

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

MINJUVI 200 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens pulvera flakons satur 200 mg tafasitamaba (*tafasitamab*).

Pēc sagatavošanas katrs šķīduma ml satur 40 mg tafasitamaba.

Tafasitamabs ir imūnglobulīna G (IgG) apakšklases humanizēta CD19 specifiska monoklonāla antivielas, kas tiek ražota zīdītāju (Ķīnas kāmjā olnīcu) šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs MINJUVI flakons satur 7,4 mg nātrija. Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrātam).

Balts līdz dzeltenīgi balts liofilizēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

MINJUVI ir indicēts kombinācijā ar lenalidomīdu, kam seko MINJUVI monoterapija, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar recidivējošu vai refraktāru difūzu lielo B šūnu limfomu (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), kuriem nav piemērota autologo cilmes šūnu transplantācija (*autologous stem cell transplant*, ASCT).

4.2. Devas un lietošanas veids

MINJUVI drīkst nozīmēt tikai veselības aprūpes speciālists, kuram ir pieredze vēža pacientu ārstēšanā.

Ieteicamā premedikācija

Lai samazinātu ar infūziju saistītu reakciju risku, premedikācija ir jāievada 30 minūtes līdz 2 stundām pirms tafasitamaba infūzijas. Pacientiem, kuriem pirmo 3 infūziju laikā nav radušās ar infūziju saistītas reakcijas, premedikācijas lietošana turpmākām infūzijām nav obligāta.

Premedikācija var ietvert pretināģus (piemēram, paracetamolu), histamīna H1 receptoru blokatorus (piemēram, difenhidramīnu), histamīna H2 receptoru blokatorus (piemēram, cimetidīnu) vai glikokortikosteroīdus (piemēram, metilprednizolonu).

Ar infūziju saistītu reakciju ārstēšana

Ja rodas ar infūziju saistīta reakcija (2. pakāpes un augstāka), infūzija ir jāpārtrauc. Turklāt ir jāuzsāk atbilstoša simptomu ārstēšana. Pēc tam, kad pazīmes un simptomi ir novērsti vai samazināti līdz 1. pakāpei, MINJUVI infūziju var atsākt ar samazinātu infūzijas ātrumu (skatīt 1. tabulu).

Ja pacientam ir bijusi 1.–3. pakāpes ar infūziju saistīta reakcija, pirms nākamās tafasitamaba infūzijas ir jāievada premedikācijas zāles.

Devas

Ieteicamā MINJUVI deva ir 12 mg uz kg ķermeņa masas, ko ievada intravenozas infūzijas veidā saskaņā ar šādu grafiku:

- 1. cikls: infūzija cikla 1., 4., 8., 15. un 22. dienā;
- 2. un 3. cikls: infūzija katra cikla 1., 8., 15. un 22. dienā;
- 4. cikls līdz slimības progresēšanai: infūzija 1. dienā, kā arī katra cikla 15. dienā.

Katrs cikls ir 28 dienas garš.

Turklāt pacientiem pašiem jālieto lenalidomīda kapsulas ar ieteicamo sākuma devu 25 mg dienā katrā ciklā no 1. līdz 21. dienai. Sākuma devu un turpmāko devu var pielāgot atbilstoši lenalidomīda zāļu aprakstam (ZA).

MINJUVI un lenalidomīdu kombinācijā lieto līdz divpadsmit cikliem.

Ārstēšana ar lenalidomīdu jāpārtrauc pēc maksimāli divpadsmit kombinētas terapijas cikliem.

Pacientiem jāturpina saņemt MINJUVI infūzijas kā atsevišķu līdzekli katra 28 dienu cikla 1. un 15. dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Devas pielāgošana

1. tabulā norādītas devas izmaiņas nevēlamo blakusparādību gadījumā. Informāciju par lenalidomīda devas izmaiņām skatīt arī lenalidomīda zāļu aprakstā.

1. tabula. Devas izmaiņas nevēlamu blakusparādību gadījumā

Nevēlamā blakusparādība	Smagums	Devas pielāgošana
Ar infūziju saistītās reakcijas	2. pakāpe (vidēja)	• Nekavējoties apturēt MINJUVI infūziju un ārstēt pazīmes un simptomus. • Kad pazīmes un simptomi izzūd vai mazinās līdz 1. pakāpei, atsākt MINJUVI infūziju ar ātrumu ne lielāku par 50 % no tā, pie kura parādījās reakcija. Ja pacientam 1 stundas laikā nav turpmākas reakcijas un dzīvībai svarīgie rādītāji ir stabili, infūzijas ātrumu var palielināt ik pēc 30 minūtēm līdz ātrumam, pie kura parādījās reakcija.
	3. pakāpe (smaga)	• Nekavējoties apturēt MINJUVI infūziju un ārstēt pazīmes un simptomus. • Kad pazīmes un simptomi izzūd vai mazinās līdz 1. pakāpei, atsākt MINJUVI infūziju ar ātrumu ne lielāku par 25 % no tā, pie kura parādījās reakcija. Ja pacientam 1 stundas laikā nav turpmākas reakcijas un dzīvībai svarīgie rādītāji ir stabili, infūzijas ātrumu var palielināt ik pēc 30 minūtēm līdz maksimāli 50 % no ātruma, pie kura parādījās reakcija. • Ja pēc atkārtotas zāļu ievadīšanas reakcija atgriežas, nekavējoties pārtraukt infūziju.

Nevēlamā blakusparādība	Smagums	Devas pielāgošana
	4. pakāpe (dzīvībai bīstama)	Nekavējoties pārtraukt infūziju un pilnībā pārtraukt MINJUVI lietošanu.
Mielosupresija	Trombocītu skaits mazāks par 50 000/ μ l	- Apturēt MINJUVI un lenalidomīdu lietošanu un reizi nedēļā noteikt pilnu asins ainu, līdz trombocītu skaits ir 50 000/μl vai lielāks. - Atsākt MINJUVI ar tādu pašu devu un lenalidomīdu ar samazinātu devu, ja trombocītu skaits sasniedz $\geq 50\,000/\mu\text{l}$. Devas modifikācijas skatīt lenalidomīda zāļu aprakstā.
	Neitrofilo leukocītu skaits mazāks par 1000/ μ l vismaz 7 dienas vai neitrofilo leukocītu skaits mazāks par 1000/ μ l kopā ar ķermeņa temperatūras paaugstināšanos līdz 38 °C vai augstāk, vai neitrofilo leukocītu skaits mazāks par 500/ μ l	- Apturēt MINJUVI un lenalidomīdu lietošanu un reizi nedēļā veikt pilnu asins ainu, līdz neitrofilo leukocītu skaits ir 1000/μl vai lielāks. - Atsākt lietot MINJUVI ar tādu pašu devu un lenalidomīdu ar samazinātu devu, ja neitrofilo leukocītu skaits atkal ir $\geq 1000/\mu\text{l}$. Devu izmaiņas skatīt lenalidomīda zāļu aprakstā.

Īpašas populācijas

Pediatriskā populācija

MINJUVI drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav datu par devu ieteikumiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav datu par devu ieteikumiem pacientiem ar vidējiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem.

Lietošanas veids

MINJUVI ir paredzēts intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

- 1. cikla pirmās infūzijas laikā intravenozās infūzijas ātrumam pirmajās 30 minūtēs ir jābūt 70 ml/h. Pēc tam ātrums jāpalielina, lai pirmā infūzija tiktu pabeigta 2,5 stundu laikā.
- Visas turpmākās infūzijas jāievada 1,5 līdz 2 stundu laikā.
- Nevēlamu blakusparādību gadījumā apsvērt ieteiktās devas izmaiņas, kas norādītas 1. tabulā.
- MINJUVI nedrīkst ievadīt vienlaicīgi ar citām zālēm, izmantojot to pašu infūzijas sistēmu.

- MINJUVI nedrīkst ievadīt intravenozas vai bolus injekcijas veidā.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Ar infūziju saistītās reakcijas

Var rasties ar infūziju saistītās reakcijas, par kurām biežāk ziņots pirmās infūzijas laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Infūzijas laikā pacienti rūpīgi jāuzrauga. Pacientiem jāiesaka sazināties ar veselības aprūpes speciālistiem, ja 24 stundu laikā pēc infūzijas viņiem parādās ar infūziju saistītu reakciju pazīmes un simptomi, tostarp drudzis, drebuļi, izsitumi vai elpošanas traucējumi. Pirms tafasitamaba infūzijas uzsākšanas pacientiem ir jāveic premedikācija. Ņemot vērā ar infūziju saistītās reakcijas smagumu, tafasitamaba infūzija jāaptur vai jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša medicīniskā ārstēšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Mielosupresija

Ārstēšana ar tafasitamabu var izraisīt nopietnu un/vai smagu mielosupresiju, tostarp neitropēniju, trombocitopēniju un anēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšanas laikā un pirms katra ārstēšanas cikla uzsākšanas nepieciešams noteikt pilnu asins ainu. Atkarībā no nevēlamo blakusparādību smaguma tafasitamaba infūzija ir jāpārtrauc (skatīt 1. tabulu). Devu izmaiņas skatīt lenalidomīda zāļu aprakstā.

Neitropēnija

Ārstēšanas ar tafasitamabu laikā ir ziņots par neitropēniju, tostarp febrilu neitropēniju. Jāapsver granulocītu koloniju stimulējošo faktoru (G-CSF) lietošana, īpaši pacientiem ar 3. vai 4. pakāpes neitropēniju. Jāparedz, jānovērtē un jāārstē visi infekcijas simptomi vai pazīmes.

Trombocitopēnija

Ārstēšanas ar tafasitamabu laikā ziņots par trombocitopēniju. Jāapsver vienlaikus lietojamo zāļu, kas var palielināt asiņošanas risku (piemēram, trombocītu inhibitori, antikoagulanti), lietošanas pārtraukšana. Pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot par zilumu vai asiņošanas pazīmēm vai simptomiem.

Infekcijas

Tafasitamaba terapijas laikā pacientiem radās letālas un nopietnas infekcijas, tostarp oportūnistiskas infekcijas. Tafasitamabu drīkst ievadīt pacientiem ar aktīvu infekciju tikai tad, ja tā tiek atbilstoši ārstēta un labi kontrolēta. Pacientiem, kuriem slimības vēsturē ir atkārtotas vai hroniskas infekcijas, var būt palielināts infekcijas risks, tāpēc šie pacienti ir atbilstoši jāuzrauga.

Pacientiem jāiesaka sazināties ar veselības aprūpes speciālistiem, ja parādās drudzis vai citas iespējamās infekcijas pazīmes, piemēram, drebuļi, klepus vai sāpes urinēšanas laikā.

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija

Kombinētās terapijas laikā ar tafasitamabu ziņots par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML). Pacienti jānovēro, vai nerodas jauni vai nepastiprinās esošie neiroloģiskie simptomi vai pazīmes, kas varētu liecināt par PML. PML simptomi ir nespecifiski un var atšķirties atkarībā no skartā smadzeņu reģiona. Tie ietver izmainītu garīgo stāvokli, atmiņas zudumu, runas traucējumus, motorus traucējumus (hemiparēze vai monoparēze), ekstremitāšu ataksiju, gaitas ataksiju un ar redzi saistītus simptomus, piemēram, hemianopiju un diplopiju. Ja ir aizdomas par PML, tafasitamaba lietošana ir nekavējoties jāpārtrauc. Jāapsver nosūtīšana pie neirologa. Atbilstoši diagnostikas

pasākumi var ietvert MRI skenēšanu, cerebrospinalā šķidruma testu JC vīrusa DNS noteikšanai un atkārtotus neiroloģiskos novērtējumus. Ja PML tiek apstiprināts, tafasitamaba lietošana ir pilnībā jāpārtrauc.

Audzēja sabrukšanas sindroms

Pacientiem ar lielu audzēja slogu un strauji proliferējošu audzēju var būt paaugstināts audzēja sabrukšanas sindroma risks. Pacientiem ar difūzu lielo B- šūnu limfomu (DLBCL) ir novērots audzēja sabrukšanas sindroms tafasitamaba terapijas laikā. Pirms ārstēšanas ar tafasitamabu ir jāveic atbilstoši pasākumi/profilakse saskaņā ar vietējām vadlīnijām. Ārstēšanas ar tafasitamabu laikā pacienti rūpīgi jāuzrauga, vai neparādās audzēja sabrukšanas sindroms.

Imunizācija

Nav izpētīts imunizācijas drošums ar dzīvām vakcīnām pēc tafasitamaba terapijas, un nav ieteicama vakcinācija ar dzīvām vakcīnām vienlaicīgi ar tafasitamaba terapiju.

Palīgviela

Šīs zāles satur 37,0 mg nātrija katros 5 flakonos (deva pacientiem, kuri sver 83 kg), kas ir līdzvērtīgi 1,85 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Ārstēšanu ar tafasitamabu kombinācijā ar lenalidomīdu nedrīkst uzsākt pacientēm, ja vien grūtniecība nav izslēgta. Lūdzu, skatīt arī lenalidomīda zāļu aprakstu.

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā tafasitamaba ārstēšanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc tās jāiesaka lietot efektīvu kontracepcijas metodi.

Grūtniecība

Nav veikti reproduktīvās un augļa attīstības toksicitātes pētījumi ar tafasitamabu.

Dati par tafasitamaba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Tomēr ir zināms, ka IgG šķērso placentu un tafasitamabs var izraisīt augļa B šūnu samazināšanos, pamatojoties uz farmakoloģiskajām īpašībām (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja māte tiek pakļauta zāļu iedarbībai grūtniecības laikā, jaundzimušajiem ir jāuzrauga B šūnu samazināšanās un jāatliek vakcinēšana ar dzīvu vīrusu vakcīnām, līdz zīdaiņa B šūnu skaits ir atjaunojies (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tafasitamabu grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Lenalidomīds var kaitēt embrijam un auglim, un tas ir kontrindicēts lietošanai grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, ja vien nav izpildīti visi lenalidomīda grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumi.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tafasitamabs izdalās cilvēka pienā. Tomēr zināms, ka mātes IgG izdalās cilvēka pienā. Nav datu par tafasitamaba lietošanu sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, un nevar izslēgt risku bērniem, kas baroti ar krūti. Sievietēm jāiesaka nebarot bērnu ar krūti tafasitamaba lietošanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas.

Fertilitāte

Nav veikti īpaši pētījumi, lai novērtētu tafasitamaba iespējamo ietekmi uz auglību. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumā ar dzīvniekiem netika novērota negatīva ietekme uz vīriešu un sieviešu dzimuma dzīvnieku reproduktīvajiem orgāniem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

MINJUVI neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacientiem, kuri lietoja tafasitamabu, novēroja nogurumu, un tas ir jāņem vērā, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija: infekcijas (73 %), neitropēnija (51 %), astēnija (40 %), anēmija (36 %), caureja (36 %), trombocitopēnija (31 %), klepus (26 %), perifēra tūska (24 %), drudzis (24 %), samazināta ēstgriba (22 %).

Visbiežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija: infekcija (26 %), tostarp pneimonija (7 %) un febrila neitropēnija (6 %).

Nevēlamu blakusparādību dēļ tafasitamaba lietošanu neatgriezeniski pārtrauca 15 % pacientu.

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika pilnīgi pārtraukta tafasitamaba lietošana, bija: infekcijas un infestācijas (5 %), nervu sistēmas traucējumi (2,5 %) un elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības (2,5 %).

Devas izmaiņu vai pārtraukšanas biežums nevēlamo blakusparādību dēļ bija 65 %. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kas izraisīja tafasitamaba terapijas pārtraukšanu, bija asins un limfātiskās sistēmas traucējumi (41 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskajos pētījumos ziņotās nevēlamās blakusparādības uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Nevēlamo blakusparādību biežums tika noteikts, pamatojoties uz pivotālo 2. fāzes pētījumu MOR208C203 (L-MIND), kurā piedalījās 81 pacients. Pacienti saņēma tafasitamabu mediāni 7,7 mēnešus. Klīnisko pētījumu laikā konstatēto nevēlamo blakusparādību biežums ir balstīts uz visu cēloņu nevēlamo blakusparādību biežumu, kur daļa no nevēlamo blakusparādību gadījumu var rasties citu iemeslu dēļ, nevis zāļu izraisīts, piemēram, slimība, citas zāles vai nesaistīti cēloņi.

Sastopamības biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības pacientiem ar recidīvu vai refraktāru DLBCL, kuri saņēma tafasitamabu klīniskajā pētījumā MOR208C203 (L-MIND)

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Bakteriālas, vīrusu un sēnīšu infekcijas ⁺ , tostarp oportūnistiskas infekcijas ar letālu iznākumu (piemēram, bronhopulmonālā aspergilloze, bronhīts, pneimonija un urīnceļu infekcija)
	Bieži	Sepse (tostarp neitropēniskā sepsē)
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipi)	Bieži	Bazālo šūnu karcinoma
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Febrila neitropēnija ⁺ , neitropēnija ⁺ , trombocitopēnija ⁺ , anēmija, leukopēnija ⁺
	Bieži	Limfopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži	Hipogammaglobulinēmija

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Hipokaliēmija, samazināta ēstgriba
	Bieži	Hipokalcēmija, hipomagnēmija
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes, parestēzija, disgeizija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	Dispnoja, klepus
	Bieži	Hroniskas obstruktīvās plaušu slimības paasināšanās, deguna aizlikums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja, aizcietējums, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Hiperbilirubinēmija, paaugstināts transamināžu līmenis (tostarp paaugstināts ALAT un/vai ASAT līmenis), paaugstināts gammaglutamiltransferāzes līmenis
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi (tostarp dažādi izsituma veidi, piemēram, izsitumi, makulopapulāri izsitumi, niezoši izsitumi, eritematozi izsitumi)
	Bieži	Nieze, alopecija, eritēma, hiperhidroze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Muguras sāpes, muskuļu spazmas
	Bieži	Artralģija, sāpes ekstremitātē, skeleta-muskuļu sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Astēnija ⁺⁺ , perifēra tūska, drudzis
	Bieži	Gļotādu iekaisums
Izmeklējumi	Bieži	Svara samazināšanās, C reaktīvā proteīna palielināšanās
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži	Ar infūziju saistītās reakcijas

+ Papildinformācija par šo nevēlamo blakusparādību ir sniegta tālāk esošajā tekstā.

⁺⁺ Astēnija ietver astēniju, nespēku, nogurumu.

Salīdzinot ar lenalidomīdu kombinētas terapijas lietošanas gadījumu, tafasitamaba monoterapijas gadījumā nehematoloģisku blakusparādību kā samazinātas ēstgribas, astēnijas, hipokaliēmijas, aizcietējuma, sliktas dūšas, muskuļu spazmas, dispnojas un paaugstināta C-reaktīvā proteīna biežums samazinājās vismaz par 10 %.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Mielosupresija

Ārstēšana ar tafasitamabu var izraisīt nopietnu vai smagu mielosupresiju, tostarp neitropēniju, trombocitopēniju un anēmiju (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

L-MIND pētījumā mielosupresija (t.i., neitropēnija, febrila neitropēnija, trombocitopēnija, leukopēnija, limfopēnija vai anēmija) radās 65,4 % ar tafasitamabu ārstētu pacientu. Mielosupresiju izdevās novērst, samazinot vai pārtraucot lenalidomīda, pārtraucot tafasitamaba lietošanu un/vai ievadot G-CSF (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Mielosupresija izraisīja tafasitamaba lietošanas apturēšanu 41 % gadījumu un tafasitamaba lietošanas pārtraukšanu 1,2 % gadījumu.

Neitropēnija/febrila neitropēnija

Neitropēnijas biežums bija 51 %. 3. vai 4. pakāpes neitropēnijas sastopamība bija 49 % un 3. vai 4. pakāpes febrilas neitropēnijas sastopamība bija 12 %. Jebkādas nevēlamas neitropēnijas reakcijas ilguma mediāna bija 8 dienas (diapazonā no 1 līdz 222 dienām); laika mediāna līdz pirmās neitropēnijas parādīšanās brīdim bija 49 dienas (diapazonā no 1 līdz 994 dienām).

Trombocitopēnija

Trombocitopēnijas biežums bija 31 %. 3. vai 4. pakāpes trombocitopēnijas sastopamība bija 17 %. Jebkādas nevēlamas blakusparādības trombocitopēnijas ilguma mediāna bija 11 dienas (diapazonā

no 1 līdz- 470 dienām); laika mediāna līdz pirmajam trombocitopēnijas rašanās brīdim bija 71 diena (diapazonā no 1 līdz- 358 dienām).

Anēmija

Anēmijas biežums bija 36 %. 3. vai 4. pakāpes anēmijas biežums bija 7 %. Jebkādas nevēlamas blakusparādības anēmijas ilguma mediāna bija 15 dienas (diapazonā no 1 līdz- 535 dienām); laika mediāna līdz pirmās anēmijas rašanās brīdim bija 49 dienas (diapazonā no 1 līdz- 1129 dienām).

Kad pacientiem L-MIND pētījumā ārstēšana no kombinētas terapijas fāzes ar tafasitamabu un lenalidomīdu tika mainīta uz pagarinātas ārstēšanas fāzi, saņemot tikai tafasitamabu, hematoloģisko notikumu (neitropēnijas, trombocitopēnijas un anēmijas) biežums samazinājās vismaz par 20 %; tafasitamaba monoterapijas laikā nav ziņots par febrilas neitropēnijas gadījumiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Infekcijas

L-MIND pētījumos infekcijas novēroja 73 % pacientu. 3. vai 4. pakāpes infekciju sastopamība bija 28 %. Visbiežāk ziņotās 3. vai augstākas pakāpes infekcijas bija pneimonija (7 %), elpceļu infekcijas (4,9 %), urīnceļu infekcijas (4,9 %) un sepse (4,9 %). Infekcija bija letāla < 1 % pacientu (pneimonija) 30 dienu laikā pēc pēdējās ārstēšanas.

Laika mediāna līdz pirmajam 3. vai 4. pakāpes infekcijas sākumam bija 62,5 dienas (4–1014 dienas). Jebkuras infekcijas ilguma mediāna bija 11 dienas (1–392 dienas).

Ieteikumi infekciju ārstēšanai ir sniegti 4.4. apakšpunktā.

Infekcija izraisīja tafasitamaba devas apturēšanu 27 % gadījumu, bet tafasitamaba lietošanas pārtraukšanu 4,9 % gadījumu.

Ar infūziju saistītās reakcijas

L-MIND pētījumā ar infūziju saistītās reakcijas radās 6 % pacientu. Visas ar infūziju saistītās reakcijas bija 1. pakāpes un pārgāja to rašanās dienā. Astoņdesmit procentu šo reakciju radās 1. vai 2. cikla laikā. Simptomi ietvēra drebuļus, pietvīkumu, dispnoju un hipertensiju (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Imūngenitāte

245 pacientiem, kuri tika ārstēti ar tafasitamabu, netika novērotas ārstēšanas laikā radušās antivielas pret tafasitamabu vai antivielu pieaugums ārstēšanas dēļ. Iepriekš esošās -antivielas pret tafasitamabu tika noteiktas 17/245 pacientiem (6,9 %), neietekmējot tafasitamaba farmakokinētiku, efektivitāti vai drošumu.

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

No 81 pacienta, kas tika ārstēti L-MIND pētījumā, 56 (69 %) pacienti bija > 65 gadus veci. Pacientiem, kuru vecums ir > 65 gadi, skaitliski biežāk novēroja nopietnas ārstēšanas izraisītas nevēlamas blakusparādības (*treatment emergent adverse events*, TEAE) (55 %), salīdzinot ar pacientiem, kuru vecums bija ≤ 65 gadi (44 %).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā rūpīgi jānovēro, vai pacientiem nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi, un, ja nepieciešams, jāveic atbalstoša terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas, ATĶ kods: L01FX12.

Darbības mehānisms

Tafasitamabs ir Fc-uzlabota monoklonāla antiViela, kas iedarbojas uz CD19 antigēnu, kas ekspresēts uz nenobriedušām B šūnām un nobriedušiem B limfocītiem.

Pēc saistīšanās ar CD19 tafasitamabs mediē B šūnu sabrukšanu, izmantojot:

- imūno efektoršūnu, piemēram, dabisko galētājšūnu, γδ T šūnu un fagocītu, piesaisti;
- tiešu šūnu nāves indukciju (apoptoze).

Fc izmaiņas izraisa uzlabotu, no antivielām atkarīgu šūnu citotoksicitāti un no antivielām atkarīgu šūnu fagocitozi.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru DLBCL tafasitamabs izraisīja perifēro asins B šūnu skaita samazināšanos. L-MIND pētījumā pēc astoņām ārstēšanas dienām B šūnu skaits samazinājās līdz 97 %. Maksimālais B šūnu samazinājums par aptuveni 100 % (mediāna) tika sasniegts 16 nedēļu laikā pēc ārstēšanas.

Lai gan B šūnu samazināšanās perifērajās asinīs ir mērāma farmakodinamiska iedarbība, tā nav tieši saistīta ar B šūnu samazināšanos norobežotajos orgānos vai ļaundabīgos veidojumos.

Klīniskā efektivitāte

Tafasitamaba un lenalidomīda lietošana, kam sekoja tafasitamaba monoterapija, tika pētīta L-MIND pētījumā – atklātā daudzcentru vienas grupas pētījumā. Šis pētījums tika veikts pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru DLBCL pēc 1 līdz 3 iepriekšējām sistēmiskajām DLBCL terapijām, kuri pētījuma laikā nebija kandidāti augstas devas ķīmijterapijai, kam sekoja ASCT, vai kuri bija atteikušies no ASCT. Vienai no iepriekšējām sistēmiskajām terapijām bija jāietver CD20 mērķterapija. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīna līmenis serumā > 3 mg/dl) un pacienti ar nieru darbības traucējumiem (CrCL < 60 ml/min), kā arī pacienti ar klīniski nozīmīgu kardiovaskulāru, CNS un/vai citu sistēmisku slimību anamnēzē vai pierādījumiem. Uzsākot pētījumu, tika izslēgti arī pacienti ar zināmu “dubultu/trīskāršu” ģenētisku DLBCL vēsturi.

Pirmajos trīs ciklos pacienti saņēma 12 mg/kg tafasitamaba infūzijas veidā katra 28 dienu cikla 1., 8., 15. un 22. dienā, kā arī piesātinošo devu 1. cikla 4. dienā. Pēc tam tafasitamabs tika ievadīts katra cikla 1. un 15. dienā līdz slimības progresēšanai. Premedikācija, kas ietvēra pretbrūža līdzekļus, histamīna H1 un H2 receptoru blokatorus un glikokortikosteroīdus, tika ievadīti 30 līdz 120 minūtes pirms pirmajām trim tafasitamaba infūzijām.

Pacienti paši lietoja 25 mg lenalidomīda katrā 28 dienu ciklā no 1. līdz 21. dienai, līdz 12 cikliem.

L-MIND pētījumā kopumā tika iekļauts 81 pacients. Vecuma mediāna bija 72 gadi (diapazons no 41 līdz 86 gadiem), 89 % bija baltas ādas krāsas un 54 % bija vīrieši. No 81 pacienta 74 (91,4 %) ECOG veiktspējas rādītājs bija 0 vai 1, bet 7 (8,6 %) ECOG rādītājs bija 2. Iepriekšējo terapiju skaits mediāni bija divi (diapazons: 1–4), kur 40 pacienti (49,4 %) iepriekš saņēma vienu terapiju, un 35 pacienti (43,2 %) iepriekš saņēma 2 terapijas. Pieciem pacientiem (6,2 %) iepriekš bija 3 terapijas un 1 (1,2 %) iepriekš bija 4 terapijas. Visi pacienti iepriekš bija saņēmuši pret-CD20 saturošu terapiju. Astoņiem pacientiem bija noteikta DLBCL diagnoze, kas tika mainīta no zemas pakāpes limfomas. Piecpadsmit pacientiem (18,5 %) bija primāra refraktora slimība, 36 (44,4 %) bija refraktori pēc pēdējās iepriekšējās terapijas un 34 (42,0 %) bija refraktori pēc rituksimaba. Deviņi pacienti (11,1 %) iepriekš bija saņēmuši ASCT. Galvenie iemesli, lai noteiktu, ka pacienti nav ASCT kandidāti, bija: vecums (45,7 %), nav reakcijas uz glābšanas ķīmijterapiju (23,5 %), blakusslimības (13,6 %) un atsacīšanās no augstas devas ķīmijterapijas/ASCT (16,0 %).

Viens pacients saņēma tafasitamabu, bet ne lenalidomīdu. Pārējie 80 pacienti saņēma vismaz vienu tafasitamaba un lenalidomīda devu. Visiem L-MIND pētījumā iekļautajiem pacientiem bija DLBCL diagnoze, pamatota ar lokālu patoloģiju. Taču, saskaņā ar centrālo patoloģijas novērtējumu, 10 pacienti nevarēja tikt klasificēti kā DLBCL pacienti.

Lietošanas ilguma mediāna bija 9,2 mēneši (diapazons: 0,23, 54,67 mēneši). Trīsdesmit divi (39,54 %) pacienti pabeidza 12 tafasitamaba ciklus. Trīsdesmit (37,0 %) pacienti pabeidza 12 lenalidomīda ciklus.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija vislabākais objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (ORR), kas definēts kā pilnīgas un daļējas atbildes reakcijas daļa, ko novērtējusi neatkarīga pārskatīšanas komiteja (*independent review committee*, IRC). Citi efektivitātes mērķa kritēriji ietvēra atbildes reakcijas ilgumu (*duration of response*, DoR), dzīvildzi bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*, PFS) un kopējo dzīvildzi (*overall survival*, OS). Efektivitātes rezultāti apkopoti 3. tabulā.

3. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar recidīvu vai refraktāru difūzu lielu B šūnu limfomu MOR208C203 (L-MIND) pētījumā

Efektivitātes parametrs	Tafasitamabs + lenalidomīds (N = 81 [ITT]*)	
	30-NOV-2019 <i>cut-off</i> (24 mēnešu analīze)	30-OCT-2020 <i>cut-off</i> (35 mēnešu analīze)
Primārais mērķa kritērijs		
Vislabākais objektīvais atbildes rādītājs (atbilstoši IRC)		
Vispārējās atbildes reakcijas rādītājs, n (%) (95 % TI)	46 (56,8) (45,3; 67,8)	46 (56,8) (45,3; 67,8)
Pilnīga atbildes reakcija, n (%) (95 % TI)	32 (39,5) (28,8; 51,0)	32 (39,5) (28,8; 51,0)
Daļēja atbildes reakcija, n (%) (95 % TI)	14 (17,3) (9,8; 27,3)	14 (17,3) (9,8; 27,3)
Sekundārais mērķa kritērijs		
Kopējais atbildes reakcijas ilgums (pilnīga + daļēja atbildes reakcija)^a		
Mediāna (mēneši) (95 % TI)	34,6 [26,1; NS]	43,9 [26,1; NS]

ITT = terapijai paredzēts; NS = Nav sasniegts

* Viens pacients saņēma tafasitamabu

TI: Precīzs binomālais ticamības intervāls, izmantojot Klopera–Pīrsona (*Clopper Pearson*) metodi;

^a Ar Kaplana–Meijera metodi aprēķinātie rezultāti

Kopējā dzīvildze (OS) bija pētījuma sekundārais mērķa kritērijs. Pēc mediānā novērošanas laika 42,7 mēneši (95 % TI: 38,0; 47,2) OS mediāna bija 31,6 mēneši (95 % TI: 18,3; nav sasniegts). Starp astoņiem pacientiem, kuriem DLBCL tika pārveidota no iepriekš lēni progresējošas limfomas, septiņiem pacientiem bija objektīva atbildes reakcija (trīs pacienti ar CR, četri pacienti ar PR) un vienam pacientam bija stabila slimība kā labākā reakcija uz tafasitamabu + lenalidomīda terapiju.

Gados vecāki pacienti

ITT populācijā 36 no 81 pacienta bija ≤ 70 gadi un 45 no 81 pacienta bija > 70 gadi. Netika novērotas vispārējas efektivitātes atšķirības pacientiem, kuru vecums bija ≤ 70 gadi, salīdzinājumā ar pacientiem, kuru vecums bija > 70 gadi.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus zālēm MINJUVI visās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar difūzu lielo B šūnu limfomu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, ir dokumentēta uzsūkšanās, izkļiede, biotransformācija un eliminācija.

Uzsūkšanās

Pamatojoties uz tafasitamaba analīzi kombinācijā ar lenalidomīdu, tafasitamaba vidējā minimālā koncentrācija serumā ($\pm$ standarta novirze) bija 179 ($\pm$ 53) $\mu\text{g/ml}$ nedēļas laikā (plus papildu deva 1. cikla 4. dienā) intravenozai 12 mg/kg ievadīšanai. Ievadot ik pēc 14 dienām no 4. cikla, vidējā minimālā seruma koncentrācija bija 153 ($\pm$ 68) $\mu\text{g/ml}$. Vispārējā tafasitamaba maksimālā koncentrācija serumā bija 483 ($\pm$ 109) $\mu\text{g/ml}$.

Izkļiede

Kopējais tafasitamaba izkļiedes tilpums bija 9,3 l.

Biotransformācija

Precīzs tafasitamaba metabolizācijas ceļš nav aprakstīts. Tā kā tafasitamabs ir cilvēka IgG monoklonāla antivielas, paredzams, ka ar katabolisku ceļu starpniecību tas tiks sadalīts mazos peptīdos un aminoskābēs tādā pašā veidā kā endogēnais IgG.

Eliminācija

Tafasitamaba klīrenss bija 0,41 l dienā, un terminālais eliminācijas pusperiods bija 16,9 dienas. Pēc ilgtermiņa novērojumiem tafasitamaba klīrenss laika gaitā samazinājās līdz 0,19 l/dienā pēc diviem gadiem.

Īpašas populācijas

Vecums, ķermeņa masa, dzimums, audzēja lielums, slimības veids, B šūnu vai absolūtais limfocītu skaits, antivielas pret zālēm, laktātdehidrogenāze un seruma albumīna līmenis būtiski neietekmēja tafasitamaba farmakokinētiku. Rases un etniskās piederības ietekme uz tafasitamaba farmakokinētiku nav zināma.

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu ietekme speciālos klīniskajos pētījumos netika formāli pārbaudīta. Tomēr netika novērotas klīniski nozīmīgas tafasitamaba farmakokinētikas atšķirības attiecībā uz viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss (CrCL) ≥ 30 un < 90 ml/min, kas noteikti pēc Kokrofa-Golla (*Cockcroft-Gault*) vienādojuma). Smaga nieru darbības traucējumu ietekme uz nieru slimību beigu stadijā ($\text{CrCL} < 30$ ml/min) nav zināma.

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumu ietekme speciālos klīniskajos pētījumos netika formāli pārbaudīta. Tomēr netika novērotas klīniski nozīmīgas tafasitamaba farmakokinētikas atšķirības attiecībā uz viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns $\leq$ normas augšējā robeža (NAR) un aspartāta aminotransferāze (ASAT) $>$ NAR vai kopējais bilirubīns 1 līdz 1,5 reizes virs NAR un jebkāds ASAT). Vidēji smagu līdz smagu aknu darbības traucējumu (kopējais bilirubīna līmenis $>$ 1,5 reizes NAR un jebkāds ASAT) ietekme nav zināma.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Preklīniskie dati neliecina par īpašu risku cilvēkiem.

Atkārtotu devu toksikoloģijas pētījumi

Ir pierādīts, ka tafasitamabs ir izteikti specifiski pret CD19 antigēnu B šūnās. Toksicitātes pētījumos pēc intravenozas ievadīšanas *Cynomolgus* sugas pērtiņiem netika konstatēta nekāda cita iedarbība kā

sagaidāmā B šūnu farmakoloģiskā samazināšanās perifērajās asinīs un limfajos. Šīs izmaiņas bija atgriezeniskas pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Mutagenitāte/kancerogenitāte

Tā kā tafasitamabs ir monoklonāla antivielā, genotoksicitātes un kancerogenitātes pētījumi nav veikti, jo ierosinātajā indikācijā šādi testi šai molekulai nav nozīmīgi.

Reproduktīvā toksicitāte

Nav veikti reproduktīvie un augļa attīstības toksicitātes pētījumi, kā arī specifiski pētījumi, lai novērtētu tafasitamaba ietekmi uz fertilitāti. Tomēr 13 nedēļu atkārtotu devu toksicitātes pētījumā ar *Cynomolgus* sugas pētiņiem netika novērota nelabvēlīga ietekme uz vīriešu un sieviešu dzimuma dzīvnieku reproduktīvajiem orgāniem un ietekme uz menstruālā cikla ilgumu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija citrāta dihidrāts
Citronskābes monohidrāts
Trehalozes dihidrāts
Polisorbāts 20

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās). Ar standarta infūzijas materiāliem nesaderība nav novērota.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

5 gadi

Sagatavots šķīdums (pirms atšķaidīšanas)

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 30 dienām 2 °C –8 °C temperatūrā vai līdz 24 stundām 25 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem pēc pagatavošanas atbild lietotājs, un šim periodam normālos apstākļos nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2–8 °C temperatūrā, ja vien pagatavošana nav notikusi kontrolētos un aseptiskos apstākļos. Nesasaldēt vai nekrātīt.

Atšķaidīts šķīdums (infūzijām)

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta maksimāli līdz 14 dienām 2 °C –8 °C temperatūrā, kam seko līdz 24 stundām 25 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidītais šķīdums jāizmanto nekavējoties. Ja zāles netiek nekavējoties izmantotas, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un šim periodam normālos apstākļos nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2–8 °C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un aseptiskos apstākļos. Nesasaldēt vai nekrātīt.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgs I klases stikla flakons ar butilgumijas aizbāzni, alumīnija apvalku un plastmasas vāciņu, kas satur 200 mg tafasitamaba. Viena flakona iepakojums.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

MINJUVI tiek piegādāts sterilos vienreizējas lietošanas flakonos, kas nesatur konservantus.

MINJUVI jānogatavo un jāatšķaida pirms intravenozas infūzijas.

Sagatavošanai un atšķaidīšanai izmantojiet atbilstošu aseptikas tehniku.

Sagatavošanas norādījumi

- Nosakiet tafasitamaba devu, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu – reiziniet 12 mg ar pacienta masu (kg). Pēc tam aprēķiniet tafasitamaba flakonu skaitu (katrs flakons satur 200 mg tafasitamaba) (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Izmantojot sterilu šļirci, uzmanīgi pievienojiet 5,0 ml sterila ūdens injekcijām katrā MINJUVI flakonā. Virziet plūsmu pret katra flakona sienām un ne tieši uz liofilizētā pulvera.
- Viegli pagroziet sagatavoto(-s) flakonu(-s), lai palīdzētu šķīdināt liofilizēto pulveri. Nekratiet un negroziet spēcīgi. Neizņemiet saturu, kamēr visas cietās vielas nav pilnībā izšķīdušas. Liofilizētajam pulverim jāizšķīst 5 minūšu laikā.
- Sagatavotajam šķīdumam jāizskatās kā bezkrāsainam līdz viegli dzeltenam šķīdumam. Pirms turpiniet, vizuāli pārbaudiet, vai nav redzamas daļiņas vai krāsas izmaiņas. Ja šķīdums ir duļķains, mainījis krāsu vai satur redzamas daļiņas, izmetiet flakonu(-s).

Atšķaidīšanas norādījumi

- Ir jāizmanto infūzijas maisiņš, kas satur 250 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām.
- Aprēķiniet vajadzīgo 40 mg/ml sagatavotā tafasitamaba šķīduma kopējo tilpumu. Izvelciet tilpumu, kas ir vienāds ar to, no infūzijas maisiņa, un likvidējiet izvilkto tilpumu.
- Izvelciet no flakona(-iem) kopējo aprēķināto tafasitamaba šķīduma tilpumu (ml) un lēnām pievienojiet nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) infūzijas maisam. Izmetiet visu neizlietoto tafasitamaba daudzumu, kas palicis flakonā.
- Atšķaidītā šķīduma beigu koncentrācijai jābūt robežās no 2 mg/ml līdz 8 mg/ml tafasitamaba.
- Uzmanīgi samaisiet intravenozo maisu, lēnām apvēršot maisu. Nekratiet.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1570/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 26. Augusts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2024. gada 17. Jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

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

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums reizi 6 mēnešos.

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;

- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai apstiprinātu tafasitamaba efektivitāti un drošumu kombinācijā ar lenalidomīdu difūzās lielo B šūnu limfomas pacientiem, kuriem nav piemērota ASCT, RAĪ jāveic vienas grupas pētījums ar tafasitamabu kombinācijā ar lenalidomīdu apstiprinātajā indikācijā atbilstoši apstiprinātajam protokolam, un jāiesniedz rezultāti.	2026. gada decembris
Lai atkārtoti apstiprinātu tafasitamaba kombinācijas ar lenalidomīdu drošuma profilu, pieteicējam jāiesniedz rezultāti no 3. fāzes daudzcentru, randomizēta, dubultakla, placebo kontrolēta pētījuma, kurā tafasitamabs plus lenalidomīds papildus R-CHOP salīdzināts ar R-CHOP iepriekš neārstētiem augsta-vidēja un augsta riska pacientiem ar no jauna diagnosticētu difūzo lielo B šūnu limfomu (DLBCL).	2025. gada decembris
Lai apstiprinātu tafasitamaba ilgtermiņa lietošanas drošumu, pieteicējam jāiesniedz 2./3. fāzes randomizēta, daudzcentru pētījuma rezultāti, kurā tafasitamabs kopā ar bendamustīnu salīdzināts ar rituksimabu kopā ar bendamustīnu pacientiem ar recidivējušu vai refraktoru difūzo lielo B šūnu limfomu (R-R DLBCL), kuriem nav piemērota augstu devu ķīmijterapija (HDC) un autologa cilmes šūnu transplantācija (ASCT)	2025. gada marts

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

MINJUVI 200 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
tafasitamab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens pulvera flakons satur 200 mg tafasitamaba.
Pēc sagatavošanas katrs šķīduma ml satur 40 mg tafasitamaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs citrāta dihidrāts, citronskābes monohidrāts, trehalozes dihidrāts un polisorbāts 20.
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1570/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

MINJUVI 200 mg pulveris koncentrāta pagatavošanai
tafasitamab
i.v. lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

MINJUVI 200 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai tafasitamab

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir MINJUVI un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms MINJUVI lietošanas
3. Kā lietot MINJUVI
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt MINJUVI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir MINJUVI un kādam nolūkam to lieto

Kas ir MINJUVI

MINJUVI satur aktīvo vielu tafasitamabu. Tas ir proteīna veids, ko sauc par monoklonālo antivielu, kas paredzēta vēža šūnu iznīcināšanai. Šis proteīns darbojas, piesaistoties konkrētam mērķim uz tāda veida balto asins šūnu virsmas, ko sauc par B šūnām vai B limfocītiem. Kad tafasitamabs pielīp pie šo šūnu virsmas, šūnas mirst.

Kādam nolūkam lieto MINJUVI

MINJUVI lieto, lai ārstētu pieaugušos ar B šūnu vēzi, ko sauc par difūzo lielo B šūnu limfomu. To lieto, kad vēzis ir atgriezies pēc iepriekšējās ārstēšanas vai uz to nav reaģējis, ja to nevar ārstēt ar cilmes šūnu transplantātu.

Kādas citas zāles tiek lietotas kopā ar MINJUVI

MINJUVI ārstēšanas sākumā lieto kopā ar citām vēža zālēm – lenalidomīdu, bet pēc tam ārstēšana tiek turpināta tikai ar MINJUVI.

2. Kas Jums jāzina pirms MINJUVI lietošanas

Nelietojiet MINJUVI šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret tafasitamabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms MINJUVI lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir infekcija vai anamnēzē ir atkārtotas infekcijas.

Ārstēšanas ar MINJUVI laikā Jūs varat pamanīt turpmāko.

- **Ar infūziju saistītās reakcijas**
Ar infūziju saistītās reakcijas visbiežāk var rasties pirmās infūzijas laikā. MINJUVI infūzijas laikā ārsts novēros, vai Jums nerodas ar infūziju saistītās reakcijas. Nekavējoties informējiet ārstu, ja 24 stundu laikā pēc infūzijas Jums rodas, piemēram, drudzis, drebuļi, pietvīkums, izsitumi vai elpošanas grūtības.
Ārsts Jums dos zāles pirms katras infūzijas, lai samazinātu ar infūziju saistīto reakciju risku. Ja Jums nebūs reakcijas, ārsts var izlemt, ka Jums nebūs nepieciešamas šīs zāles pirms turpmākām infūzijām.
- **Samazināts asins šūnu skaits**
Ārstēšana ar MINJUVI var ievērojami samazināt dažu veidu asins šūnu skaitu Jūsu organismā, piemēram, leikocītus, ko sauc par neitrofiliem, vai arī trombocītus un eritrocītus. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir drudzis (38 °C vai augstāka temperatūra), vai arī jebkādas zilumu veidošanās vai asiņošanas pazīmes, jo tās var liecināt par šādu asins šūnu skaita samazināšanos. Ārsts pārbaudīs Jūsu asins šūnu skaitu ārstēšanas laikā un pirms katra ārstēšanas cikla uzsākšanas.
- **Infekcijas**
MINJUVI ārstēšanas laikā un pēc tās var rasties nopietnas infekcijas, tostarp infekcijas, kas var izraisīt nāvi. Pastāstiet ārstam, ja pamanāt infekcijas pazīmes, piemēram, drudzi (38 °C vai augstāka temperatūra), drebuļus, klepu vai sāpes urinēšanas laikā.
- **Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)**
PML ir ļoti reta un dzīvībai bīstama infekcija smadzenēs. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir tādi simptomi kā atmiņas zudums, runas traucējumi, grūtības staigāt vai problēmas ar redzi, nejutīgums vai vājums sejā, rokā vai kājā.
Ja pirms ārstēšanas ar MINJUVI vai tās laikā Jums bija kāds no šiem simptomiem vai novērojāt jebkādas izmaiņas, nekavējoties pastāstiet par to ārstam, jo tās var būt PML pazīmes.
- **Audzēja sabrukšanas sindroms**
Dažiem cilvēkiem ārstēšanas laikā var parādīties neparasti augsts dažu vielu (piemēram, kālija vai urīnskābes) daudzums asinīs, ko izraisa straujā vēža šūnu sabrukšana. To sauc par audzēja sabrukšanas sindromu. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir tādi simptomi kā slikta dūša, vemšana, samazināta ēstgriba vai nogurums, tumšas krāsas urīns, samazināts urīna daudzums, sāpes sānos vai mugurā, muskuļu krampji, nejutīgums vai sirdsklauves. Ārsts pirms katras infūzijas var dot Jums zāles, lai samazinātu audzēja sabrukšanas sindroma risku, un veikt asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Jums nav audzēja sabrukšanas sindroms.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no šīm problēmām.

Bērni un pusaudži

MINJUVI nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav informācijas par lietošanu šajā vecuma grupā.

Citas zāles un MINJUVI

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Ārstēšanas ar tafasitamabu laikā nav ieteicams lietot dzīvas vakcīnas.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- **Kontracepcija**
Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā ar MINJUVI un vismaz 3 mēnešus pēc ārstēšanās beigām ieteicams lietot efektīvu kontracepcijas metodi.

- **Grūtniecība**

Nelietojiet MINJUVI grūtniecības laikā, kā arī, ja esat reproduktīvā vecumā un nelietojat kontracepcijas līdzekļus. Pirms ārstēšanas ir jāizslēdz grūtniecība. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas ar MINJUVI laikā Jums iestājas grūtniecība, vai domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība.

MINJUVI tiek ievadīts kopā ar lenalidomīdu līdz 12 cikliem. **Lenalidomīds var kaitēt nedzimušajam bērnam, un to nedrīkst lietot grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā**, ja netiek izpildīti visi lenalidomīda grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumi. Jūsu ārsts Jums sniegs papildinformāciju un ieteikumus.

- **Barošana ar krūti**

Nebarojiet bērnu ar krūti MINJUVI ārstēšanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās devas. Nav zināms, vai tafasitamabs nokļūst mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

MINJUVI neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacientiem, kuri lietoja tafasitamabu, novēroja nogurumu, un tas ir jāņem vērā, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

MINJUVI satur nātriju

Šīs zāles satur 37,0 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā 5 flakonu devā (deva pacientam, kurš sver 83 kg). Tas ir līdzvērtīgi 1,85 % ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā lietot MINJUVI

Ārsts ar pieredzi vēža ārstēšanā uzraudzīs Jūsu ārstēšanu. MINJUVI tiks ievadīts vienā no Jūsu vēnām infūzijas (pilienu) veidā. Infūzijas laikā un pēc tās tiks regulāri pārbaudītas ar infūziju saistītās blakusparādības.

MINJUVI Jums tiks dots 28 dienu ciklos. Jūsu saņemtā deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas, un to noteiks ārsts.

Ieteicamā deva ir 12 mg tafasitamaba uz kilogramu ķermeņa masas. To ievada infūzijas veidā vēnā saskaņā ar šādu grafiku:

- 1. cikls: infūzija cikla 1., 4., 8., 15. un 22. dienā;
- 2. un 3. cikls: infūzija katra cikla 1., 8., 15. un 22. dienā;
- 4. cikls un pēc tam: infūzija katra cikla 1. un 15. dienā.

Turklāt ārsts Jums izrakstīs lenalidomīda kapsulu lietošanu līdz divpadsmit cikliem. Ieteicamā lenalidomīda sākuma deva ir 25 mg dienā katrā ciklā no 1. līdz 21. dienai.

Ja nepieciešams, ārsts pielāgos sākuma devu un turpmāko devu.

Pēc maksimāli divpadsmit kombinētās terapijas cikliem ārstēšana ar lenalidomīdu tiek pārtraukta. Pēc tam ārstēšanas ciklus ar MINJUVI monoterapiju turpina, līdz slimība pasliktinās vai rodas nepieņemamas blakusparādības.

Ja esat saņēmis(-usi) MINJUVI vairāk nekā noteikts

Tā kā zāles tiek ievadītas slimnīcā ārsta uzraudzībā, tas ir maz ticams. Pastāstiet ārstam, ja domājat, ka Jums varētu būt ievadīts pārāk daudz MINJUVI.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja ievērojat kādu no tālāk norādītajām nopietnajām blakusparādībām – var būt nepieciešama neatliekama ārstnieciskā palīdzība. Tie var būt jauni simptomi vai izmaiņas Jūsu pašreizējos simptomos.

- Nopietnas infekcijas, iespējamie simptomi: drudzis, drebuļi, iekaisis kakls, klepus, elpas trūkums, slikta dūša, vemšana, caureja. Tas var būt īpaši būtiski, ja Jums ir teikts, ka Jūsu balto asins šūnu, ko sauc par neitrofiliem, skaits ir mazs.
- Pneimonija (plaušu infekcija).
- Sepsē (infekcija asinsritē).

Citas blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ievērojat kādu no tālāk norādītajām blakusparādībām.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- samazināts asins šūnu skaits:
 - baltās asins šūnas, īpašs veids, ko sauc par neitrofiliem; iespējamie simptomi: drudzis (38 °C vai augstāka temperatūra) vai jebkādi infekcijas simptomi;
 - trombocīti; iespējamie simptomi: neparasti zilumi vai asiņošana, kas rodas bez ievainojuma vai nelielu ievainojumu dēļ;
 - sarkanās asins šūnas; iespējamie simptomi: bāla āda vai lūpas, nogurums, elpas trūkums;
- bakteriālas, vīrusu vai sēnīšu infekcijas, piemēram, elpceļu infekcijas, bronhīts, plaušu iekaisums, urīnceļu infekcijas;
- izsitumi;
- zems kālija līmenis asins analīzēs;
- muskuļu krampji;
- muguras sāpes;
- roku un/vai kāju pietūkums šķidruma uzkrāšanās dēļ;
- vājums, nogurums, slikta pašsajūta;
- drudzis;
- caureja;
- aizcietējums;
- vēdersāpes;
- slikta dūša;
- vemšana;
- klepus;
- elpas trūkums;
- samazināta ēstgriba.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- elpošanas traucējumu pasliktināšanās, ko izraisa sašaurināti plaušu elpceļi, ko sauc par hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS);
- galvassāpes;
- patoloģiska sajūta ādā, piemēram, tirpšana, durstoša sajūta, nejutīgums;
- nieze;
- ādas apsārtums;
- ar infūziju saistītās reakcijas;
Šīs reakcijas var rasties MINJUVI infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc infūzijas. Iespējamie simptomi ir drudzis, drebuļi, pietvīkums vai elpošanas grūtības.
- garšas sajūtas izmaiņas;
- matu izkrišana;
- patoloģiska svīšana;
- sāpes rokās vai kājās;

- muskuļu un locītavu sāpes;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- aizlikts deguns;
- gļotādu pārklājošu orgānu, piemēram, mutes, iekaisums;
- noteiktu balto asins šūnu, ko sauc par limfocītiem, trūkums asins analīzēs;
- imūnsistēmas problēmas, ko sauc par hipogammaglobulinēmiju;
- asins analīzēs, zems:
 - kalcijs;
 - magnijs;
- asins analīzēs, palielināts:
 - C reaktīvs proteīns, kas var būt iekaisuma vai infekcijas rezultāts;
 - kreatinīns, muskuļaudu sabrukšanas produkts;
 - aknās esošie enzīmi: gamma-glutamīltransferāze, transamināzes;
 - bilirubīns, asins pigmenta dzeltens sadalīšanās produkts;
- ādas vēzis, ko sauc par bazālo šūnu karcinomu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt MINJUVI

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona un marķējuma pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko MINJUVI satur

- Aktīvā viela ir tafasitamabs. Viens flakons satur 200 mg tafasitamaba. Pēc sagatavošanas katrs šķīduma ml satur 40 mg tafasitamaba.
- Citas sastāvdaļas ir nātrija citrāta dihidrāts, citronskābes monohidrāts, trehalozes dihidrāts, polisorbāts 20 (skatīt 2. punktu “MINJUVI satur nātriju”).

MINJUVI ārējais izskats un iepakojums

MINJUVI ir pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai. Tas ir balts līdz viegli dzeltenīgs liofilizēts pulveris caurspīdīga stikla flakonā ar gumijas aizbāzni, alumīnija blīvējumu un noņemamu plastmasas vāciņu.

Katra kastīte satur 1 flakonu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheувelweg 25

1105 BP Amsterdam

Nīderlande

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

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

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

MINJUVI tiek piegādāts sterilos vienreizējas lietošanas flakonos, kas nesatur konservantus.

MINJUVI jāsatavot un jāatšķaida pirms intravenozas infūzijas.

Sagatavošanai un atšķaidīšanai izmantojiet atbilstošu aseptikas tehniku.

Sagatavošanas norādījumi

- Nosakiet tafasitamaba devu, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu – reiziniet 12 mg ar pacienta masu (kg). Pēc tam aprēķiniet tafasitamaba flakonu skaitu (katrs flakons satur 200 mg tafasitamaba).
- Izmantojot sterilu šļirci, uzmanīgi pievienojiet 5,0 ml sterila ūdens injekcijām katrā MINJUVI flakonā. Virziet plūsmu pret katra flakona sienām un ne tieši uz liofilizētā pulvera.
- Viegli pagroziet sagatavoto(-s) flakonu(-s), lai palīdzētu šķīdināt liofilizēto pulveri. Nekratiet un negroziet spēcīgi. Neizņemiet saturu, kamēr visas cietās vielas nav pilnībā izšķīdušas. Liofilizētajam pulverim jāizšķīst 5 minūšu laikā.
- Sagatavotajam šķīdumam jāizskatās kā bezkrāsainam līdz viegli dzeltenam šķīdumam. Pirms turpiniet, vizuāli pārbaudiet, vai nav redzamas daļiņas vai krāsas izmaiņas. Ja šķīdums ir duļķains, mainījis krāsu vai satur redzamas daļiņas, izmetiet flakonu(-s).

Atšķaidīšanas norādījumi

- Ir jālieto infūzijas maisiņš, kas satur 250 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām.
- Aprēķiniet vajadzīgo 40 mg/ml sagatavotā tafasitamaba šķīduma kopējo tilpumu. Izvelciet tilpumu, kas ir vienāds ar to no infūzijas maisiņa, un likvidējiet izvilkto tilpumu.
- Izvelciet no flakona(-iem) kopējo aprēķināto tafasitamaba šķīduma tilpumu (ml) un lēnām pievienojiet nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) infūzijas maisam. Izmetiet visu neizlietoto tafasitamaba daudzumu, kas palicis flakonā.
- Atšķaidītā šķīduma beigu koncentrācijai jābūt robežās no 2 mg/ml līdz 8 mg/ml tafasitamaba.
- Uzmanīgi samaisiet intravenozo maisu, lēnām apvēršot maisu. Nekratiet.

Lietošanas veids

- 1. cikla pirmās infūzijas laikā intravenozās infūzijas ātrumam pirmajās 30 minūtēs ir jābūt 70 ml/h. Pēc tam palieliniet ātrumu, lai pirmā infūzija tiktu pabeigta 2,5 stundu laikā.
- Visas turpmākās infūzijas jāievada 1,5 līdz 2 stundu laikā.
- Neievadiet vienlaicīgi citas zāles caur to pašu infūzijas sistēmu.
- Nedrīkst ievadīt MINJUVI intravenozas vai bolus injekcijas veidā.

Sagatavots šķīdums (pirms atšķaidīšanas)

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 30 dienām 2 °C –8 °C temperatūrā vai līdz 24 stundām 25 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem pēc pagatavošanas atbild lietotājs, un šim periodam normālos apstākļos nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2–8 °C temperatūrā, ja vien pagatavošana nav notikusi kontrolētos un aseptiskos apstākļos. Nesasaldēt vai nekraīt.

Atšķaidīts šķīdums (infūzijām)

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta maksimāli līdz 14 dienām 2 °C –8 °C temperatūrā, kam seko līdz 24 stundām 25 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidītais šķīdums jāizmanto nekavējoties. Ja zāles netiek nekavējoties izmantotas, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un šim periodam normālos apstākļos nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2–8 °C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un aseptiskos apstākļos. Nesasaldēt vai nekraīt.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.