagedamini teatatud esimese infusiooni ajal (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida kogu infusiooni vältel. Patsientidele tuleb soovitada võtta ühendust tervishoiutöötajaga, kui neil tekivad 24 tunni jooksul pärast infusiooni infusiooniga seotud reaktsioonide nähud ja sümptomid, sealhulgas palavik, külmavärinad, lööve või hingamisraskused. Enne tafasitamabi infusiooni alustamist tuleb patsientidele manustada eelravimit. Sõltuvalt infusiooniga seotud reaktsiooni raskusastmest tuleb katkestada või lõpetada tafasitamabi infusioon ja alustada asjakohast ravi (vt lõik 4.2).

Müelosupressioon

Ravi tafasitamabiga võib põhjustada tõsist ja/või rasket müelosupressiooni, sealhulgas neutropeeniat, trombotsütopeeniat ja aneemiat (vt lõik 4.8). Kogu ravi kestel tuleb enne iga ravitsükli algust ja iga ravitsükli vältel teha täielik vereanalüüs. Sõltuvalt kõrvaltoime raskusastmest tuleb tafasitamabi infusioon katkestada (vt tabel 1). Annuse muutmise kohta vt lenalidomiidi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Neutropeenia

Ravi ajal tafasitamabiga on teatatud neutropeeniast, sh febrilsest neutropeeniast. Eriti 3. või 4. astme neutropeeniaga patsientide puhul tuleb kaaluda granulotsüütide kolooniaid stimuleerivate faktorite (G-CSF) manustamist. Mis tahes infektsiooni tekkimise sümptomeid või nähte tuleb ette näha, hinnata ja ravida.

Trombotsütopeenia

Ravi ajal tafasitamabiga on teatatud trombotsütopeeniast. Kaaluda tuleb veritsusriski suurendada võivate ravimite (nt trombotsüütide inhibiitorid, antikoagulandid) samaaegse manustamise katkestamist. Patsientidele tuleb soovitada viivitamatult teatada verevalumite või veritsuse nähtudest või sümptomitest.

Infektsioonid

Ravi ajal tafasitamabiga tekkisid patsientidel surmaga lõppevad ja tõsised infektsioonid, sealhulgas oportunistlikud infektsioonid. Tafasitamabi tuleb manustada aktiivse infektsiooniga patsientidele ainult sel juhul, kui infektsiooni ravitakse nõuetekohaselt ja see on kontrolli all. Patsientidel, kellel on esinenud korduvaid või kroonilisi infektsioone, võib olla suurenenud infektsioonirisk ja neid tuleb nõuetekohaselt jälgida.

Patsientidel tuleb soovitada võtta ühendust oma tervishoiutöötajaga, kui tekib palavik või muud võimaliku infektsiooni tunnused, nagu külmavärinad, köha või valu urineerimisel.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia

Kombinatsioonravi ajal tafasitamabiga on teatatud progresseeruvast multifokaalsest leukoentsefalopatiast (PML). Patsiente tuleb jälgida PML-ile osutada võivate uute või ägenevate neuroloogiliste sümptomite või nähtude suhtes. PML-i sümptomid on mittespetsiifilised ja võivad varieeruda, olenevalt mõjutatud aju osast. Nendeks on mh muutunud vaimne seisund, mälu kadu,

kõnehäire, motoorika kahjustused (hemiparees või monoparees), jäsemete ataksia, kõnnaku ataksia ja nägemisega seotud sümptomid, nt hemianoopia ja diploopia. PML-i kahtluse korral tuleb kohe katkestada tafasitamabi kasutamine. Kaaluda tuleb pöördumist neuroloogi poole. Sobivad diagnostilised meetmed võivad hõlmata MRT-uuringut, liikvori testimist JC-viiruse DNA suhtes ning korduvaid neuroloogilisi hindamisi. PML-i diagnoosi kinnitamise korral tuleb ravi tafasitamabiga lõplikult ära jätta.

Tuumori lüüsi sündroom

Väljendunud kasvajaselise protsessi ja kiiresti leviva kasvajaga patsientidel võib olla suurenenud risk tuumori lüüsi sündroomi tekkeks. Difuusse B-suurrakkloomoomiga patsientidel on ravi ajal tafasitamabiga täheldatud tuumori lüüsi sündroomi. Enne ravi alustamist tafasitamabiga tuleb rakendada sobivaid meetmeid/profülaktilikat vastavalt kohalikele juhiste. Ravi ajal tafasitamabiga tuleb patsiente hoolikalt jälgida tuumori lüüsi sündroomi suhtes.

Immuniseerimised

Elusvaktsiinidega immuniseerimise ohutust pärast ravi tafasitamabiga ei ole uuritud ja vaktsineerimine elusvaktsiiniga ei ole soovitatav ravi ajal tafasitamabiga.

Abiaine

Ravim sisaldab 37,0 mg naatriumi 5 viali kohta (annus 83 kg kaaluvale patsiendile), mis on võrdne 1,85% WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o. 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Ravi tafasitamabiga kombinatsioonis lenalidomiidiga ei tohi alustada naispatsientidel enne, kui rasedus on välistatud. Vt ka lenalidomiidi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Rasestumisvõimelised naised/rasestumise vältimine naistel

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal tafasitamabiga ja kuni 3 kuud pärast ravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Tafasitamabiga ei ole reproduktiooni- ja arengutoksilisuse uuringuid läbi viidud.

Tafasitamabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Kuid teadaolevalt läbib IgG platsentat ja tafasitamab võib farmakoloogiliste omaduste põhjal põhjustada lootel B-rakkude vähenemist (vt lõik 5.1). Kokkupuute korral raseduse ajal tuleb vastsündinuid jälgida B-rakkude vähenemise suhtes ning vaktsineerimine elusviirusvaktsiinidega tuleb edasi lükata kuni imiku B-rakkude arvu taastumiseni (vt lõik 4.4).

Tafasitamabi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Lenalidomiid võib kahjustada embrüot ja loodet ning on vastunäidustatud kasutamiseks raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, välja arvatud juhul, kui on täidetud lenalidomiidi raseduse ennetamise programmi kõik tingimused.

Imetamine

Ei ole teada, kas tafasitamab eritub inimese rinnapiima. Siiski on teada, et ema IgG eritub rinnapiima. Tafasitamabi kasutamise kohta imetavatel naistel andmed puuduvad ja riski rinnaga toidetavatele imikutele ei saa välistada. Naistele tuleb soovitada tafasitamabi viimase annuse manustamise ajal ja vähemalt 3 kuud pärast seda mitte imetada.

Fertiilsus

Ei ole läbi viidud spetsiifilisi uuringuid, et hinnata tafasitamabi võimalikku toimet viljakusele. Korduvannuse toksilisuse uuringus loomadel ei täheldatud kõrvaltoimeid isaste ja emaste reproduktiivorganitele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

MINJUVI ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kuid tafasitamabi võtnud patsientidel on esinenud väsimust ja seda tuleb autojuhtimisel või masinate kasutamisel arvesse võtta.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on järgmised: infektsioonid (73%), neutropeenia (51%), asteenia (40%), aneemia (36%), kõhulahtisus (36%), trombotsütopeenia (31%), köha (26%), perifeersed tursed (24%), püreeksia (24%), söögiisu vähenemine (22%).

Kõige sagedasemad tõsised kõrvaltoimed olid infektsioon (26%), sealhulgas kopsupõletik (7%) ja febriline neutropeenia (6%).

Kõrvaltoime tõttu lõpetas ravi tafasitamabiga 15% patsientidest. Kõige sagedamad ravi tafasitamabiga lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed olid infektsioonid ja infestatsioonid (5%), närvisüsteemi häired (2,5%) ning respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired (2,5%).

Kõrvaltoimete tõttu oli annuse muutmise või katkestamise sagedus 65%. Kõige sagedamad ravi tafasitamabiga katkestamiseni viinud kõrvaltoimed olid vere- ja lümfisüsteemi häired (41%).

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed on esitatud MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Kõrvaltoimete esinemissagedus põhineb MOR208C203 (L-MIND) kesksel II faasi uuringul 81 patsiendiga. Patsiendid said tafasitamabi mediaanselt 7,7 kuu vältel. Kliiniliste uuringute kõrvaltoimete esinemissagedus põhineb kõikide kõrvaltoimete esinemissagedusel, mille puhul osal kõrvaltoimete juhtumitest võib olla muid põhjusi peale ravimi, nagu haigus, teised ravimid või mitteseotud põhjused. Esinemissageduse määratlus on järgmine: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2: Kõrvaltoimed retsidiveerunud või refraktoorse difuusse B-suurrakkklümfoomiga patsientidel, kes said tafasitamabi kliinilises uuringus MOR208C203 (L-MIND)

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Bakteriaalsed, viiruslikud ja seeninfektsioonid ⁺ , sealhulgas surmaga lõppevad oportunistlikud infektsioonid (nt bronhopulmonaalne aspergilloos, bronhiit, kopsupõletik ja kuseteede infektsioon)
	Sage	Sepsis (sealhulgas neutropeeniline sepsis)
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Sage	Basaalrakuline kartsinoom
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Febriilne neutropeenia ⁺ , neutropeenia ⁺ , trombotsütopeenia ⁺ , aneemia, leukopeenia ⁺
	Sage	Lümfopenia
Immuunsüsteemi häired	Sage	Hüpogammaglobulineemia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Hüpokaleemia, vähenenud söögiisu
	Sage	Hüpokaleemia, hüpomagneseemia
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu, paresteesia, düsgeusia

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Düspnoe, köha
	Sage	Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ägenemine, ninakinnisus
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus, kõhukinnisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Hüperbilirubineemia, transaminaaside aktiivsuse suurenemine (sh ALAT ja/või ASAT aktiivsuse suurenemine), gamma-glutamültransferaasi aktiivsuse suurenemine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve (hõlmab erinevat tüüpi löövet, nt löövet, makulopapulooset löövet, kihelevat löövet, erütematooset löövet)
	Sage	Sügelus, alopeetsia, erüteem, hüperhidroos
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Seljavalu, lihasspasmid
	Sage	Artralgia, valu jäsemetes, luu- ja lihaskonna valu
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Kreatiniinisalduse suurenemine veres
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Asteenias ⁺⁺ , perifeerne turse, pürektsia
	Sage	Limaskestast põletik
Uuringud	Sage	Kaalulangus, C-reaktiivse valguga sisalduse suurenemine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage	Infusiooniga seotud reaktsioonid

+Lisateave selle kõrvaltoime kohta on toodud allolevas tekstis.

⁺⁺ Astenia hõlmab asteeniat, väsimust ja halba enesetunnet.

Selliste mittehematoloogiliste kõrvaltoimete nagu vähenenud söögiisu, astenia, hüpokaleemia, kõhukinnisus, iiveldus, lihasspasmid, düspnoe ja C-reaktiivse valguga sisalduse suurenemine vähenes vähemalt 10% tafasitamabi monoterapiast puhul võrreldes esinemissagedusega lenalidomiidiga kombineerimisel.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Müelosupressioon

Ravi tafasitamabiga võib põhjustada tõsist või rasket müelosupressiooni, sealhulgas neutropeeniat, trombotsütopeeniat ja aneemiat (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Uuringus L-MIND tekkis müelosupressioon (st neutropeenia, febrilne neutropeenia, trombotsütopeenia, leukopeenia, lümfopenia või aneemia) 65,4% tafasitamabiga ravitud patsientidest. Müelosupressiooni leevendas lenalidomiidi vähendamine või katkestamine, tafasitamabi kasutamise katkestamine ja/või G-CSF manustamine (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Müelosupressioon põhjustas tafasitamabi katkestamise 41%-l ja ravi tafasitamabiga lõpetamise 1,2%-l.

Neutropeenia/febrilne neutropeenia

Neutropeenia esinemissagedus oli 51%. 3. või 4. astme neutropeenia esinemissagedus oli 49% ja 3. või 4. astme febrilse neutropeenia esinemissagedus oli 12%. Kõrvaltoimete mediaanne kestus neutropeenia korral oli 8 päeva (vahemik 1...222 päeva), mediaanne aeg neutropeenia esmase avaldumiseni oli 49 päeva (vahemik 1...994 päeva).

Trombotsütopeenia

Trombotsütopeenia esinemissagedus oli 31%. 3. või 4. astme trombotsütopeenia esinemissagedus oli 17%. Kõrvaltoimete mediaanne kestus trombotsütopeenia korral oli 11 päeva (vahemik 1...470 päeva), mediaanne aeg trombotsütopeenia esmase avaldumiseni oli 71 päeva (vahemik 1...358 päeva).

Aneemia

Aneemia esinemissagedus oli 36%. 3. või 4. astme aneemia esinemissagedus oli 7%. Kõrvaltoimete mediaanne kestus aneemia korral oli 15 päeva (vahemik 1...535 päeva), mediaanne aeg aneemia esmase avaldumiseni oli 49 päeva (vahemik 1...1129 päeva).

Kui uuringus L-MIND osalenud patsiendid viidi kombinatsioonravi faasis üle tafasitamabilt ja lenalidomiidilt ainult tafasitamabile pikendatud monoterapia faasis, vähenes selliste hematoloogiliste sündmuste nagu neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia, esinemissagedus vähemalt 20%; Tafasitamabi monoterapia puhul febrilise neutropeenia esinemisest ei teatatud (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Infektsioonid

Uuringus L-MIND esines infektsioone 73% patsientidest. 3. või 4. astme infektsioonide esinemissagedus oli 28%. Kõige sagedamini esinenud 3. või kõrgema astme infektsioonid olid kopsupõletik (7%), hingamisteede infektsioonid (4,9%), kuseteede infektsioonid (4,9%) ja sepsis (4,9%). Infektsioon lõppes surmaga < 1% patsientidest (pneumoonia) 30 päeva jooksul pärast viimast ravi.

3. või 4. astme infektsiooni alguseni kulunud mediaanne aeg oli 62,5 päeva (4...1014 päeva).

Infektsiooni mediaanne kestus oli 11 päeva (1...392 päeva).

Soovitused infektsioonide raviks on esitatud lõigus 4.4.

Infektsioon põhjustas ravi tafasitamabiga katkestamise 27% ja ravi tafasitamabiga lõpetamise 4,9% puhul.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Uuringus L-MIND esines infusiooniga seotud reaktsioone 6% patsientidest. Kõik infusiooniga seotud reaktsioonid olid 1. astme raskusega ja taandusid ilmnemise päeval. Kaheksakümmend protsenti nendest reaktsioonidest esinesid 1. või 2. tsükli vältel. Sümptomiteks olid külmavärinad, õhetus, düspnoe ja hüpertensioon (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Immunogeensus

Ravi tafasitamabiga saanud 245 patsiendil ei täheldatud ravi käigus tekkinud tafasitamabivastaseid antikehi või nende rohkenemist seoses raviga. Olemasolevaid tafasitamabivastaseid antikehi leiti 17/245 patsiendil (6,9%), ilma mõjuta tafasitamabi farmakokineetikale, efektiivsusele või ohutusele.

Patsientide erirühmad

Eakad

Uuringus L-MIND ravitud 81 patsiendist oli 56 patsienti (69%) vanuses > 65 eluaastat. Üle 65-aastastel patsientidel oli arvuks suurem ravi ajal tekkinud tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus (55%) kui ≤ 65-aasta vanustel patsientidel (44%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa.](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ning vajadusel rakendada toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Kasvajavastased ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01FX12.

Toimemehhanism

Tafasitamab on Fc-ga võimendatud monoklonaalne antikeha, mis on suunatud CD19 antigeenile, mis on avaldunud pre-B lümfotsüütide ja küpsete B-lümfotsüütide pinnal.

CD19-ga seundumisel vahendab tafasitamab B-raku lüüsimist:

- immuunefektorakkude, nagu loomulikud tapjarakud, $\gamma\delta$ T-rakud ja fagotsüüdid, kaasamise kaudu
- rakusurma otsese esilekutsumise (apoptoos) kaudu

Fc modifikatsioon annab tulemuseks suurenenud antikehast sõltuva rakulise tsütotoksilisuse ja antikehast sõltuva rakulise fagotsütoosi.

Farmakodünaamilised toimed

Retsidiveerunud või refraktoorse difuusse B-suurrakkklümfoomiga patsientidel vähendas tafasitamab perifeerse vere B-rakkude arvu. Uuringus L-MIND saavutati pärast kaheksat ravipäeva B-rakkude arvu 97%-line vähenemine ravieelsega võrreldes. B-rakkude maksimaalne vähenemine ligikaudu 100% juures (mediaanne) saavutati 16 ravinädala jooksul.

Kuigi B-rakkude vähenemine perifeerses veres on mõõdetav farmakodünaamiline toime, ei seostu see otseselt B-rakkude vähenemisega tihketes elundites või pahaloomulistes ladestustes.

Kliiniline efektiivsus

Tafasitamabi koos lenalidomiidiga, millele järgnes tafasitamabi monoterapia, uuriti avatud mitmekeskuselises üheharulises uuringus L-MIND. See uuring viidi läbi pärast 1 kuni 3 eelnevat süsteemset difuusse B-suurrakkklümfoomi ravi retsidiveerunud või refraktoorse difuusse B suurrakkklümfoomiga täiskasvanud patsientidel, kes ei olnud uuringu ajal suure annusega keemiaravile järgneva autoloogsete tüvirakkude siirdamise kandidaadid või kes olid keeldunud autoloogsete tüvirakkude siirdamisest. Üks varasem süsteemne ravi pidi hõlmama CD20-le suunatud ravi. Uuringust jäeti välja raske maksakahjustusega patsiendid (seerumi bilirubiini kogusisaldus > 3 mg/dl) ja neerukahjustusega patsiendid (CrCL < 60 ml/min), samuti patsiendid, kellel on esinenud kliiniliselt olulist kardiovaskulaarset haigust, kesknärvisüsteemi ja/või muud süsteemset haigust. Uuringuga liitumisel välistati ka patsiendid, kellel oli teadaolevalt „kaksik-/kolmikpositiivsed“ pärilikud difuusse B-suurrakkklümfoomi geenid.

Esimese kolme tsükli jooksul said patsiendid 12 mg/kg tafasitamabi infusioonina iga 28-päevase tsükli 1., 8., 15. ja 22. päeval ning lisaks küllastusannuse 1. tsükli 4. päeval. Seejärel manustati tafasitamabi iga tsükli 1. ja 15. päeval kuni haiguse progresseerumiseni. Eelravimeid, sealhulgas püreetikume, histamiin H1 ja H2 retseptori blokaatoreid ning glükokortikosteroide, manustati 30 kuni 120 minutit enne esimest kolme tafasitamabi infusiooni.

Patsiendid manustasid ise 25 mg lenalidomiidi üks kord ööpäevas iga 28-päevase tsükli 1. kuni 21. päeval, kuni 12 tsükli vältel.

Uuringusse L-MIND kaasati kokku 81 patsienti. Mediaanne vanus oli 72 eluaastat (vahemik 41 kuni 86 eluaastat), 89% neist patsientidest olid heledanahalised ja 54% olid mehed. 81 patsiendist 74-l (91,4%) oli ECOG sooritusvõime hinne 0 või 1 ja 7 (8,6%) oli ECOG hinne 2. Varasemate ravide mediaanne arv oli kaks (vahemik: 1 kuni 4), 40 patsienti (49,4%) said üht eelnevat ravi ja 35 patsienti (43,2%) said 2 eelnevat ravikuuri. Viiel patsiendil (6,2%) oli 3 varasemat ravikuuri ja 1 (1,2%) 4 varasemat ravikuuri. Kõik patsiendid olid varem saanud anti-CD20 ravi. Kaheksal patsiendil oli madala astme lümfoomist diagnoositud difuusne B-suurrakkklümfoom. Viieteistkümmel patsiendil (18,5%) oli esmane refraktoorne haigus, 36 (44,4%) oli refraktoorne viimasele ravile ja 34 (42,0%) oli refraktoorne rituksimabile. Üheksale patsiendile (11,1%) oli varem tehtud autoloogsete tüvirakkude siirdamist. Esmased põhjused, miks autoloogsete tüvirakkude siirdamise kandidaate ei olnud, olid vanus (45,7%), päästva keemiaravi suhtes refraktoorne (23,5%), kaasuvad haigused (13,6%) ja suure annusega kemoterapiast/autoloogsete tüvirakkude siirdamisest (16,0%) keeldumine.

Üks patsient sai tafasitamabi, kuid ei saanud lenalidomiidi. Ülejäänud 80 patsienti said vähemalt ühe tafasitamabi ja lenalidomiidi annuse. Kõigil uuringusse L-MIND kaasatud patsientidel oli diagnoositud paikse patoloogia põhjal difuusne B-suurrakkklümfoom. Kuid patoloogia keskse läbivaatamise tulemusena ei saanud 10 patsiendil difuusse B-suurrakkklümfoomi olemasolu kinnitada.

Ravi kestuse mediaan oli 9,2 kuud (vahemik: 0,23; 54,67 kuud). 32 (39,5%) patsienti läbisid 12 tafasitamabi tsükli. 30 (37,0%) patsienti tegid läbi 12 lenalidomiidi tsükli.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli parim objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR), mida määratleti kui täieliku ja osalise ravivastusega isikute osakaalu ning mida hindas sõltumatu järelvalvekomitee (*independent review committee*, IRC). Teised efektiivsuse tulemusnäitajad hõlmasid ravivastuse kestust (*duration of response*, DoR), progresseerumisvaba elulemust (*progression-free survival*, PFS) ja üldist elulemust (*overall survival*, OS). Efektiivsuse põhitulemused on kokku võetud tabelis 3.

Tabel 3. Efektiivsuse tulemused uuringus MOR208C203 (L-MIND) retsiidiivse või refraktoorse difuusse B-suurrakkklümfoomiga patsientidel

Efektiivsuse parameeter	Tafasitamab + lenalidomiid (N = 81 [ITT]*)	
	30. novembri 2019 lõpp (24-kuuline analüüs)	30. oktoober 2020 lõpp (35-kuuline analüüs)
Esmane tulemusnäitaja		
Parim objektiivse ravivastuse määr (vastavalt IRC-le)		
Üldine ravivastuse määr, n (%) (95% usaldusintervall)	46 (56,8) [45,3; 67,8]	46 (56,8) [45,3; 67,8]
Täielik ravivastuse määr, n (%) (95% usaldusintervall)	32 (39,5) [28,8; 51,0]	32 (39,5) [28,8; 51,0]
Osaline ravivastuse määr, n (%) (95% usaldusintervall)	14 (17,3) [9,8; 27,3]	14 (17,3) [9,8; 27,3]
Teisene tulemusnäitaja		
Ravivastuse üldine kestus (täielik + osaline ravivastus)^a		
Mediaanne, kuud (95% usaldusintervall)	34,6 [26,1; NR]	43,9 (26,1; NR)

ITT (*intention to treat*) = ravikavatsuslik; NR (*not reached*) = saavutamata

* Üks patsient sai ainult tafasitamabi.

Usaldusintervall: täpne binoomse osa usaldusintervall Clopper Pearsoni meetodil

^a Kaplan-Meieri hinnangväärtused

Uuringus oli teiseseks tulemusnäitajaks üldine elulemus (OS). Pärast mediaanselt 42,7 kuud kestnud jälgimisperioodi (95% usaldusvahemik: 38,0; 47,2), oli mediaanne OS 31,6 kuud (95% usaldusvahemik: 18,3; saavutamata).

Kaheksast patsiendist, kellel varasem indolentne lümfoom oli muundunud difuusseks B-suurrakkklümfoomiks, oli seitsmel patsiendil objektiivne ravivastus (kolmel patsiendil oli täielik ravivastus, neljal patsiendil osaline ravivastus) ja ühel patsiendil oli tafasitamabi + lenalidomiidiga ravi parimaks ravivastuseks stabiilne haigus.

Eakad

Ravikavatsuslikus rühmas olid 36 patsienti 81-st ≤ 70 aasta vanused ja 45 patsienti 81-st > 70 aasta vanused. ≤ 70-aastastel patsientidel võrreldes patsientidega vanuses > 70 aastat ei täheldatud üldisi erinevusi efektiivsuses.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama MINJUVI-ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta difuusse B-suurrakkklümfoomi näidustusel (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Ravimpreparaadil on tingimustega müügiluba. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine, jaotumine, biotransformatsioon ja eritumine dokumenteeriti populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal.

Imendumine

Tafasitamabi ja lenalidomiidi kombineeritud ravi analüüsil olid tafasitamabi keskmised seerumi minimaalsed kontsentratsioonid (\pm standardhälve) 179 (\pm 53) $\mu\text{g/ml}$ iganädalasel (lisaks lisaannus 1. tsükli 4. päeval) 12 mg/kg intravenoosel manustamisel. Iga 14 päeva järel manustamise vältel alates 4. tsüklist olid seerumi keskmised madalaimad kontsentratsioonid 153 (\pm 68) $\mu\text{g/ml}$. Tafasitamabi seerumi üldine maksimaalne kontsentratsioon oli 483 (\pm 109) $\mu\text{g/ml}$.

Jaotumine

Tafasitamabi kogu jaotusruumala oli 9,3 l.

Biotransformatsioon

Tafasitamabi metabolisatsiooni täpset rada ei ole kirjeldatud. Inimese IgG monoklonaalse antikehana laguneb tafasitamab eeldatavasti väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks kateboolsete radade kaudu samamoodi nagu endogeensed IgG-d.

Eritumine

Tafasitamabi kliirens oli 0,41 l/ööpäevas ja lõpliku eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 16,9 päeva. Pärast pikaajalisi vaatlusi leiti, et tafasitamabi kliirens langeb kahe aasta möödudes aja jooksul tasemele 0,19 l ööpäevas.

Patsientide erirühmad

Vanus, kehakaal, sugu, kasvaja suurus, haiguse tüüp, B-rakkude või absoluutne lümfotsüütide arv, ravimivastased antikehad, laktaadi dehüdrogenaas ja seerumi albumiinitase ei mõjutanud oluliselt tafasitamabi farmakokineetikat. Rassi ja etnilise päritolu mõju tafasitamabi farmakokineetikale ei ole teada.

Neerukahjustus

Neerukahjustuse mõju ei ole spetsiaalsetes kliinilistes uuringutes ametlikult uuritud; siiski ei täheldatud kerge kuni mõõduka neerukahjustuse (kreatiniini kliirens (CrCL) ≥ 30 ja < 90 ml/min, missaadud Cockcroft-Gaulti valemi järgi) korral tafasitamabi farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi. Raske neerukahjustuse mõju lõppstaadiumi neeruhaigusele ($\text{CrCL} < 30$ ml/min) ei ole teada.

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju ei ole spetsiaalsetes kliinilistes uuringutes vormikohaselt uuritud; siiski ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi tafasitamabi farmakokineetikas kerge maksakahjustuse korral (üldbilirubiin \leq normi ülempiir (*upper limit of normal*, ULN) ja aspartaadi aminotransferaas (ASAT) $>$ ULN või üldbilirubiin 1 kuni 1,5 korda ULN ja mis tahes ASAT). Mõõduka kuni raske maksakahjustuse (üldbilirubiin $>$ 1,5 korda normi ülempiirist ja mis tahes ASAT) mõju ei ole teada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilised andmed ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Korduvdoosi toksikoloogilised uuringud

Tafasitamab on osutunud väga spetsiifiliseks CD19 antigeeni suhtes B-rakkudel. Toksilisuse uuringud pärast intravenooset manustamist Jaava makaakidele ei ole näidanud muud toimet peale B-rakkude eeldatava farmakoloogilise vähenemise perifeerses veres ja lümfoidsetes kudedes. Need muutused taandusid pärast ravi lõpetamist.

Mutageensus/kantserogeensus

Kuna tafasitamab on monoklonaalne antikeha, ei ole genotoksilisuse ja kartsinogeensusu uuringuid läbi viidud, kuna sellised testid ei ole selle molekuli puhul soovitatud näidustuse puhul olulised.

Reproduktiivtoksilisus

Tafasitamabiga ei ole läbi viidud reproduktiivtoksilisuse ja arengutoksilisuse uuringuid ega spetsiifilisi uuringuid, millega hinnatakse toimet fertiilsusele. 13-nädalases korduvtoksilisuse uuringus Jaava makaakidel ei täheldatud siiski kahjulikke toimeid isaste ja emaste reproduktiivorganitele ega menstruaaltsükli pikkusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumtsitraatdihüdraat
Sidrunhappe monohüdraat
Trehaloosdihüdraat
Polüsorbaat 20

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Standardsete infusioonimaterjalidega ei ole kokkusobimatust täheldatud.

6.3 Kõlblikusaeg

Avamata viaal

4 aastat

Lahus (enne lahjendamist)

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...25 °C.

Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Mitte lasta külmuda ja ei tohi raputada.

Lahjendatud lahus (infusiooniks)

Ravimi kasutamisaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 36 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C, millele järgnes kuni 24 tundi temperatuuril kuni 25 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahjendatud lahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahustamine ja lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Mitte lasta külmuda ja ei tohi raputada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida viaali välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev I tüüpi klaasviaal butüülkummist punnkorgiga, alumiiniumümbrisega ja plastikust eemaldatava kattega, mis sisaldab 200 mg tafasitamabi. Pakendis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

MINJUVI tarnitakse steriilsetes säilitusaineteta ühekordselt kasutatavates viaalides. MINJUVI tuleb lahustada ja lahjendada enne intravenooset infusiooni. Lahustamisel ja lahjendamisel tuleb rakendada aseptika nõudeid.

Lahuse valmistamise juhised

- Määrake tafasitamabi annus patsiendi kehakaalu põhjal, korrutades 12 mg patsiendi kehakaaluga (kg). Seejärel arvutage vajalik tafasitamabi viaalide arv (iga viaal sisaldab 200 mg tafasitamabi) (vt lõik 4.2).
- Lisage steriilse süstlaga ettevaatlikult 5,0 ml steriilset süstevett igasse MINJUVI viaali. Suunake juga ainult viaali seinte poole, mitte otse lüofiliseeritud pulbri peale.
- Lahustatud ravimiga viaali/viaale liigutage ettevaatlikult ringikujuliselt, et hõlbustada lüofiliseeritud pulbri lahustumist. Ärge loksutage ega raputage tugevalt. Ärge eemaldage lahust enne, kui kõik tahked jäägid on täielikult lahustunud. Lüofiliseeritud pulber peaks lahustuma 5 minuti jooksul.
- Saadud lahus peab olema värvitu kuni kergelt kollakas. Enne edasist lahjendamist kontrollige visuaalselt, et seal ei ole nähtavaid osakesi ega värvimuutusi. Kui lahus on hägune, värvi muutnud või sisaldab nähtavaid osakesi, visake viaal(id) ära.

Lahjendamise juhised

- Kasutada tuleb infusioonikotti, mis sisaldab 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.
- Arvutage kokku vajalik 40 mg/ml lahustatud tafasitamabi lahuse kogus. Tõmmake infusioonikotist välja sellega võrdne kogus lahust ja visake see ära.
- Tõmmake kogu vajalik lahustatud tafasitamabi lahuse maht (ml) viaali(de)st välja ja lisage aeglaselt naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonikotti. Viaali jäänud kasutamata tafasitamab tuleb hävitada.
- Lahjendatud lahuse lõplik kontsentratsioon peab olema vahemikus 2 mg/ml kuni 8 mg/ml tafasitamabi.
- Segage ravimit õrnalt, intravenooset kotti aeglaselt ümber pöörates. Mitte loksutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1570/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. august 2021
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24. juuli 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Birkendorfer Str. 65
88397 Biberach a.d.R.
Saksamaa

Incyte Biosciences Technical Operations S.a.r.l.
Avenue Des Sciences 12,
Yverdon Les Bains, 1400,
Šveits

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress
Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Madalmaad

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9, mille kohaselt peab müügiloa hoidja esitama ohutusaruanded iga 6 kuu järel.

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Tafasitamabi efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks kasutamisel kombinatsioonis lenalidomiidiga difuusse B-suurrakklümfoomi raviks patsientidel, kes ei sobi autoloogsete tüvirakkude siirdamiseks, viib müügiiloa hoidja läbi ühe ravirühmaga uuringu tafasitamabi kasutamise kohta kombinatsioonis lenalidomiidiga heakskiidetud näidustusel, kokkulepitud uuringuplaani kohaselt, ja esitab selle tulemused.	Detsember 2026
Tafasitamabi ohutusprofiili uuesti kinnitamiseks kasutamisel kombinatsioonis lenalidomiidiga esitab taotleja III faasi mitmekeskuselise randomiseeritud topeltpimedada platseebokontrolliga uuringu tulemused, kus võrreldakse tafasitamabi koos lenalidomiidiga kasutamise efektiivsust ja ohutust lisaks R-CHOP-ile võrreldes R-CHOP-iga varem ravimata, kõrge keskmise ja kõrge riskiga patsientidel, kellel on esmaselt diagnoositud difuusne B-suurrakklümfoom.	Detsember 2025
Tafasitamabi pikaajalise ohutuse kinnitamiseks esitab taotleja II/III faasi randomiseeritud, mitmekeskuselise uuringu tulemused tafasitamabi kasutamise kohta koos bendamustiiniga võrreldes rituksimabi kasutamisega koos bendamustiiniga retsidiveerunud või refraktoorse difuusse B-suurrakklümfoomiga patsientide ravis, kes ei sobi suures annuses keemiaravi ega autoloogsete tüvirakkude siirdamiseks.	Märts 2025

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MINJUVI 200 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
tafasitamab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pulbriga viaal sisaldab 200 mg tafasitamabi.
Pärast lahustamist sisaldab iga ml lahust 40 mg tafasitamabi.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumtsitraatdihüdraat, sidrunhappe monohüdraat, trehaloosdihüdraat ja polüsorbaat 20.
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast lahustamist ja lahjendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Hoida viaali välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1570/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab unikaalset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

MINJUVI 200 mg kontsentradi pulber
tafasitamab
Intravenoosne pärast lahustamist ja lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

MINJUVI 200 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber tafasitamab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõigu 4 lõpuosa.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on MINJUVI ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne MINJUVI kasutamist
3. Kuidas MINJUVI kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas MINJUVI säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on MINJUVI ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on MINJUVI

MINJUVI sisaldab toimeainet tafasitamab. See on teatud tüüpi valk, mida nimetatakse monoklonaalseks antikehaks ja mis on mõeldud vähirakkude hävitamiseks. See valk kinnitub kindlale sihtmärgile teatud tüüpi valgete vereliblede pinnal, mida nimetatakse B-rakkudeks või B-lümfotsüütideks. Kui tafasitamab kinnitub nende rakkude pinnale, rakud surevad.

Milleks MINJUVI kasutatakse

MINJUVI kasutatakse difuusne B-suurrakkülümfoomiks nimetatud B-rakkude vähiga täiskasvanute ravis. Seda kasutatakse, kui vähk on pärast varasemat ravi tagasi tulnud või ei ole sellele reageerinud, kui patsiente ei saa ravida tüvirakkude siirdamisega.

Milliste teiste ravimitega MINJUVI manustatakse

MINJUVI kasutatakse ravi alguses koos teise vähiravimi lenalidomiidiga, pärast mida jätkub ravi ainult MINJUVI'ga.

2. Mida on vaja teada enne MINJUVI kasutamist

MINJUVI ei tohi kasutada,

- kui olete tafasitamabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne MINJUVI kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil on infektsioon või teil on esinenud korduvaid infektsioone.

Võite ravi ajal MINJUVI'ga täheldada järgmist.

- **Infusiooniga seotud reaktsioonid**

Infusiooniga seotud reaktsioone võib esineda kõige sagedamini esimese infusiooni ajal. Teie arst jälgib teid MINJUVI infusiooni ajal infusiooniga seotud reaktsioonide suhtes. Teavitage oma arsti viivitamatult, kui teil tekib 24 tunni jooksul pärast infusiooni palavik, külmavärinad, õhetus, lööve või hingamisraskused.

Teie arst ravib teid enne iga infusiooni infusiooniga seotud reaktsioonide ohu vähendamiseks. Kui teil ei ole reaktsioone, võib teie arst otsustada, et te ei vaja neid ravimeid hilisema(te) infusiooni(de) korral.

- **Vererakkude arvu vähenemine**

Ravi MINJUVI'ga võib oluliselt vähendada teatud tüüpi vererakkude, näiteks neutrofiilideks nimetatavate valgete vereliblede, trombotsüütide ja punaste vereliblede arvu. Teavitage oma arsti viivitamatult, kui teil on palavik 38 °C või üle selle või teil on verevalumite või veritsuse nähud, sest need võivad olla sellise vererakkude vähenemise nähtudeks.

Teie arst kontrollib teie vererakkude arvu kogu ravi ajal ja enne iga ravitsükli algust.

- **Infektsioonid**

Ravi ajal MINJUVI'ga ja selle järel võivad tekkida tõsised infektsioonid, sh surmaga lõppevad infektsioonid. Teavitage oma arsti, kui märkate infektsiooni nähte, nagu palavik 38 °C või üle selle, külmavärinad, köha või valu urineerimisel.

- **Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)**

PML on väga haruldane ja eluohtlik ajuinfektsioon. Õelge kohe oma arstile, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu nt mälukadu, kõnehäired, kõndimisraskused või probleemid nägemisega või näo, käsivarte sõi säärite tuimus või nõrkus.

Kui teil tekib ravi ajal MINJUVI'ga mõni selline sümptom või kui märkate mingeid muutusi, rääkige sellest kohe oma arstile, sest tegu võib olla PML-i sümptomiga.

- **Tuumori lüüsi sündroom**

Mõnedel inimestel võib tekkida teatud soolade (näiteks kaaliumi ja kusiha) ebatavaliselt kõrge tase veres, mis on põhjustatud vähirakkude kiirest lagunemisest ravi ajal. Seda nimetatakse tuumori lüüsi sündroomiks. Õelge oma arstile, kui teil esineb selliseid sümptomeid nagu iiveldus, oksendamine, vähenenud söögiisu või väsimus, tume uriin, vähenenud uriin või külje- või seljavalu, lihaskrambid, tuimus või südamepekslemine. Arst võib anda teile enne iga infusiooni ravi, et vähendada tuumori lüüsi sündroomi riski, ja teha vereanalüüse, et kontrollida teid tuumori lüüsi sündroomi suhtes.

Teavitage viivitamatult oma arsti, kui täheldate mõnda neist probleemidest.

Lapsed ja noorukid

MINJUVI ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel, kuna puuduvad andmed selle kasutamise kohta selles vanuserühmas.

Muud ravimid ja MINJUVI

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Elusvaktsiinide kasutamine ravi ajal tafasitamabiga ei ole soovitatav.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

- **Rasestumisvastased vahendid**

Rasestumisvõimelistel naistel on soovitatav ravi ajal MINJUVI'ga ja vähemalt 3 kuud pärast ravi kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

- **Rasedus**
Ärge kasutage MINJUVI raseduse ajal ja juhul, kui te olete rasedumisvõimeline ja ei kasuta rasedumisvastaseid vahendeid. Rasedus peab olema välistatud enne ravi. Kui rasedute MINJUVI'ga ravi ajal või arvate end olevat rase, teavitage sellest viivitamatult oma arsti.

MINJUVI manustatakse koos lenalidomiidiga kuni 12 tsükli jooksul. **Lenalidomiid võib kahjustada sündimata last ning on vastunäidustatud kasutamiseks raseduse ajal ja rasedumisvõimelistel naistel**, välja arvatud juhul, kui on täidetud lenalidomiidi raseduse ennetamise programmi kõik tingimused. Teie arst annab teile rohkem teavet ja soovitusi.

- **Imetamine**
Ärge imetage ravi ajal MINJUVI'ga ja vähemalt 3 kuud pärast viimast annust. Ei ole teada, kas tafasitamab eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinate käsitsemine

MINJUVI ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kuid tafasitamabi võtnud patsientidel on esinenud väsimust ja seda tuleb autojuhtimisel või masinate kasutamisel arvesse võtta.

MINJUVI sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab 37,0 mg naatriumi (söögi-/lauasoola peamine komponent) igas 5 viaalis (83 kg kaaluva patsiendi annus). See on võrdne 1.85% naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas MINJUVI kasutada

Teie ravi jälgib vähivähi kogenud arst. MINJUVI manustatakse infusiooni teel teie veeni (tilgutiga). Infusiooni ajal ja järel kontrollitakse teid regulaarselt infusiooniga seotud kõrvaltoimete suhtes. MINJUVI manustatakse teile 28-päevaste tsüklitena. Teile manustatav annus sõltub teie kehakaalust ja selle määrab teie arst.

Soovitatav annus on 12 mg tafasitamabi ühe kehakaalu kilogrammi kohta. Seda manustatakse infusioonina veeni vastavalt järgmisele ajakavale:

- 1. tsükkel: infusioon tsükli 1., 4., 8., 15. ja 22. päeval
- 2. ja 3. tsükkel: infusioon mõlema tsükli 1., 8., 15. ja 22. päeval
- 4. tsükkel ja pärast: infusioon iga tsükli 1. ja 15. päeval

Lisaks määrab arst teile lenalidomiidi kapslite võtmise kuni kaheteistkümne tsükli jooksul.

Lenalidomiidi soovitatav algannus on 25 mg ööpäevas iga tsükli 1. kuni 21. päeval.

Arst kohandab vajadusel algannust ja edasist annustamist.

Pärast maksimaalselt kaheteistkümne tsükli pikkust kombineeritud ravi peatatakse ravi lenalidomiidiga. Seejärel jätkatakse ravitsükleid ainult MINJUVI'iga kuni haiguse süvenemiseni või kuni teil tekivad vastuvõetamatud kõrvaltoimed.

Kui te kasutate MINJUVI rohkem, kui ette nähtud

Kuna ravimit manustatakse haiglas arsti järelevalve all, on see ebatõenäoline. Öelge oma arstile, kui arvate, et teile on manustatud liiga palju MINJUVI.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Õelge kohe arstile, kui märkate ükskõik millist järgmist kõrvaltoimet – võite vajada kiiret arstiabi: Need võivad olla uued sümptomid või muutused teie praegustes sümptomites.

- Tõsised infektsioonid, võimalikud sümptomid: palavik, külmavärinad, kurguvalu, köha, hingeldus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus. Need võivad olla eriti olulised, kui teile on öeldud, et vere valgete vereliblede ehk neutrofiilide tase on madal.
- Kopsupõletik (kopsuinfektsioon).
- Sepsis (infektsioon vereringes).

Muud kõrvaltoimed

Õelge kohe arstile või meditsiiniõele, kui märkate ükskõik millist järgmist kõrvaltoimet:

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- vererakkude arvu vähenemine:
 - valged verelibled, eriti neutrofiilid; võimalikud sümptomid: palavik 38 °C või üle selle või infektsiooni ükskõik milline sümptom;
 - trombotsüüdid; võimalikud sümptomid: ebatavalised verevalumid või veritsemine ilma vigastuseta või juba väikese vigastuse korral;
 - punased verelibled; võimalikud sümptomid: kahvatu nahk või huuled, väsimus, õhupuuduse tunne,
- bakteriaalsed, viirus- või seeninfektsioonid, nt hingamisteede infektsioonid, bronhiit, kopsupõletik, kuseteede infektsioonid;
- lööve;
- vere madal kaaliumisisaldus analüüsides;
- lihaskrambid;
- seljavalu;
- käte ja/või jalgade paistetus vedeliku kogunemise tõttu;
- nõrkus, väsimus, üldine kehv enesetunne;
- palavik;
- kõhulahtisus;
- kõhukinnisus;
- kõhuvalu;
- iiveldus;
- oksendamine;
- köha;
- õhupuuduse tunne;
- vähenenud söögiisu.

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- kitsenenud kopsude hingamisteedest põhjustatud hingamisraskuste süvenemine, mida nimetatakse krooniliseks obstruktiivseks kopsuhaiguseks (KOK);
- peavalu;
- ebatavalised nahaaistingud, nagu kipitus, torkimistunne, tuimus;
- sügelus;
- naha punetus;
- infusiooniga seotud reaktsioonid; need reaktsioonid võivad tekkida MINJUVI infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni. Võimalikud sümptomid on palavik, külmavärinad, õhetus või hingamisraskused,
- muutunud maitsemeel;
- juuste väljalangemine;
- ebatavaline higistamine;
- valu kätes ja jalgades;
- lihas- ja liigesevalu;

- kaalukaotus;
- ninakinnisus;
- elundeid ümbritsevate kelmete nagu suu limaskestade põletik;
- teatud valgete verelibledede (lümfotsüütide) vähesus vereanalüüsides;
- immuunsüsteemi häire nimega hüpopogammaglobulineemia;
- vereanalüüsides on veres madalal tasemel:
 - kaltsium
 - magneesium
- vereanalüüsides on veres suurenenud:
 - C-reaktiivne valk, mis võib olla põletiku või infektsiooni tagajärg;
 - kreatiniin, lihaskoest saadud laguprodukt;
 - maksaensüümid: gammaglutamüültransferaas, transaminaasid;
 - bilirubiin, verepigmenti kollane laguprodukt,
- nahavähk, mida nimetatakse basaarakuliseks kartsinoomiks.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas MINJUVI säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali etiketil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida MINJUVI sisaldab

- Toimeaine on tafasitamab. Üks viaal sisaldab 200 mg tafasitamabi. Pärast lahustamist sisaldab iga ml lahust 40 mg tafasitamabi.
- Teised koostisosad on naatriumtsitraatdihüdraat, sidrunhappe monohüdraat, trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 20 (vt lõik 2 „MINJUVI sisaldab naatriumit“).

Kuidas MINJUVI välja näeb ja pakendi sisu

MINJUVI on infusioonilahuse kontsentraadi pulber. See on valge kuni kergelt kollakas lüofiliseeritud pulber läbipaistvas klaasviaalis, millel on kummist punnkork, alumiiniumümbris ja eemaldatav plastkate.

Iga karp sisaldab 1 viaali.

Müügiloa hoidja ja tootja

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheувelweg 25
1105 BP Amsterdam
Madalmaad

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

MINJUVI tarnitakse steriilsetes säilitusaineteta ühekordselt kasutatavates viaalides.

MINJUVI tuleb lahustada ja lahjendada enne intravenoosset infusiooni.

Lahustamisel ja lahjendamisel tuleb rakendada aseptika nõudeid.

Lahuse valmistamise juhised

- Määrake tafasitamabi annus patsiendi kehakaalu põhjal, korrutades 12 mg patsiendi kehakaaluga (kg). Seejärel arvutage vajalik tafasitamabi viaalide arv (iga viaal sisaldab 200 mg tafasitamabi).
- Lisage steriilse süstlaga ettevaatlikult 5,0 ml steriilset süstevett igasse MINJUVI viaali. Suunake juga ainult viaali seinte poole, mitte otse lüofiliseeritud pulbri peale.
- Lahustatud ravimiga viaali/viaale liigutage ettevaatlikult ringikujuliselt, et hõlbustada lüofiliseeritud pulbri lahustumist. Ärge loksutage ega raputage tugevalt. Ärge eemaldage lahust enne, kui kõik tahked jäägid on täielikult lahustunud. Lüofiliseeritud pulber peaks lahustuma 5 minuti jooksul.
- Saadud lahus peab olema värvitu kuni kergelt kollakas. Enne edasist lahjendamist kontrollige visuaalselt, et seal ei ole nähtavaid osakesi ega värvimuutusi. Kui lahus on hägune, värvi muutnud või sisaldab nähtavaid osakesi, visake viaal(id) ära.

Lahjendamise juhised

- Kasutada tuleb infusioonikotti, mis sisaldab 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.
- Arvutage välja lahustatud tafasitamab 40 mg/ml lahuse kogumaht. Tõmmake infusioonikotist välja sellega võrdne kogus lahust ja visake see ära.
- Tõmmake kogu vajalik lahustatud tafasitamabi lahuse maht (ml) viaali(de)st välja ja lisage aeglaselt naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonikotti. Viaali jäänud kasutamata tafasitamab tuleb hävitada.
- Lahjendatud lahuse lõplik kontsentratsioon peab olema vahemikus 2 mg/ml kuni 8 mg/ml tafasitamabi.
- Segage ravimit õrnalt, intravenoosset kotti aeglaselt ümber pöörates. Mitte loksutada.

Manustamisviis

- 1. tsükli esimese infusiooni korral peab intravenoosse infusiooni kiirus olema 70 ml/h esimese 30 minuti jooksul. Seejärel tuleb kiirust suurendada esimese infusiooni lõpuleviimiseks 2,5-tunnise ajaperioodi jooksul.
- Kõik järgnevad infusioonid tuleb manustada 1,5 kuni 2-tunnise ajaperioodi jooksul.
- Ärge manustage sama infusioonikateetri kaudu samaaegselt teisi ravimeid.
- Ärge manustage MINJUVI kiire intravenoosse süste- ehk boolusannusena.

Lahus (enne lahjendamist)

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...25 °C.

Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Lahjendatud lahus (infusiooniks)

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 36 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C, millele järgnes kuni 24 tundi temperatuuril kuni 25 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahjendatud lahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahustamine ja lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.