

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MINJUVI 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka proszku zawiera 200 mg tafasytamabu.

Po rekonstytucji każdy ml roztworu zawiera 40 mg tafasytamabu.

Tafasytamab to humanizowane, swoiste wobec antygeny CD19 przeciwciała monoklonalne podklasy immunoglobulin G (IgG), wytwarzane w komórkach ssaczych (jajnika chomika chińskiego) z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka produktu leczniczego MINJUVI zawiera 7,4 mg sodu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).
Biały do lekko żółtego liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt MINJUVI jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (autologous stem cell transplant, ASCT).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy MINJUVI musi być podawany przez fachowy personel medyczny posiadający doświadczenie w leczeniu pacjentów z nowotworami.

Zalecana premedykacja

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją należy zastosować premedykację na 30 minut do dwóch godzin przed podaniem infuzji tafasytamabu. W przypadku pacjentów, u których podczas pierwszych trzech infuzji nie występowały reakcje związane z infuzją, premedykacja przed podaniem kolejnych infuzji jest nieobowiązkowa.

Premedykacja może obejmować leki przeciwgorączkowe (np. paracetamol), antagonistów receptora histaminowego H1 (np. difenhydraminę), antagonistów receptora histaminowego H2 (np. cymetydynę) albo glikokortykosteroidy (np. metyloprednizolon).

Leczenie reakcji związanych z infuzją

W przypadku wystąpienia reakcji związanej z infuzją (stopnia 2 albo wyższego) należy przerwać podawanie infuzji. Ponadto należy zastosować odpowiednie leczenie objawów. Po ustąpieniu objawów przedmiotowych i podmiotowych albo ich złagodzeniu do stopnia 1 można wznowić podawanie infuzji produktu leczniczego MINJUWI ze zmniejszoną szybkością podawania infuzji (patrz Tabela 1).

Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja związana z infuzją stopnia 1–3, przed podaniem kolejnych infuzji tafasytamabu należy zastosować premedykację.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego MINJUWI to 12 mg na kg masy ciała podawane w infuzji dożylniej według następującego schematu:

- cykl 1: infuzja w dniach 1, 4, 8, 15 i 22 cyklu;
 - cykle 2 i 3: infuzja w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego cyklu;
 - od cyklu 4 do momentu wystąpienia progresji choroby: infuzja w dniach 1 i 15 każdego cyklu.
- Każdy cykl trwa 28 dni.

Ponadto pacjenci powinni samodzielnie przyjmować lenalidomid w kapsułkach w zalecanej dawce początkowej wynoszącej 25 mg w dniach od 1 do 21 każdego cyklu. Dawkę początkową i późniejszy sposób dawkowania można dostosować zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dotyczącą lenalidomidu.

PRODUKT LECZNICZY MINJUWI w skojarzeniu z lenalidomidem podaje się przez maksymalnie 12 cykli.

Leczenie lenalidomidem należy zakończyć po maksymalnie 12 cyklach leczenia skojarzonego. Pacjenci powinni kontynuować przyjmowanie infuzji produktu leczniczego MINJUWI w monoterapii w dniach 1 i 15 każdego 28-dniowego cyklu do momentu wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Modyfikacje dawki

W Tabeli 1 przedstawiono modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Informacje dotyczące modyfikacji dawki lenalidomidu znajdują się w ChPL dotyczącej lenalidomidu.

Tabela 1: Modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Stopień nasilenia	Modyfikacja dawki
Reakcje związane z infuzją	Stopień 2 (umiarkowany)	<ul style="list-style-type: none">• Natychmiast przerwać podawanie infuzji produktu leczniczego MINJUWI i zastosować leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych.• Po ustąpieniu objawów przedmiotowych i podmiotowych albo ich złagodzeniu do stopnia 1 wznowić podawanie infuzji produktu leczniczego MINJUWI z szybkością nie większą niż 50% prędkości, przy której wystąpiła reakcja. Jeżeli w ciągu godziny u pacjenta nie wystąpią żadne dodatkowe reakcje, a wyniki pomiaru parametrów życiowych będą stabilne, można zwiększać szybkość podawania infuzji co 30 minut, w zależności od tolerancji, do szybkości, przy której wystąpiła reakcja.

Działanie niepożądane	Stopień nasilenia	Modyfikacja dawki
	Stopień 3 (ciężki)	<ul style="list-style-type: none"> Natychmiast przerwać podawanie infuzji produktu leczniczego MINJUVI i zastosować leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych. Po ustąpieniu objawów przedmiotowych i podmiotowych albo ich złagodzeniu do stopnia 1 wznowić podawanie infuzji produktu leczniczego MINJUVI z szybkością nie większą niż 25% prędkości, przy której wystąpiła reakcja. Jeżeli w ciągu godziny u pacjenta nie wystąpią żadne dodatkowe reakcje, a wyniki pomiaru parametrów życiowych będą stabilne, można zwiększać szybkość podawania infuzji co 30 minut, w zależności od tolerancji, do maksymalnie 50% szybkości, przy której wystąpiła reakcja. Jeśli reakcja wystąpi ponownie po wznowieniu podawania produktu, należy natychmiast przerwać podawanie infuzji.
	Stopień 4 (zagrożający życiu)	<ul style="list-style-type: none"> Natychmiast przerwać podawanie infuzji i trwale zaprzestać stosowania produktu leczniczego MINJUVI.
Supresja szpiku kostnego	Liczba płytek krwi mniejsza niż 50 000/ μ l	<ul style="list-style-type: none"> Wstrzymać podawanie produktu leczniczego MINJUVI i lenalidomidu oraz kontrolować morfologię krwi co tydzień do momentu, w którym liczba płytek krwi będzie wynosić co najmniej 50 000/μl. Jeśli liczba płytek krwi powróci do wartości $\geq 50\ 000/\mu$l, wznowić podawanie produktu leczniczego MINJUVI w tej samej dawce i lenalidomidu w zmniejszonej dawce. Informacje dotyczące modyfikacji dawki znajdują się w ChPL dotyczącej lenalidomidu.
	<p>Liczba neutrofili mniejsza niż 1000/μl przez co najmniej siedem dni</p> <p>albo</p> <p>liczba neutrofili mniejsza niż 1000/μl i wzrost temperatury ciała do co najmniej 38°C</p> <p>albo</p> <p>liczba neutrofili mniejsza niż 500/μl</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wstrzymać podawanie produktu leczniczego MINJUVI i lenalidomidu oraz kontrolować morfologię krwi co tydzień do momentu, w którym liczba neutrofili będzie wynosić co najmniej 1000/μl. Jeśli liczba neutrofili powróci do wartości $\geq 1000/\mu$l, wznowić podawanie produktu leczniczego MINJUVI w tej samej dawce i lenalidomidu w zmniejszonej dawce. Informacje dotyczące modyfikacji dawki znajdują się w ChPL dotyczącej lenalidomidu.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego MINJUWI u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Dane nie są dostępne.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi albo umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Nie są dostępne dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, które umożliwiałyby sformułowanie zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Nie są dostępne dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi albo ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, które umożliwiałyby sformułowanie zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy MINJUWI jest przeznaczony do podania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

- W przypadku pierwszej infuzji w cyklu 1 szybkość podawania infuzji dożylnej powinna wynosić 70 ml/h przez pierwsze 30 minut. Następnie należy zwiększyć szybkość, aby zakończyć podawanie pierwszej infuzji w czasie 2,5 godziny.
- Wszystkie kolejne infuzje należy podawać w czasie 1,5 godziny do 2 godzin.
- W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy rozważyć zalecane modyfikacje dawki przedstawione w Tabeli 1.
- Produktu leczniczego MINJUWI nie wolno podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi przy użyciu tego samego drenu do infuzji.
- Produktu leczniczego MINJUWI nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje związane z infuzją

Mogą występować reakcje związane z infuzją, przy czym ich występowanie zgłaszano częściej podczas pierwszej infuzji (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy uważnie monitorować przez cały czas trwania infuzji. Należy zalecić pacjentom, aby w przypadku wystąpienia w ciągu 24 godzin po podaniu infuzji objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z infuzją, w tym gorączki, dreszczy, wysypki albo problemów z oddychaniem, natychmiast skontaktowali się z pracownikiem służby zdrowia. Przed rozpoczęciem podawania infuzji tafasytamabu należy zastosować u pacjentów premedykację. W zależności od stopnia nasilenia reakcji związanej z infuzją

należy przerwać albo zakończyć podawanie infuzji tafasytamabu i zastosować odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.2).

Supresja szpiku kostnego

Leczenie tafasytamabem może wywołać poważną lub ciężką supresję szpiku kostnego, w tym neutropenię, trombocytopenię i niedokrwistość (patrz punkt 4.8). Przez cały czas trwania badania i przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia należy kontrolować morfologię krwi. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie infuzji tafasytamabu (patrz Tabela 1). Informacje dotyczące modyfikacji dawki znajdują się w ChPL dotyczącej lenalidomidu.

Neutropenia

W trakcie leczenia tafasytamabem zgłaszano neutropenię, w tym gorączkę neutropeniczną. Należy rozważyć podanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (granulocyte colony-stimulating factors, G-CSF), w szczególności u pacjentów z neutropenią stopnia 3 albo 4. Pacjenta należy obserwować pod kątem wszelkich objawów podmiotowych i przedmiotowych rozwoju zakażenia, dokonać ich oceny i zastosować leczenie.

Małopłytkowość

W trakcie leczenia tafasytamabem zgłaszano trombocytopenię. Należy rozważyć wstrzymanie podawania produktów leczniczych, które mogą powodować zwiększenie ryzyka krwawienia (np. inhibitorów agregacji płytek krwi, leków przeciwzakrzepowych). Pacjentom należy zalecić, aby niezwłocznie zgłaszali objawy przedmiotowe albo podmiotowe w postaci zasinienia bądź krwawienia.

Zakażenia

W trakcie leczenia z zastosowaniem tafasytamabu u pacjentów występowały zakażenia prowadzące do zgonu i poważne zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne. Tafasytamab należy podawać pacjentom z czynnym zakażeniem wyłącznie w przypadku, gdy zakażenie jest odpowiednio leczone i dobrze kontrolowane. Pacjenci ze stwierdzonymi w wywiadzie nawracającymi albo przewlekłymi zakażeniami mogą być narażeni na zwiększone ryzyko zakażenia, w związku z czym należy odpowiednio ich monitorować.

Należy zalecić pacjentom, aby w przypadku wystąpienia gorączki albo innych objawów potencjalnego zakażenia, takich jak dreszcze, kaszel albo ból podczas oddawania moczu, natychmiast skontaktowali się z pracownikiem służby zdrowia.

Zespół rozpadu guza

Pacjenci z dużą łączną objętością guzów i szybko rosnącymi guzami mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza. U pacjentów z DLBCL w trakcie leczenia tafasytamabem obserwowano zespół rozpadu guza. Przed rozpoczęciem leczenia tafasytamabem należy podjąć odpowiednie działania/zastosować odpowiednią profilaktykę zgodnie z miejscowymi wytycznymi. W trakcie leczenia tafasytamabem pacjentów należy bardzo dokładnie monitorować pod kątem zespołu rozpadu guza.

Szczepienia

Nie badano bezpieczeństwa szczepień szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje po leczeniu tafasytamabem i nie zaleca się szczepienia szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje jednocześnie z leczeniem tafasytamabem.

Substancja pomocnicza

Produkt leczniczy zawiera 37,0 mg sodu na 5 fiolek (dawka dla pacjenta o masie ciała 83 kg), co odpowiada 1,85% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

U kobiet nie należy rozpoczynać leczenia tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem, o ile nie wykluczono ciąży. Patrz także ChPL dotycząca lenalidomidu.

Kobiety w wieku rozrodczym/Metody antykoncepcji u kobiet

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia tafasytamabem i przez co najmniej trzy miesiące po jego zakończeniu.

Ciąża

Nie prowadzono badań dotyczących szkodliwego wpływu tafasytamabu na reprodukcję i rozwój.

Brak danych dotyczących stosowania tafasytamabu u kobiet w okresie ciąży. Wiadomo jednak, że IgG przenikają przez łożysko, a na podstawie właściwości farmakologicznych tafasytamabu uważa się, że może on spowodować zmniejszenie liczby limfocytów B u płodu (patrz punkt 5.1). W przypadku narażenia w okresie ciąży należy monitorować noworodki pod kątem zmniejszenia liczby limfocytów B i należy odroczyć szczepienia przy użyciu szczepionek zawierających żywe wirusy do momentu, w którym liczba limfocytów B u niemowlęcia powróci do wartości prawidłowej (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się stosowania tafasytamabu w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Lenalidomid może powodować uszkodzenie zarodka i płodu, i jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży i przez kobiety w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są wszystkie warunki określone w programie zapobiegania ciąży podczas stosowania lenalidomidu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tafasytamab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo jednak, że matczyne IgG przenikają do mleka ludzkiego. Brak danych dotyczących stosowania tafasytamabu u kobiet karmiących piersią. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Kobietom należy zalecić, aby nie karmiły piersią w trakcie leczenia tafasytamabem i przez co najmniej trzy miesiące po przyjęciu ostatniej dawki tafasytamabu.

Płodność

Nie przeprowadzono żadnych ukierunkowanych badań oceniających potencjalny wpływ tafasytamabu na płodność. W prowadzonych na zwierzętach badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych w odniesieniu do męskich i żeńskich narządów rozrodczych (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt MINJUVI nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów przyjmujących tafasytamab zgłaszano jednak zmęczenie i należy wziąć to pod uwagę w przypadku prowadzenia pojazdów czy obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane to: zakażenia (73%), neutropenia (51%), astenia (38%), niedokrwistość (36%), biegunka (36%), trombocytopenia (31%), kaszel (26%), obrzęk obwodowy (24%), gorączka (24%), zmniejszenie łaknienia (22%).

Najczęstszymi poważnymi działaniami niepożądanymi były zakażenia (26%), w tym zapalenie płuc (7%), i gorączka neutropeniczna (6%).

U 15% pacjentów doszło do trwałego zaprzestania stosowania tafasytamabu z powodu działań niepożądanych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do trwałego zaprzestania

stosowania tafasytamabu były zakażenia i zarażenia pasożytnicze (5%), zaburzenia układu nerwowego (2,5%) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (2,5%). Częstość występowania modyfikacji dawki albo przerw w dawkowaniu z powodu działań niepożądanych wynosiła 65%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerw w leczeniu tafasytamabem były zaburzenia krwi i układu chłonnego (41%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w ramach badań klinicznych wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i częstości występowania. Częstości występowania działań niepożądanych podano w oparciu o kluczowe badanie fazy II MOR208C203 (L-MIND) z udziałem 81 pacjentów. Pacjenci byli narażeni na działanie tafasytamabu przez okres o medianie 7,7 miesiąca. Częstości występowania działań niepożądanych określone w ramach badań klinicznych są oparte na częstościach występowania zdarzeń niepożądanych z dowolnej przyczyny, przy czym przyczyna pewnego odsetka zdarzeń w przypadku danego działania niepożądanego może być inna niż produkt leczniczy, na przykład choroba, inne leki albo przyczyny niezwiązane.

Częstość występowania jest określona jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działanie niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 2: Działania niepożądane u pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią DLBCL, którzy przyjmowali tafasytamab w ramach badania klinicznego MOR208C203 (L-MIND)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze ⁺ , w tym zakażenia oportunistyczne zakończone zgonem (np. aspergiloza oskrzelowo-płucna, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc i zakażenie dróg moczowych)
	Często	Posocznica (w tym posocznica neutropeniczna)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	Rak podstawnokomórkowy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Gorączka neutropeniczna ⁺ , neutropenia ⁺ , trombocytopenia ⁺ , niedokrwistość, leukopenia ⁺
	Często	Limfopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Hipogammaglobulinemia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hipokaliemia, osłabienie łaknienia
	Często	Hipokalcemia, hipomagnezemia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy parestezja, opaczne odczuwanie smaku
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Duszność, kaszel
	Często	Zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, nieżyt nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, zaparcia, wymioty, nudności, ból brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Hiperbilirubinemia, wzrost aktywności aminotransferaz (w tym wzrost aktywności AlAT lub AspAT), wzrost aktywności gamma-glutamylotransferazy

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka (w tym różne rodzaje wysypki, np. wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka ze świądem, wysypka rumieniowa)
	Często	Świąd, wypadanie włosów, rumień, nadmierna potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle pleców, skurcze mięśni
	Często	Ból stawów, bóle kończyn, bóle mięśniowo-szkieletowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Wzrost stężenia kreatyniny we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Astenia (w tym ogólne złe samopoczucie), uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy, gorączka
	Często	Zapalenie błon śluzowych
Badania diagnostyczne	Często	Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Reakcja związana z infuzją

+ Dodatkowe informacje na temat tego działania niepożądanego znajdują się w tekście poniżej.

W porównaniu z częstościami występowania podczas leczenia skojarzonego z zastosowaniem lenalidomidu, częstości występowania innych niż hematologiczne działań niepożądanych podczas stosowania tafasytamabu w monoterapii były mniejsze o co najmniej 10% w przypadku zmniejszenia łaknienia, astenii, hipokaliemii, zaparcia, nudności, skurczów mięśni, duszności i zwiększenia stężenia białka C-reaktywnego.

Opis wybranych działań niepożądanych

Supresja szpiku kostnego

Leczenie tafasytamabem może wywołać poważną albo ciężką supresję szpiku kostnego, w tym neutropenię, trombocytopenię i niedokrwistość (patrz punkty 4.2 i 4.4).

W badaniu L-MIND supresja szpiku kostnego (tj. neutropenia, gorączka neutropeniczna, trombocytopenia, leukopenia, limfopenia albo niedokrwistość) występowała u 65,4% pacjentów leczonych tafasytamabem. Supresję szpiku kostnego leczono przez zmniejszenie dawki albo przerwanie stosowania lenalidomidu, przerwanie stosowania tafasytamabu lub podanie G-CSF (patrz punkty 4.2 i 4.4). Supresja szpiku kostnego prowadziła do przerwania stosowania tafasytamabu w 41% przypadków, a do zaprzestania stosowania tafasytamabu – w 1,2% przypadków.

Neutropenia/gorączka neutropeniczna

Częstość występowania neutropenii wynosiła 51%. Częstość występowania neutropenii stopnia 3 albo 4 wynosiła 49%, a gorączki neutropenicznej stopnia 3 albo 4 – 12%. Mediana czasu trwania dowolnego działania niepożądanego w postaci neutropenii wynosiła 8 dni (zakres: 1–222 dni); mediana czasu do wystąpienia neutropenii po raz pierwszy wynosiła 49 dni (zakres: 1–994 dni).

Małopłytkowość

Częstość występowania trombocytopenii wynosiła 31%. Częstość występowania trombocytopenii stopnia 3 albo 4 wynosiła 17%. Mediana czasu trwania dowolnego działania niepożądanego w postaci trombocytopenii wynosiła 11 dni (zakres: 1–470 dni); mediana czasu do wystąpienia trombocytopenii po raz pierwszy wynosiła 71 dni (zakres: 1–358 dni).

Niedokrwistość

Częstość występowania niedokrwistości wynosiła 36%. Częstość występowania niedokrwistości stopnia 3 albo 4 wynosiła 7%. Mediana czasu trwania dowolnego działania niepożądanego w postaci niedokrwistości wynosiła 15 dni (zakres: 1–535 dni); mediana czasu do wystąpienia niedokrwistości po raz pierwszy wynosiła 49 dni (zakres: 1–1129 dni).

Gdy pacjenci uczestniczący w badaniu L-MIND przeszli ze stosowania tafasytamabu i lenalidomidu w fazie leczenia skojarzonego na wyłącznie tafasytamab w fazie kontynuacyjnej obejmującej monoterapię, częstości występowania zdarzeń hematologicznych spadły o co najmniej 20% w przypadku neutropenii, trombocytopenii i niedokrwistości; nie zgłaszano żadnych przypadków gorączki neutropenicznej podczas stosowania tafasytamabu w monoterapii (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zakażenia

W badaniu L-MIND zakażenia występowały u 73% pacjentów. Częstość występowania zakażeń stopnia 3 albo 4 wynosiła 28%. Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami stopnia 3 albo wyższego były zapalenie płuc (7%), zakażenia dróg oddechowych (4,9%), zakażenia dróg moczowych (4,9%) i posocznica (4,9%). U <1% pacjentów zakażenie zakończyło się zgonem (zapalenie płuc) w ciągu 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Mediana czasu do wystąpienia zakażenia stopnia 3 albo 4 po raz pierwszy wynosiła 62,5 dnia (4–1014 dni). Mediana czasu trwania dowolnego zakażenia wynosiła 11 dni (zakres: 1–392 dni).

Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku zakażeń przedstawiono w punkcie 4.4.

Zakażenie doprowadziło do przerywania dawkowania tafasytamabu w 27% przypadków, a do zaprzestania stosowania tafasytamabu – w 4,9% przypadków.

Reakcje związane z infuzją

W badaniu L-MIND reakcje związane z infuzją występowały u 6% pacjentów. Wszystkie reakcje związane z infuzją były stopnia 1 i ustępowały w dniu ich wystąpienia. 80% tych reakcji występowało w trakcie cyklu 1 albo 2. Do objawów podmiotowych należały dreszcze, uderzenia gorąca, duszność i nadciśnienie tętnicze (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Immunogenność

U 245 pacjentów leczonych tafasytamabem nie stwierdzono pojawienia się przeciwciał przeciwko tafasytamabowi w związku z leczeniem ani zwiększenia ich miana w związku z leczeniem.

U 17/245 pacjentów (6,9%) wykryto występujące wcześniej przeciwciała przeciwko tafasytamabowi, przy czym nie miały one wpływu na farmakokinetykę, skuteczność ani bezpieczeństwo stosowania tafasytamabu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród 81 pacjentów leczonych w ramach badania L-MIND 56 (69%) pacjentów było w wieku >65 lat. Wśród pacjentów w wieku >65 lat częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych w czasie leczenia (treatment emergent adverse events, TEAE) była wyższa pod względem liczbowym (55%) niż wśród pacjentów w wieku ≤65 lat (44%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy uważnie obserwować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych albo podmiotowych działań niepożądanych i zastosować odpowiednie leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01FX12.

Mechanizm działania

Tafasytamab to przeciwciało monoklonalne o zwiększonym powinowactwie wiązania się z receptorem Fc skierowane przeciwko antygenowi CD19 ulegającemu ekspresji na powierzchni limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B.

Po związaniu się z CD19 tafasytamab wywołuje lizę limfocytów B poprzez:

- zaangażowanie komórek efektorowych układu odpornościowego, takich jak komórki naturalnej cytotoksyczności, limfocyty T $\gamma\delta$ i fagocyty;
- bezpośrednią indukcję śmierci komórki (apoptozę).

Modyfikacja fragmentu Fc powoduje zwiększenie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał.

Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią DLBCL tafasytamab powodował obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej. Po ośmiu dniach leczenia w ramach badania L-MIND liczba limfocytów B spadła o 97% w porównaniu z wartością w punkcie początkowym. Maksymalny spadek liczby limfocytów B o około 100% (mediana) uzyskano w ciągu 16 tygodni leczenia.

Zmniejszenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej to mierzalne działanie farmakodynamiczne, nie jest ono jednak bezpośrednio skorelowane ze zmniejszeniem liczby limfocytów B w narządach litych ani tkankach objętych nowotworem.

Skuteczność kliniczna

Stosowanie tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem a następnie tafasytamabu w monoterapii oceniano w ramach badania L-MIND – wieloośrodkowego badania prowadzonego metodą otwartej próby w jednej grupie. To badanie zostało przeprowadzone z udziałem pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią DLBCL po przebytych w przeszłości 1–3 rzutach leczenia ogólnoustrojowego w związku z DLBCL, którzy w czasie badania nie kwalifikowali się do chemioterapii wysokodawkowej z następującym po niej ASCT albo którzy nie wyrazili zgody na ASCT. Jedną z metod przebytego w przeszłości leczenia ogólnoustrojowego musiała obejmować terapię celowaną ukierunkowaną na CD20. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy >3 mg/dl) i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (CrCl <60 ml/min), a także pacjentów, u których stwierdzono w wywiadzie albo potwierdzono występowanie obecnie klinicznie istotnych chorób układu sercowo-naczyniowego lub OUN lub innych chorób ogólnoustrojowych. Pacjenci ze stwierdzonym w wywiadzie DLBCL z podwójną/potrójną translokacją również zostali wykluczeni na etapie włączania do badania.

Przez pierwsze trzy cykle pacjenci otrzymywali tafasytamab w dawce 12 mg/kg mc. podawany w infuzji w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-tygodniowego cyklu, a w dniu 4 cyklu 1 otrzymali dodatkową dawkę nasycającą. Następnie tafasytamab podawano w dniach 1 i 15 każdego cyklu do momentu wystąpienia progresji choroby. Premedykację, w tym leki przeciwgorączkowe, antagoniści receptora histaminowego H1 i H2 oraz glikokortykosteroidy podawano w ciągu 30–120 minut poprzedzających trzy pierwsze infuzje tafasytamabu.

Pacjenci samodzielnie przyjmowali lenalidomid w dawce 25 mg na dobę w dniach 1–21 każdego 28-dniowego cyklu przez maksymalnie 12 cykli.

Do badania L-MIND włączono łącznie 81 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 72 lata (zakres od 41 do 86 lat); 89% pacjentów było rasy białej, a 54% stanowili mężczyźni. Spośród 81 pacjentów 74 (91,4%) uzyskało wynik oceny stanu sprawności wg skali Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) wynoszący 0 albo 1, a siedmiu (8,6%) uzyskało wynik oceny w skali ECOG wynoszący 2. Mediana liczby stosowanych w przeszłości metod leczenia wynosiła 2 (zakres: 1–4), przy czym 40 (49,4%) pacjentów stosowało wcześniej jeden rzut leczenia, a 35 (43,2%) pacjentów – dwa rzuty leczenia. U pięciu (6,2%) pacjentów zastosowano w przeszłości trzy rzuty leczenia, a jeden (1,2%) został poddany czterem rzutom leczenia. U wszystkich pacjentów zastosowano w przeszłości leczenie ukierunkowane na CD20. U ośmiu pacjentów rozpoznano DLBCL powstały w wyniku przekształcenia chłoniaka o niskim stopniu złośliwości. U piętnastu (18,5%) pacjentów występowała pierwotna oporna na leczenie postać choroby, u 36 (44,4%) wystąpiła oporność na ostatni rzut leczenia, a u 34 (42,0%) wystąpiła oporność na leczenie z zastosowaniem rytuksymabu. U dziewięciu (11,1%) pacjentów przeprowadzono w przeszłości ASCT. Główne przyczyny, dla których pacjenci nie kwalifikowali się do ASCT, obejmowały wiek (45,7%), oporność na leczenie w ramach chemioterapii ratunkowej (23,5%), choroby współistniejące (13,6%) oraz odmowę zastosowania chemioterapii wysokodawkowej/ASCT (16,0%).

Jeden pacjent przyjmował tafasytamab, ale nie w skojarzeniu z lenalidomidem. Pozostałych 80 pacjentów przyjęło co najmniej jedną dawkę tafasytamabu i lenalidomidu. U wszystkich pacjentów włączonych do badania L-MIND rozpoznano DLBCL na podstawie wykonywanego na miejscu badania histopatologicznego. Jednak u 10 pacjentów na podstawie centralnej weryfikacji histopatologicznej nie można było sklasyfikować choroby jako DLBCL.

Mediana czasu trwania narażenia na leczenie wyniosła 9,2 miesiąca (zakres: 0,23, 54,67 miesiąca). Trzydziestu dwóch (39,5%) pacjentów ukończyło 12 cykli leczenia z zastosowaniem tafasytamabu. Trzydziestu (37,0%) pacjentów ukończyło 12 cykli leczenia z zastosowaniem lenalidomidu.

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności stanowił wskaźnik najlepszej obiektywnej odpowiedzi (objective response rate, ORR) zdefiniowany jako odsetek uczestników, u których wystąpiła odpowiedź całkowita i częściowa na podstawie oceny niezależnej komisji weryfikacyjnej (NKW). Pozostałe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały czas trwania odpowiedzi (duration of response, DOR), czas przeżycia bez progresji choroby (progression-free survival, PFS) oraz całkowity czas przeżycia (overall survival, OS). Wyniki oceny skuteczności zestawiono w Tabeli 3.

Tabela 3: Wyniki oceny skuteczności u pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B w badaniu MOR208C203 (L-MIND)

Parametr skuteczności	tafasytamab + lenalidomid (N = 81 [ITT]*)	
	30-NOV-2019 <i>cut-off</i> (analiza 24-miesięczna)	30-OCT-2020 <i>cut-off</i> (analiza 35-miesięczna)
Główny punkt końcowy		
Wskaźnik najlepszej obiektywnej odpowiedzi (na podstawie oceny NKW)		
Całkowity odsetek odpowiedzi, n (%) (95% CI)	46 (56,8) [45,3, 67,8]	46 (56,8) [45,3; 67,8]
Odsetek odpowiedzi całkowitych, n (%) (95% CI)	32 (39,5) [28,8, 51,0]	32 (39,5) [28,8; 51,0]
Odsetek odpowiedzi częściowych, n (%) (95% CI)	14 (17,3) [9,8, 27,3]	14 (17,3) [9,8; 27,3]
Drugorzędowy punkt końcowy		
Całkowity czas trwania odpowiedzi (odpowiedź całkowita + częściowa) ^a		
Mediana, miesiące (95% CI)	34,6 [26,1; NR]	43,9 [26,1; NR]

ITT = zgodnie z intencją leczenia; NO = nie osiągnięto

*Jeden pacjent przyjmował tylko tafasytamab

CI: dwumianowy dokładny przedział ufności (confidence interval, CI) obliczony z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona

^a Estymatory Kaplana-Meiera

Całkowity czas przeżycia (OS) stanowił drugorzędowy punkt końcowy badania. Po czasie obserwacji kontrolnej, którego mediana wynosiła 42,7 miesiące (95% CI: 38,0; 47,2) mediana OS wyniosła 31,6 miesiące (95% CI: 18,3; nie osiągnięto).

Spośród ośmiu pacjentów z DLBCL powstałym w wyniku przekształcenia chłoniaka indolentnego, u siedmiu pacjentów wystąpiła odpowiedź obiektywna (CR u trzech pacjentów, PR u czterech pacjentów), a u jednego pacjenta najlepszą odpowiedzią na leczenie z zastosowaniem tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem była stabilizacja choroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

W zbiorze ITT 36 spośród 81 pacjentów było w wieku ≤ 70 lat, a 45 z 81 pacjentów miało >70 lat. Ogółem nie zaobserwowano różnic w zakresie skuteczności pomiędzy pacjentami w wieku ≤ 70 lat i pacjentami w wieku >70 lat.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego MINJUVI we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w chłoniaku rozlanym z dużych komórek B (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i eliminację udokumentowano na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej.

Wchłanianie

Na podstawie analizy obejmującej stosowanie tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem średnie minimalne stężenie (\pm odchylenie standardowe) tafasytamabu w surowicy wynosiło 179 (± 53) $\mu\text{g/ml}$ w okresie dożylnego podawania w dawce 12 mg/kg mc. raz w tygodniu (z uwzględnieniem dodatkowej dawki w dniu 4 cyklu 1). W okresie podawania co 14 dni począwszy od cyklu 4 średnie minimalne stężenie w surowicy wynosiło 153 (± 68) $\mu\text{g/ml}$. Całkowite maksymalne stężenie tafasytamabu w surowicy wynosiło 483 (± 109) $\mu\text{g/ml}$.

Dystrybucja

Całkowita objętość dystrybucji tafasytamabu wynosiła 9,3 l.

Metabolizm

Nie scharakteryzowano konkretnego szlaku, na drodze którego tafasytamab jest metabolizowany. Tafasytamab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG i przewiduje się, że będzie on degradowany do niewielkich peptydów i aminokwasów na szlakach katabolicznych w taki sam sposób, jak endogenne IgG.

Eliminacja

Klirens tafasytamabu wynosił 0,41 l/dobę, a okres półtrwania w fazie końcowej wynosił 16,9 dni. Obserwacja długoterminowa wykazała, że klirens tafasytamabu zmniejszał się z upływem czasu, a po dwóch latach wynosił 0,19 l/dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek, masa ciała, płeć, rozmiar guza, rodzaj choroby, liczba limfocytów B albo całkowita liczba limfocytów, a także stężenia przeciwciał przeciwleukowych, dehydrogenazy mleczanowej i albuminy w surowicy nie miały istotnego wpływu na farmakokinetykę tafasytamabu. Wpływ rasy i pochodzenia etnicznego na farmakokinetykę tafasytamabu nie jest znany.

Zaburzenia czynności nerek

Skutki zaburzenia czynności nerek nie zostały formalnie zbadane w ramach ukierunkowanych badań klinicznych; nie zaobserwowano jednak żadnych klinicznie znaczących różnic w zakresie farmakokinetyki tafasytamabu w przypadku zaburzeń czynności nerek o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego (klirens kreatyniny [creatinine clearance, CrCl] ≥ 30 i < 90 ml/min oszacowany według wzoru Cockcrofta-Gaulta). Skutki ciężkiego zaburzenia czynności nerek i schyłkowej niewydolności nerek (CrCl < 30 ml/min) nie są znane.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Skutki zaburzenia czynności wątroby nie zostały formalnie zbadane w ramach ukierunkowanych badań klinicznych; nie zaobserwowano jednak żadnych klinicznie znaczących różnic w zakresie farmakokinetyki tafasytamabu w przypadku zaburzeń czynności nerek o nasileniu łagodnym (stężenie bilirubiny całkowitej \leq górna granica normy [GGN] oraz aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] $>$ GGN albo stężenie bilirubiny całkowitej wynoszące 1–1,5-krotność GGN i dowolna aktywność AspAT). Skutki zaburzenia czynności wątroby o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (stężenie bilirubiny całkowitej $> 1,5$ -krotność GGN i dowolna aktywność AspAT) nie są znane.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badanie toksykologiczne z wielokrotnym podawaniem dawki

Wykazano wysoką swoistość tafasytamabu dla antygenu CD19 limfocytów B. Badania toksyczności po dożylnym podaniu makakom krabożernym nie wykazały żadnego innego działania niż oczekiwane działanie farmakologiczne w postaci obniżenia liczby limfocytów B we krwi obwodowej i tkankach limfatycznych. Zmiany te były odwracalne po zaprzestaniu leczenia.

Mutagenność/rakotwórczość

Tafasytamab jest przeciwciałem monoklonalnym, nie przeprowadzono zatem badań dotyczących genotoksyczności ani działania rakotwórczego, ponieważ badania takie nie są istotne w przypadku tej cząsteczki w proponowanym wskazaniu.

Toksyczność reprodukcyjna

Nie prowadzono badań dotyczących szkodliwego wpływu tafasytamabu na reprodukcję i rozwój, jak również badań mających na celu ocenę wpływu tafasytamabu na płodność. W trwającym 13 tygodni badaniu toksyczności z wielokrotnym podaniem dawki u makaków krabożernych nie zaobserwowano jednak żadnych działań niepożądanych w odniesieniu do męskich i żeńskich narządów rozrodczych ani żadnego wpływu na długość cyklu menstruacyjnego u samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian dwuwodny
Kwas cytrynowy jednowodny
Trehaloza dwuwodna
Polisorbat 20

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Nie zaobserwowano żadnych niezgodności w przypadku standardowych materiałów stosowanych do infuzji.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

4 lata

Roztwór po rekonstytucji (przed rozcieńczeniem)

Wykazano stabilność fizyczną i chemiczną w warunkach użytkowania przez maksymalnie 24 godziny, jeśli produkt leczniczy jest przechowywany w temperaturze 2°C – 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór po rekonstytucji powinien zostać wykorzystany natychmiast, chyba że metoda rekonstytucji wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, odpowiedzialność za przestrzeganie okresu i warunków przechowywania po przygotowaniu ponosi użytkownik. Nie zamrażać i nie wstrząsać.

Rozcieńczony roztwór (do infuzji)

Wykazano stabilność fizyczną i chemiczną w warunkach użytkowania przez maksymalnie 36 godzin, jeśli produkt jest przechowywany w temperaturze 2°C – 8°C, a następnie przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze maksymalnie 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony roztwór powinien zostać natychmiast wykorzystany. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, odpowiedzialność za przestrzeganie okresu i warunków przechowywania przed wykorzystaniem ponosi użytkownik, a okres ten zazwyczaj nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2–8°C, chyba że produkt rozcieńczono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Nie zamrażać i nie wstrząsać.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

W celu ochrony przed światłem fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I z korkiem z kauczuku butylowego, aluminiowym kapslem i plastikowym wieczkiem typu „flip-off” zawierająca 200 mg tafasytamabu. Opakowanie zawiera jedną fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt MINJUVI jest dostarczany w jałowych, jednorazowych fiolkach niezawierających środków konserwujących.

Przed podaniem infuzji dożylniej produkt MINJUVI należy odtworzyć i rozcieńczyć.

Podczas rekonstytucji i rozcieńczania należy stosować odpowiednią technikę aseptyczną.

Instrukcje dotyczące rekonstytucji

- Należy określić dawkę tafasytamabu na podstawie masy ciała pacjenta, mnożąc 12 mg przez masę ciała (w kg) pacjenta. Następnie należy obliczyć liczbę potrzebnych fiolek tafasytamabu (każda fiolka zawiera 200 mg tafasytamabu) (patrz punkt 4.2).
- Za pomocą jałowej strzykawki ostrożnie dodać 5,0 ml jałowej wody do wstrzykiwań do każdej fiołki z produktem MINJUVI. Strumień należy skierować na ścianki każdej fiołki, a nie bezpośrednio na liofilizowany proszek.

- Ruchem okrężnym delikatnie zamieszać fiołki z odtworzonym produktem, aby ułatwić rozpuszczenie liofilizowanego proszku. Nie wstrząsać ani nie obracać gwałtownie. Nie pobierać zawartości do momentu całkowitego rozpuszczenia wszelkich cząstek stałych. Liofilizowany proszek powinien rozpuścić się w ciągu 5 minut.
- Roztwór po rekonstytucji powinien mieć wygląd roztworu o kolorze od bezbarwnego po jasnożółty. Przed przystąpieniem do dalszych czynności należy wizualnie sprawdzić, czy nie pozostały żadne cząstki stałe, a kolor się nie zmienił. Jeśli roztwór jest mętny, zmienił kolor albo zawiera widoczne cząstki, należy wyrzucić fiołki.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania

- Należy użyć worka infuzyjnego zawierającego 250 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
- Obliczyć wymaganą całkowitą objętość odtworzonego roztworu tafasytamabu o stężeniu 40 mg/ml. Pobrać odpowiadającą jej objętość z worka infuzyjnego i wyrzucić pobraną objętość.
- Pobrać obliczoną całkowitą objętość (w ml) odtworzonego roztworu tafasytamabu z fiolek i powoli dodać ją do worka infuzyjnego z roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Wszelkie niezużyte pozostałości tafasytamabu znajdujące się w fiołce należy usunąć.
- Końcowe stężenie rozcieńczonego roztworu tafasytamabu powinno wynosić od 2 mg/ml do 8 mg/ml.
- Delikatnie wymieszać zawartość worka infuzyjnego, powoli odwracając worek. Nie wstrząsać.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1570/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 sierpnia 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA (WYTWÓRCY) BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ (BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

Birkendorfer Str. 65

88397 Biberach a.d.R.

Niemcy

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Holandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem u pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do ASCT, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić badanie z udziałem jednej grupy oceniające stosowanie tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem w dopuszczonym wskazaniu zgodnie z ustalonym protokołem oraz przedłożyć wyniki tego badania.	grudzień 2026 r.
W celu ponownego potwierdzenia profilu bezpieczeństwa stosowania tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem wnioskodawca powinien przedłożyć wyniki wieloośrodkowego, randomizowanego badania fazy III prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, oceniającego stosowanie tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem jako leczenia dodatkowego dla chemioterapii według schematu R-CHOP w porównaniu z chemioterapią według schematu R-CHOP u nieleczonych wcześniej pacjentów z grupy pośrednio wysokiego i wysokiego ryzyka z nowo rozpoznanym chłoniakiem nieziarniczym rozlanym z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL).	grudzień 2025 r.
W celu potwierdzenia długoterminowego bezpieczeństwa stosowania tafasytamabu wnioskodawca powinien przedłożyć wyniki wieloośrodkowego, randomizowanego badania fazy II/III oceniającego stosowanie tafasytamabu w skojarzeniu z bendamustyną w porównaniu z rytuksymabem w skojarzeniu z bendamustyną u pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, R-R DLBCL), którzy nie kwalifikują się do chemioterapii wysokodawkowej (High-Dose Chemotherapy, HDC) i autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (Autologous Stem-Cell Transplantation, ASCT).	marzec 2025 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MINJUVI 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
tafasytamab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka proszku zawiera 200 mg tafasytamabu.
Po rekonstytucji każdy ml roztworu zawiera 40 mg tafasytamabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu cytrynian dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny, trehaloza dwuwodna i polisorbat 20. W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka załączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Fiolki z lekiem przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1570/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

MINJUVI 200 mg proszek do sporządzania koncentratu
tafasytamab
Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla użytkownika

MINJUVI 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji tafasytamab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek MINJUVI i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku MINJUVI
3. Jak stosować lek MINJUVI
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek MINJUVI
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek MINJUVI i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek MINJUVI

Lek MINJUVI zawiera substancję czynną tafasytamab. Jest to rodzaj białka zwany przeciwciałem monoklonalnym ukierunkowany na niszczenie komórek nowotworowych. Białko to działa poprzez wiązanie się ze swoistym celem na powierzchni określonych krwinek białych, które noszą nazwę komórek B albo limfocytów B. Gdy tafasytamab przyłącza się do powierzchni tych komórek, powoduje ich śmierć.

W jakim celu stosuje się lek MINJUVI

Lek MINJUVI stosuje się w leczeniu osób dorosłych z nowotworem zwanym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Stosuje się go w przypadku nawrotu nowotworu po leczeniu albo braku odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, jeśli przeszczep komórek macierzystych u pacjenta nie jest możliwy.

Inne leki, z którymi podaje się lek MINJUVI

Na początku leczenia lek MINJUVI stosuje się w skojarzeniu z innym lekiem przeciwnowotworowym, lenalidomidem, a następnie leczenie jest kontynuowane z zastosowaniem wyłącznie leku MINJUVI.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku MINJUVI

Kiedy nie stosować leku MINJUVI

- jeśli pacjent ma uczulenie na tafasytamab albo którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku MINJUWI należy omówić to z lekarzem albo farmaceutą, jeśli u pacjenta występuje zakażenie albo w przeszłości występowały nawracające zakażenia.

W trakcie leczenia z zastosowaniem leku MINJUWI możliwe jest zauważenie poniższych objawów:

- **Reakcje związane z infuzją**
Reakcje związane z infuzją mogą występować najczęściej podczas pierwszej infuzji. Lekarz będzie obserwował pacjenta czy nie występują u niego reakcje związane z infuzją w trakcie podawania infuzji leku MINJUWI. Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku wystąpienia reakcji takich jak gorączka, dreszcze, uderzenia gorąca, wysypka albo trudności z oddychaniem w ciągu 24 godzin od podania infuzji.
Przed każdą infuzją lekarz poda pacjentowi leki w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją. Jeśli u pacjenta nie wystąpią żadne reakcje, lekarz może zdecydować, że podawanie tych leków przy kolejnych infuzjach nie jest konieczne.
- **Zmniejszona liczba komórek krwi**
Leczenie z zastosowaniem leku MINJUWI może znacząco zmniejszyć liczbę niektórych komórek krwi w organizmie, takich jak krwinki białe zwane neutrofilami, płytki krwi i krwinki czerwone. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi gorączka 38°C albo wyższa, albo jakiegokolwiek objawy zasinienia albo krwawienia, ponieważ mogą one być objawami takiego zmniejszenia liczby komórek krwi.
Lekarz będzie monitorować liczby komórek krwi przez cały czas trwania leczenia i przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia.
- **Zakażenia**
W trakcie leczenia z zastosowaniem leku MINJUWI i po jego zakończeniu mogą występować poważne zakażenia, w tym zakażenia mogące prowadzić do zgonu. Należy poinformować lekarza w przypadku zaobserwowania objawów zakażenia, takich jak gorączka 38°C albo wyższa, dreszcze, kaszel albo ból podczas oddawania moczu.
- **Zespół rozpadu guza**
U niektórych osób mogą wystąpić nietypowo wysokie stężenia niektórych substancji (takich jak potas i kwas moczowy) we krwi spowodowane szybkim rozpadem komórek nowotworowych w trakcie leczenia. Jest to tak zwany zespół rozpadu guza. Należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów takich jak nudności, wymioty, brak apetytu albo zmęczenie, ciemne zabarwienie moczu, zmniejszenie wydalania moczu albo ból pleców albo boku ciała, skurcze mięśni, drętwienie albo kołatanie serca. Lekarz może podać pacjentowi przed każdą infuzją leki w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza i wykonać badania krwi pod kątem wystąpienia zespołu rozpadu guza.

W przypadku zaobserwowania któregośkolwiek z tych problemów należy natychmiast poinformować lekarza.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku MINJUWI u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie są dostępne żadne informacje dotyczące stosowania tego leku w tej grupie wiekowej.

Lek MINJUWI a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

W trakcie leczenia tafasytamabem nie zaleca się stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- **Antykoncepcja**
W przypadku kobiet w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia z zastosowaniem leku MINJUWI i przez co najmniej trzy miesiące po zakończeniu leczenia.
- **Ciąża**
Nie stosować leku MINJUWI w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji. Przed leczeniem należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży. W przypadku zajścia w ciążę albo podejrzenia ciąży w trakcie leczenia z zastosowaniem leku MINJUWI należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza.

Lek MINJUWI podaje się w skojarzeniu z lenalidomidem przez maksymalnie 12 cykli.
Lenalidomid może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku i nie może być stosowany w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są wszystkie warunki określone w programie zapobiegania ciąży podczas stosowania lenalidomidu. Lekarz przekaze pacjentce więcej informacji i zaleceń.
- **Karmienie piersią**
Nie wolno karmić piersią w trakcie leczenia z zastosowaniem leku MINJUWI i przez co najmniej trzy miesiące po przyjęciu ostatniej dawki. Nie wiadomo, czy tafasytamab przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt MINJUWI nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów przyjmujących tafasytamab zgłaszano jednak zmęczenie i należy wziąć to pod uwagę w przypadku prowadzenia pojazdów czy obsługiwanie maszyn.

Lek MINJUWI zawiera sól

Lek zawiera 37,0 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej dawce złożonej z 5 fiolek (dawka dla pacjenta o masie ciała wynoszącej 83 kg). Odpowiada to 1,85% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

3. Jak stosować lek MINJUWI

Leczenie będzie nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu nowotworów. Lek MINJUWI będzie podawany do jednej z żył w postaci infuzji (wlewu kroplowego). Przed infuzją i w jej trakcie pacjent będzie regularnie monitorowany pod kątem działań niepożądanych związanych z infuzją.

Lek MINJUWI będzie podawany w cyklach trwających 28 dni. Otrzymywana dawka zostanie określona przez lekarza w oparciu o masę ciała pacjenta.

Zalecana dawka to 12 mg tafasytamabu na kilogram masy ciała. Lek jest podawany w postaci infuzji do żyły zgodnie z następującym schematem:

- cykl 1: infuzja w dniach 1, 4, 8, 15 i 22 cyklu;
- cykle 2 i 3: infuzja w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego cyklu;
- cykl 4 i kolejne: infuzja w dniach 1 i 15 każdego cyklu.

Ponadto lekarz przepisze pacjentowi kapsułki lenalidomidu do stosowania przez maksymalnie dwanaście cykli. Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg na dobę w dniach od 1 do 21 każdego cyklu.

W razie konieczności lekarz dostosuje dawkę początkową i kolejne dawki.

Po maksymalnie dwunastu cyklach leczenia skojarzonego stosowanie lenalidomidu zostanie przerwane. Następnie cykle leczenia z zastosowaniem leku MINJUWI w monoterapii będą kontynuowane do zaostrzenia choroby albo wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku MINJUWI

Ze względu na podawanie leku w szpitalu pod nadzorem lekarza taka sytuacja jest mało prawdopodobna. Należy poinformować lekarza w przypadku podejrzenia przyjęcia zbyt dużej dawki leku MINJUWI.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku zaobserwowania któregośkolwiek z poniższych ciężkich działań niepożądanych **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem albo pielęgniarką** – może być konieczne pilne podjęcie leczenia. Mogą to być nowe objawy albo zmiany w już występujących objawach.

- ciężkie zakażenia, możliwe objawy: gorączka, dreszcze, ból gardła, kaszel, duszność, nudności, wymioty, biegunka. Może to być szczególnie istotne w przypadku stwierdzenia u pacjenta małej liczby krwinek białych zwanych neutrofilami;
- zapalenie płuc (zakażenie płuc);
- posocznica (zakażenie w obrębie układu krwionośnego).

Inne działania niepożądane

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce w przypadku zauważenia któregośkolwiek z następujących działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- zmniejszona liczba komórek krwi:
 - krwinek białych, zwłaszcza neutrofilów; możliwe objawy: gorączka 38°C albo wyższa albo jakiegokolwiek objawy zakażenia
 - płytek krwi; możliwe objawy: nietypowe zasinienie albo krwawienie z powodu niewielkiego urazu albo bez urazu
 - krwinek czerwonych; możliwe objawy: bladość skóry albo warg, zmęczenie, duszność
- zakażenia bakteryjne, wirusowe albo grzybicze, takie jak zakażenia dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, zakażenia dróg moczowych
- wysypka
- wyniki badań wskazujące na małe stężenie potasu
- skurcze mięśni
- ból pleców
- obrzęk rąk albo nóg z powodu nagromadzenia płynów
- osłabienie, zmęczenie, ogólne złe samopoczucie
- gorączka
- biegunka
- zaparcia
- ból brzucha
- nudności
- wymioty
- kaszel
- duszność
- osłabienie łaknienia

Często (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób):

- zaostrenie trudności z oddychaniem spowodowane zwężeniem dróg oddechowych w płucach zwane przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)
- bóle głowy
- nieprawidłowe odczucia w obrębie skóry, takie jak mrowienie, kłucie, drętwienie
- świąd
- zaczerwienienie skóry
- reakcje związane z infuzją
Reakcje te mogą wystąpić w trakcie infuzji leku MINJUWI albo w ciągu 24 godzin po infuzji.
Możliwe objawy to: gorączka, dreszcze, uderzenia gorąca albo trudności z oddychaniem
- zmiany w odczuwaniu smaku
- wypadanie włosów
- nietypowe pocenie się
- ból rąk i nóg
- bóle mięśni i stawów
- zmniejszenie masy ciała
- nieżyt nosa
- stan zapalny błon wyściełających narządy, na przykład jamę ustną
- wyniki badań krwi wykazujące brak określonych krwinek białych zwanych limfocytami
- zaburzenie układu odpornościowego zwane hipogammaglobulinemią
- wyniki badań krwi wykazujące małe stężenie
 - wapnia
 - magnezu
- wyniki badań krwi wykazujące podwyższone stężenie
 - białka C-reaktywnego, co może być spowodowane stanem zapalnym albo zakażeniem
 - kreatyniny, produktu rozkładu tkanki mięśniowej
 - enzymów wątrobowych: gamma-glutamylotransferazy, aminotransferaz
 - bilirubiny, żółtej substancji będącej produktem rozkładu barwnika krwi
- nowotwór skóry zwany rakiem podstawnokomórkowym.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek MINJUWI

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i pudełka po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

W celu ochrony przed światłem fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek MINJUVI

- Substancją czynną leku jest tafasytamab. Jedna fiolka zawiera 200 mg tafasytamabu. Po rekonstytucji każdy ml roztworu zawiera 40 mg tafasytamabu.
- Pozostałe składniki to: sodu cytrynian dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny, trehaloza dwuwodna, polisorbat 20 (patrz punkt 2, „Lek MINJUVI zawiera sól”).

Jak wygląda lek MINJUVI i co zawiera opakowanie

Lek MINJUVI to proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. To biały do lekko żółtego liofilizowany proszek w przezroczystej szklanej fiolce z gumowym korkiem, aluminiowym kapsłem i plastikowym wieczkiem typu „flip-off”.

Każde pudełko zawiera jedną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Lek MINJUVI jest dostarczany w jałowych, jednorazowych fiolkach niezawierających środków konserwujących.

Przed podaniem infuzji dożylniej lek MINJUVI należy odtworzyć i rozcieńczyć.

Podczas rekonstytucji i rozcieńczania należy stosować odpowiednią technikę aseptyczną.

Instrukcje dotyczące rekonstytucji

- Należy określić dawkę tafasytamabu na podstawie masy ciała pacjenta, mnożąc 12 mg przez masę ciała (w kg) pacjenta. Następnie należy obliczyć liczbę potrzebnych fiolek tafasytamabu (każda fiolka zawiera 200 mg tafasytamabu).
- Za pomocą jałowej strzykawki ostrożnie dodać 5,0 ml jałowej wody do wstrzykiwań do każdej fiołki z produktem MINJUVI. Strumień należy skierować na ścianki każdej fiołki, a nie bezpośrednio na liofilizowany proszek.
- Ruchem okrężnym delikatnie zamieszać fiołki z odtworzonym produktem, aby ułatwić rozpuszczenie liofilizowanego proszku. Nie wstrząsać ani nie obracać gwałtownie. Nie pobierać zawartości do momentu całkowitego rozpuszczenia wszelkich cząstek stałych. Liofilizowany proszek powinien rozpuścić się w ciągu 5 minut.

- Roztwór po rekonstytucji powinien mieć wygląd roztworu o kolorze od bezbarwnego po jasnożółty. Przed przystąpieniem do dalszych czynności należy wizualnie sprawdzić, czy nie pozostały żadne cząstki stałe, a kolor się nie zmienił. Jeśli roztwór jest mętny, zmienił kolor albo zawiera widoczne cząstki, należy wyrzucić fiolki.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania

- Należy użyć worka infuzyjnego zawierającego 250 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
- Obliczyć wymaganą całkowitą objętość odtworzonego roztworu tafasytamabu o stężeniu 40 mg/ml. Pobrać odpowiadającą jej objętość z worka infuzyjnego i wyrzucić pobraną objętość.
- Pobrać obliczoną całkowitą objętość (w ml) odtworzonego roztworu tafasytamabu z fiolek i powoli dodać ją do worka infuzyjnego z roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Wszelkie niezużyte pozostałości tafasytamabu znajdujące się w fiolce należy usunąć.
- Końcowe stężenie rozcieńczonego roztworu tafasytamabu powinno wynosić od 2 mg/ml do 8 mg/ml.
- Delikatnie wymieszać zawartość worka infuzyjnego, powoli odwracając worek. Nie wstrząsać.

Sposób podawania

- W przypadku pierwszej infuzji w cyklu 1 szybkość podawania infuzji dożylniej powinna wynosić 70 ml/h przez pierwsze 30 minut. Następnie należy zwiększyć szybkość, aby zakończyć podawanie pierwszej infuzji w czasie 2,5 godziny.
- Wszystkie kolejne infuzje należy podawać w czasie 1,5 godziny do 2 godzin.
- Nie wolno podawać jednocześnie innych leków przy użyciu tego samego drenu do infuzji.
- Nie podawać leku MINJUWI we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Odtworzony roztwór (przed rozcieńczeniem)

Wykazano stabilność fizyczną i chemiczną w warunkach użytkowania przez maksymalnie 24 godziny, jeśli produkt leczniczy jest przechowywany w temperaturze 2°C – 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór po rekonstytucji powinien zostać wykorzystany natychmiast, chyba że metoda rekonstytucji wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, odpowiedzialność za przestrzeganie okresu i warunków przechowywania po przygotowaniu ponosi użytkownik.

Rozcieńczony roztwór (do infuzji)

Wykazano stabilność fizyczną i chemiczną w warunkach użytkowania przez maksymalnie 36 godzin, jeśli produkt jest przechowywany w temperaturze 2°C – 8°C, a następnie przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze maksymalnie 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony roztwór powinien zostać natychmiast wykorzystany. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, odpowiedzialność za przestrzeganie okresu i warunków przechowywania przed wykorzystaniem ponosi użytkownik, a okres ten zazwyczaj nie powinien być dłuższy niż 24 godzin w temperaturze 2–8°C, chyba że produkt rozcieńczono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.