

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni għida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

MINJUVI 200 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunnett wiehed ta' trab fih 200 mg ta' tafasitamab.

Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' soluzzjoni fih 40 mg ta' tafasitamab.

Tafasitamab huwa antikorp monoklonali umanizzat speċifiku għas-CD19 tas-subklassi tal-immunoglobulina G (IgG) prodott fiċ-ċelluli tal-mammiferi (ovarju tal-hamster Ċiniż) permezz ta' teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

Eċċipjent b'effett maġhruf

Kull kunjett ta' MINJUVI fih 7.4 mg ta' sodium. Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għall-konċentrat).

Trab lijoofilizzat abjad għal kemxejn jagħti fl-isfar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

MINJUVI huwa indikat flimkien ma' lenalidomide segwit minn monoterapija ta' MINJUVI għat-trattament ta' pazjenti adulti b'linfoma taċ-ċelluli B kbar diffuża (DLBCL) rikaduta jew refrattarja li mhumiex elegibbli għal trapjant taċ-ċelluli staminali awtologu (ASCT).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

MINJUVI għandu jingħata minn professjonist tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fit-trattament ta' pazjenti bil-kancer.

Premedikazzjoni rakkomandata

Premedikazzjoni biex jitnaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni għandha tingħata 30 minuta sa sagħtejn qabel l-infużjoni ta' tafasitamab. Għal pazjenti li ma jkollhomx reazzjonijiet relatati mal-infużjoni matul l-ewwel 3 infużjonijiet, il-premedikazzjoni hija fakultattiva għall-infużjonijiet sussegwenti.

Il-premedikazzjoni tista' tinkludi antipiretiċi (eż. paracetamol), imblokkaturi tar-riċetturi tal-istamina H1 (eż. diphenhydramine), imblokkaturi tar-riċetturi tal-istamina H2 (eż. cimetidine), jew glukokortikosteroidi (eż. methylprednisolone).

Trattament ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Jekk isseħh reazzjoni relatata mal-infużjoni (Grad 2 u oghla), l-infużjoni għandha tiġi interrotta. Barra minn hekk, għandu jinbeda trattament mediku xieraq tas-sintomi. Wara li s-sinjali u s-sintomi jitfejq

jew jiġu mnaqqsa għal Grad 1, l-infużjoni ta' MINJUVI tista' terġa' tinbeda b'veloċità tal-infużjoni mnaqqsa (ara Tabella 1).

Jekk pazjent ikollu reazzjoni relatata mal-infużjoni ta' Grad 1 sa 3, għandha tingħata premedikazzjoni qabel l-infużjonijiet sussegwenti ta' tafasitamab.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' MINJUVI hija ta' 12 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem mogħtija bħala infużjoni ġol-vini skont l-iskeda li ġejja:

- Ċiklu 1: infużjoni f'jum 1, 4, 8, 15 u 22 taċ-ċiklu.
- Ċikli 2 u 3: infużjoni f'jum 1, 8, 15 u 22 ta' kull ċiklu.
- Ċiklu 4 sal-progressjoni tal-marda: infużjoni f'jum 1 u 15 ta' kull ċiklu.

Kull ċiklu għandu 28 jum.

Barra minn hekk, il-pazjenti għandhom jagħtu l-kapsuli ta' lenalidomide lilhom infushom bid-doża tal-bidu rakkomandata ta' 25 mg kuljum f'jiem 1 sa 21 ta' kull ċiklu. Id-doża tal-bidu u d-dożaġġ sussegwenti jistgħu jiġu aġġustati skont is-Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC) ta' lenalidomide.

MINJUVI flimkien ma' lenalidomide jingħata sa tmax-il ċiklu.

It-trattament b'lenalidomide għandu jitwaqqaf wara massimu ta' tmax-il ċiklu ta' terapija kombinata. Il-pazjenti għandhom ikomplu jirċievu l-infużjonijiet ta' MINJUVI bħala aġent uniku f'jum 1 u 15 ta' kull ċiklu ta' 28 jum, sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.

Modifiki fid-doża

Tabella 1 tipprovdi modifiki fid-doża f'każ ta' reazzjonijiet avversi. Għall-modifiki fid-doża fir-rigward ta' lenalidomide, jekk jogħġbok irreferi wkoll għall-SmPC ta' lenalidomide.

Tabella 1: Modifiki fid-doża f'każ ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjoni avversa	Severità	Modifika fid-dożaġġ
Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni	Grad 2 (moderat)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompi l-infużjoni ta' MINJUVI immedjatament u mmaniġġja s-sinjali u s-sintomi. • Ladarba s-sinjali u s-sintomi jitfejq u jew jonqsu għal Grad 1, erġa' ibda l-infużjoni ta' MINJUVI b'mhux aktar minn 50% tar-rata li biha seħħet ir-reazzjoni. Jekk il-pazjent ma jkollux aktar reazzjoni fi żmien siegħa u s-sinjali vitali jkunu stabbli, ir-rata tal-infużjoni tista' tiżdied kull 30 minuta skont kemm tkun ittollerata skont ir-rata li biha tkun seħħet ir-reazzjoni.
	Grad 3 (sever)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompi l-infużjoni ta' MINJUVI immedjatament u mmaniġġja s-sinjali u s-sintomi. • Ladarba s-sinjali u s-sintomi jitfejq u jew jonqsu għal Grad 1, erġa' ibda l-infużjoni ta' MINJUVI b'mhux aktar minn 25% tar-rata li biha seħħet ir-reazzjoni. Jekk il-pazjent ma jkollux aktar reazzjoni fi żmien siegħa u s-sinjali vitali jkunu stabbli, ir-rata tal-infużjoni tista' tiżdied kull 30 minuta skont kemm tkun ittollerata sa massimu

Reazzjoni avversa	Severità	Modifika fid-dożaġġ
		<p>ta' 50% tar-rata li biha tkun seħħet ir-reazzjoni.</p> <ul style="list-style-type: none"> Jekk wara r-riesponiment tiritorna r-reazzjoni, waqqaf l-infużjoni immedjatament.
	Grad 4 (periklu għall-hajja)	<ul style="list-style-type: none"> Waqqaf l-infużjoni immedjatament u waqqaf MINJUVI b'mod permanenti.
Mjielosoppressjoni	Għadd ta' pjastrini ta' inqas minn 50,000/μl	<ul style="list-style-type: none"> Waqqaf MINJUVI u lenalidomide u mmonitorja l-għadd shih tad-demmm kull ġimgħa sakemm l-għadd tal-pjastrini ikun ta' 50,000/μl jew oghla. Erga' ibda MINJUVI bl-istess doża u lenalidomide b'doża mnaqqsa jekk il-pjastrini jerggħu lura għal $\geq 50,000/\mu\text{L}$. Irreferi għall-SmPC ta' lenalidomide għal modifiki fid-dożaġġ
	Għadd ta' newtrofili ta' inqas minn 1,000/μl għal mill-inqas 7 ijiem jew Għadd ta' newtrofili ta' inqas minn 1,000/μl b'zieda tat-temperatura tal-ġisem sa 38 °C jew oghla jew Għadd ta' newtrofili ta' inqas minn 500/μl	<ul style="list-style-type: none"> Waqqaf MINJUVI u lenalidomide u mmonitorja l-għadd shih tad-demmm kull ġimgħa sakemm l-għadd ta' newtrofili jkun ta' 1,000/μl jew oghla. Erga' ibda MINJUVI bl-istess doża u lenalidomide b'doża mnaqqsa jekk in-newtrofili jerggħu lura għal $\geq 1000/\mu\text{L}$. Irreferi għall-SmPC ta' lenalidomide għal modifiki fid-dożaġġ

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' MINJUVI fit-tfal ta' inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti anzjani (≥ 65 sena).

Indeboliment tal-kliewi

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2). M'hemm l-ebda data f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi għar-rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ.

Indeboliment tal-fwied

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). M'hemm l-ebda data f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied għar-rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ.

Metodu ta' kif għandu jingħata

MINJUVI huwa għal użu ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

- Għall-ewwel infużjoni taċ-ċiklu 1, ir-rata ta' infużjoni ġol-vini għandha tkun ta' 70 mL/h għall-ewwel 30 minuta. Wara, ir-rata għandha tiżdied biex titlesta l-ewwel infużjoni f'perjodu ta' 2.5 sigħat.
- L-infuzjonijiet sussegwenti kollha għandhom jingħataw f'perjodu ta' 1.5 sigħat sa sagħtejn.
- F'każ ta' reazzjonijiet avversi, ikkunsidra l-modifiki fid-doża rakkomandati pprovduti f'Tabella 1.
- MINJUVI ma għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra permezz tal-istess linja tal-infużjoni.
- MINJUVI ma għandux jingħata bħala injezzjoni push jew bolus ġol-vini.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tracċabilità

Sabiex tittejjeb it-tracċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni jistgħu jseħhu u ġew irrapportati b'mod aktar frekwenti matul l-ewwel infużjoni (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib matul l-infużjoni. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jikkuntattjaw lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa tagħhom jekk ikollhom sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni li jinkludu deni, sirdat, raxx jew problemi biex jieħdu n-nifs fi żmien 24 siegħa mill-infużjoni. Għandha tingħata premedikazzjoni lill-pazjenti qabel ma tinbeda l-infużjoni ta' tafasitamab. Fuq il-baži tas-severità tar-reazzjoni relatata mal-infużjoni, l-infużjoni ta' tafasitamab għandha tiġi interrotta jew imwaqqfa u għandu jinbeda mmaniġġjar mediku xieraq (ara sezzjoni 4.2).

Mijelosoppressjoni

It-trattament b'tafasitamab jista' jikkawża mijelosoppressjoni serja u/jew severa inkluż newtropsenja, tromboċitopenja u anemija (ara sezzjoni 4.8). L-għadd sħiħ tad-demem għandu jiġi mmonitorjat matul it-trattament u qabel l-għoti ta' kull ċiklu ta' trattament. Fuq il-baži tas-severità tar-reazzjoni avversa, l-infużjoni ta' tafasitamab għandha tiġi interrotta (ara Tabella 1). Irreferi għall-SmPC ta' lenalidomide għal modifiki fid-dożaġġ

Newtropsenja

Ġiet irrapportata newtropsenja, inkluż newtropsenja bid-deni, matul it-trattament b'tafasitamab. Għandu jiġi kkunsidrat l-għoti ta' fatturi li jstimulaw il-kolonja tal-granuloċiti (G-CSF), b'mod partikolari f'pazjenti b'newtropsenja ta' Grad 3 jew 4. Kwalunkwe sintomu jew sinjal ta' żvilupp ta' infezzjoni għandu jiġi antiċipat, evalwat u ttrattat.

Tromboċitopenja

Ġiet irrapportata tromboċitopenja matul it-trattament b'tafasitamab. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' prodotti mediċinali konkometanti li jistgħu jżidu r-riskju ta' fsada (eż. inibituri tal-pjastrini, sustanzi kontra l-koagulazzjoni). Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrapportaw sinjali jew sintomi ta' tbengil jew fsada immedjatament.

Infezzjonijiet

Infezzjonijiet fatali u serji, inkluż infezzjonijiet opportunistiċi, sehħew f'pazjenti matul it-trattament b'tafasitamab. Tafasitamab għandu jingħata lil pazjenti b'infezzjoni attiva biss jekk l-infezzjoni tiġi ttrattata kif xieraq u kkontrollata sew. Pazjenti bi storja ta' infezzjonijiet rikorrenti jew kroniċi jistgħu jkunu f'riskju miżjud ta' infezzjoni u għandhom jiġu mmonitorjati kif xieraq.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jikkuntattjaw lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa tagħhom jekk jiżviluppa deni jew evidenza oħra ta' infezzjoni potenzjali, bħal sirdat, sogħla jew uġiġh meta jgħaddu l-awrina.

Lewkoencefalopatija Multifokali Progressiva

Ġiet irrappurtata lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML) waqt terapija kombinata b'tafasitamab. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi newroloġiċi ġodda jew li jiggravaw jew sinjali li jistgħu jissuġġerixxu PML. Is-sintomi ta' PML mhumiex speċifiċi u jistgħu jvarjaw skont ir-reġjun tal-moħħ affettwat. Dawn jinkludu tibdil fl-istat mentali, telf ta' memorja, diffikultajiet fit-taħdit, nuqqasijiet fil-moviment (emiparesi jew monoparesi), atassja tar-riglejn u d-dirġajjn, atassja tal-mixja, u sintomi viżwali bħal emjanopsja u diplopja. Jekk ikun hemm suspett ta' PML, kull dożaġġ b'tafasitamab għandu jitwaqqaf immedjatement. Għandu jiġi kkunsidrat riferiment għand newrologu. Miżuri dijanjostiċi xierqa jistgħu jinkludu scan MRI, ittestjar tal-fluwidu ċerebrospinali għad-DNA virali JC u valutazzjonijiet newroloġiċi ripetuti. Jekk tiġi kkonfermata PML, tafasitamab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Sindrome ta' liži tat-tumur

Pazjenti b'piż għoli tat-tumur u b'tumur proliferattiv malajr jistgħu jkunu f'riskju miżjud tas-sindrome ta' liži tat-tumur. F'pazjenti b'DLBCL, ġie osservat is-sindrome ta' liži tat-tumur matul it-trattament b'tafasitamab. Għandhom jittiehdu miżuri/profilassi xierqa f'konformità mal-linji gwida lokali qabel it-trattament b'tafasitamab. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għas-sindrome ta' liži tat-tumur matul it-trattament b'tafasitamab.

Immunizzazzjonijiet

Is-sigurtà tal-immunizzazzjoni b'vaċċini ħajjin wara terapija b'tafasitamab ma ġietx investigata u t-tilqim b'vaċċini ħajjin mhuwiex rakkomandat fl-istess ħin ma' terapija b'tafasitamab.

Eċċipjent

Dan il-prodott mediċinali fih 37.0 mg sodium f'kull 5 kunjetti (id-doża ta' pazjent li jiżen 83 kg), equivalenti għal 1.85% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

It-trattament b'tafasitamab flimkien ma' lenalidomide m'għandux jinbada f'pazjenti nisa sakemm it-tqala ma tkunx ġiet eskluża. Jekk jogħġbok irreferi wkoll għall-SmPC ta' lenalidomide.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċettiv effettiv waqt u għal mill-inqas 3 xhur wara t-tmiem tal-trattament b'tafasitamab.

Tqala

Ma sarux studji dwar it-tossiċità riproduttiva u tal-iżvilupp b'tafasitamab.

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' tafasitamab f'nisa tqal. Madankollu, l-IgG hija magħrufa li taqsam il-plaċenta u tafasitamab jista' jikkawża tnaqqis fiċ-ċelluli B tal-fetu abbażi tal-proprjetajiet farmakoloġiċi (ara sezzjoni 5.1). F'każ ta' esponiment waqt it-tqala, it-trabi tat-twelid għandhom jiġu

mmonitorjati għal tnaqqis taċ-ċelluli B u t-tilqim b'vaċċini ta' virus ħaj għandu jiġi pospost sakemm l-għadd taċ-ċelluli B tat-tarbija jkun irkupra (ara sezzjoni 4.4).

L-użu ta' tafasitamab mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Lenalidomide jista' jikkawża ħsara lill-embrijun u l-fetu u m'għandux jingħata fit-tqala u f'nisa li jistgħu johorġu tqal sakemm il-kundizzjonijiet kollha tal-programm ta' prevenzjoni tat-tqala ta' lenalidomide jkunu ġew issodisfati.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk tafasitamab jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Madankollu, huwa magħruf li l-IgG tal-omm tiġi eliminata mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. M'hemmx dejta dwar l-użu ta' tafasitamab f'nisa li qed ireddgħu u riskju għat-trabi li jiġu mreddgħa ma jistax jiġi eskluż. In-nisa għandhom jingħataw parir biex ma jreddgħux matul u għal mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża ta' tafasitamab.

Fertilità

Ma sar l-ebda studju speċifiku biex jiġu evalwati l-effetti potenzjali ta' tafasitamab fuq il-fertilità. Ma ġie osservat l-ebda effett avvers fuq l-organi riproduttivi maskili u femminili fi studju tat-tossicità minn doži ripetuti fl-animali (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

MINJUVI m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, ġiet irrappurtata għeja f'pazjenti li kienu qed jieħdu tafasitamab u din għandha titqies meta wiehed isuq jew ihaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni huma: infezzjonijiet (73%), newtropsenja (51%), astenija (40%), anemija (36%), dijarea (36%), tromboċitopenja (31%), sogħla (26%), edema periferali (24%), deni (24%), tnaqqis fl-aptit (22%).

L-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni kienu infezzjoni (26%) inkluż pulmonite (7%), u newtropsenja bid-deni (6%).

It-twaqqif permanenti ta' tafasitamab minħabba reazzjoni avversa seħħ fi 15% tal-pazjenti. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għal waqfien permanenti ta' tafasitamab kienu infezzjonijiet u infestazzjonijiet (5%), disturbi fis-sistema nervuża (2.5%), u disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali (2.5%).

Il-frekwenza tal-modifika jew tal-interruzzjoni tad-doża minħabba reazzjonijiet avversi kienet ta' 65%. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għal interruzzjoni fit-ttrattament b'tafasitamab kienu disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika (41%).

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati fil-provi kliniċi huma elenkati skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organ MedDRA u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi huma bbażati fuq il-prova pivotali ta' fażi 2 MOR208C203 (L-MIND) b'81 pazjent. Il-pazjenti ġew esposti għal tafasitamab għal medjan ta' 7.7 xhur. Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi mill-provi kliniċi huma bbażati fuq frekwenzi ta' avvenimenti avversi ta' kull kawża, fejn proporzjon tal-avvenimenti għal reazzjoni avversa jista' jkollu kawżi oħra minbarra l-prodott mediċinali, bħall-marda, mediċini oħra jew kawżi mhux relatati.

Il-frekwenzi huma definiti kif ġej: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$); u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati f'ordni ta' serjetà li dejjem tonqos.

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'DLBCL rikaduta jew refrattarja li rċevew tafasitamab fil-prova klinika MOR208C203 (L-MIND)

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni ħafna	Infezzjonijiet batteriċi, virali u fungali ⁺ , inkluż infezzjonijiet opportunisti b'eżiti fatali (eż. aspergillożi bronkopulmonari, bronkite, pulmonite u infezzjoni fl-apparat tal-awrina)
	Komuni	Sepsis (inkluż sepsis assoċjata ma' newtropsenja)
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Komuni	Karċinoma taċ-ċellola bażali
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Newtropsenja bid-deni ⁺ , newtropsenja ⁺ , tromboċitopenja ⁺ , anemija, lewkopenja ⁺
	Komuni	Limfopenja
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni	Ipogammaglobulinemija
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Ipokalimija, tnaqqis fl-aptit
	Komuni	Ipokalċemija, ipomanjeżemija
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	Ugħigh ta' ras, parasteżija, disgewsja
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni ħafna	Dispnea, sogħla
	Komuni	Aggravar ta' mard pulmonari ostruttiv kroniku, kongestjoni nażali
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Dijarea, stitkezza, rimetter, nawsja, ugħigh addominali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Iperbilirubinemija, żieda fit-transaminases (tinkludi żieda fl-ALT u/jew fl-AST), żieda fil-Gamma-glutamyltransferase
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ħafna	Raxx (jinkludi tipi differenti ta' raxx, eż. raxx, raxx makulopapulari, raxx pruritiku, raxx eritematuż)
	Komuni	Pruritu, alopeċja, eritema, iperidrożi
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Ugħigh fid-dahar, spażmi muskolari
	Komuni	Artralġja, ugħigh fl-estremitajiet, ugħigh muskoluskeletriku
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	Komuni	Żieda fil-kreatinina fid-demem
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Astenija ⁺⁺ , edema periferali, deni
	Komuni	Infjammazzjoni tal-mukuża
Investigazzjonijiet	Komuni	Tnaqqis fil-piż, żieda fil-proteina reattiva għal C
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Komuni	Reazzjoni relatata mal-infużjoni

⁺Aktar informazzjoni dwar din ir-reazzjoni avversa hija pprovduta fit-test ta' hawn taħt.

⁺⁺Astenija tinkludi astenija, gheja u telqa.

Meta mqabbla mal-inċidenzi fuq terapija kbinata b'lenalidomide, l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi fuq monoterapija ta' tafasitamab naqset b'mill-inqas 10% għal tnaqqis fl-aptit, astenija, ipokalimja, stitkezza, nawsja, spażmi muskolari, dispnea u żieda fil-proteina reattiva għal C.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Mijelosoppressjoni

It-trattament b'tafasitamab jista' jikkawża mijelosoppressjoni serja jew severa inkluż newtropsenja, tromboċitopenja u anemija (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Fl-istudju L-MIND, mijelosoppressjoni (jiġifieri newtropaenja, newtropaenja bid-deni, tromboċitopenja, lewkopenja, limfopenja jew anemija) seħħew f'65.4% tal-pazjenti ttrattati b'tafasitamab. Il-mijelosoppressjoni kienet immaniġġjata bi tnaqqis jew interruzzjoni ta' lenalidomide, interruzzjoni ta' tafasitamab u/jew l-ghoti ta' G-CSF (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Il-mijelosoppressjoni wasslet għall-interruzzjoni ta' tafasitamab f'41% u għat-twaqqif ta' tafasitamab f'1.2%.

Newtropaenja/newtropaenja bid-deni

L-inċidenza ta' newtropaenja kienet ta' 51%. L-inċidenza ta' newtropaenja ta' Grad 3 jew 4 kienet ta' 49% u ta' newtropaenja bid-deni ta' Grad 3 jew 4 kienet ta' 12%. It-tul medjan ta' kwalunkwe reazzjoni avversa ta' newtropaenja kien ta' 8 ijiem (medda ta' 1 – 222 jum); iż-żmien medjan għall-bidu sal-ewwel okkorrenza ta' newtropaenja kien ta' 49 jum (medda ta' 1 – 994 jum).

Tromboċitopenja

L-inċidenza ta' tromboċitopenja kienet ta' 31%. L-inċidenza ta' tromboċitopenja ta' Grad 3 jew 4 kienet ta' 17%. It-tul medjan ta' kwalunkwe reazzjoni avversa ta' tromboċitopenja kien ta' 11-il jum (medda ta' 1 – 470 jum); iż-żmien medjan għall-bidu sal-ewwel okkorrenza ta' tromboċitopenja kien ta' 71 jum (medda ta' 1 – 358 jum).

Anemija

L-inċidenza ta' anemija kienet ta' 36%. L-inċidenza ta' anemija ta' Grad 3 jew 4 kienet ta' 7%. It-tul medjan ta' kwalunkwe reazzjoni avversa ta' anemija kien ta' 15-il jum (medda ta' 1 – 535 jum); iż-żmien medjan għall-bidu sal-ewwel okkorrenza ta' anemija kien ta' 49 jum (medda ta' 1 – 1129 jum).

Meta l-pazjenti fl-istudju L-MIND inqalbu minn tafasitamab u lenalidomide fil-faži ta' terapija kombinata għal tafasitamab waħdu fil-faži ta' monoterapija estiża, l-inċidenzi ta' avvenimenti ematoloġiċi naqsu b'mill-inqas 20% għal newtropaenja, tromboċitopenja u anemija; ma għet irrapportata l-ebda inċidenza ta' newtropaenja bid-deni bil-monoterapija ta' tafasitamab (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Infezzjonijiet

Fl-istudju L-MIND, l-infezzjonijiet seħħew fi 73% tal-pazjenti. L-inċidenza ta' infezzjonijiet ta' Grad 3 jew 4 kienet ta' 28%. L-aktar infezzjonijiet ta' Grad 3 jew oghla rrapportati b'mod frekwenti kienu pulmonite (7%), infezzjonijiet fl-apparat respiratorju (4.9%), infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina (4.9%) u sepsis (4.9%). L-infezzjoni kienet fatali f'< 1% tal-pazjenti (pulmonite) fi żmien 30 jum mill-aħħar trattament.

Iż-żmien medjan għall-ewwel bidu ta' infezzjoni ta' Grad 3 jew 4 kien ta' 62.5 jum (4 – 1014 jum). It-tul medjan ta' kwalunkwe infezzjoni kien ta' 11-il jum (1 – 392 jum).

Ir-rakkomandazzjonijiet għall-immaniġġjar tal-infezzjonijiet huma pprovduti f'sezzjoni 4.4.

L-infezzjoni wasslet għall-interruzzjoni tad-doża ta' tafasitamab f'27% u għat-twaqqif ta' tafasitamab f'4.9%.

Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni

Fl-istudju L-MIND, reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni seħħew f'6% tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet kollha relatati mal-infuzjoni kienu ta' Grad 1 u fiequ fil-jum tal-okkorrenza. Tmenin fil-mija ta' dawn ir-reazzjonijiet seħħew matul iċ-ċiklu 1 jew 2. Is-sintomi kienu jinkludu sirdat, fwawar, dispnea u ipertensjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Immunogeniċità

F'245 pazjent ittrattati b'tafasitamab, ma gie osservat l-ebda antikorp anti-tafasitamab li deher mit-trattament jew issaħħaħ bit-trattament. Antikorpi anti-tafasitamab li kienu jeżistu minn qabel ġew identifikati fi 17/245 pazjent (6.9%) mingħajr l-ebda impatt fuq il-farmakokinetika, l-effikaċja jew is-sigurtà ta' tafasitamab.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Fost 81 pazjent ittrattati fl-istudju L-MIND, 56 (69%) pazjent kienu ta' età ta' > 65 sena. Il-pazjenti ta' età ta' > 65 sena kellhom inċidenza numerikament oghla ta' avvenimenti avversi serji li dehru mit-trattament (TEAEs) (55%) mill-pazjenti ta' ≤ 65 sena (44%).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Fil-każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu osservati bir-reqqa għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi u għandha tingħata kura ta' sostenn, kif xieraq.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, antikorpi monoclonali, Kodiċi ATC: L01FX12.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Tafasitamab huwa antikorp monoklonali msaħħah b'Fc li jimmira l-antigen CD19 espress fuq il-wiċċ tal-linfociti pre B u B maturi.

Meta jintrabat ma' CD19, tafasitamab jimmedja l-lizi taċ-ċelluli B permezz ta':

- l-involvement ta' ċelluli effetturi immuni bħal ċelluli killer naturali, ċelluli T $\gamma\delta$ u fagoċiti
- induzzjoni diretta tal-mewt taċ-ċelluli (apoptozi)

Il-modifika tal-Fc tirriżulta f' ċitotossità ċellulari mtejba dipendenti fuq l-antikorpi u f' fagoċitozi ċellulari dipendenti fuq l-antikorpi.

Effetti farmakodinamiċi

F'pazjenti b'DLBCL rikaduta jew refrattarja, tafasitamab wassal għal tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli B tad-demmm periferali. It-tnaqqis relattiv għall-għadd taċ-ċelluli B tal-linja bażi lahaq 97% wara tmint ijiem ta' trattament fl-istudju L-MIND. It-tnaqqis massimu taċ-ċelluli B f'madwar 100% (medjan) intlaħaq fi żmien 16-il ġimgħa ta' trattament.

Għalkemm it-tnaqqis taċ-ċelluli B fid-demmm periferali huwa effett farmakodinamiku li jista' jitkejjel, dan mhuwiex korrelatat direttament mat-tnaqqis taċ-ċelluli B f'organi solidi jew f' depożiti malinni.

Effikaċja klinika

Tafasitamab flimkien ma' lenalidomide segwit minn monoterapija ta' tafasitamab ġie studjat fl-istudju L-MIND, studju b'fergħa waħda multiċentriku open-label. Dan l-istudju sar f'pazjenti adulti b'DLBCL rikaduta jew refrattarja wara 1 sa 3 terapiji sistemiċi preċedenti tad-DLBCL, li fiż-żmien tal-prova ma kinux kandidati għal kimoterapija b'doża għolja segwita minn ASCT jew li kienu jirrifjutaw ASCT. Waħda mit-terapiji sistemiċi preċedenti kellha tinkludi terapija mmirata lejn is-CD20. L-istudju eskluda pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (bilirubina totali fis-seru ta' > 3 mg/dL) u pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (CrCl < 60 mL/min.), kif ukoll pazjenti bi storja jew evidenza ta' mard kardjovaskulari, tas-CNS u/jew mard sistemiku ieħor klinikament sinifikanti. Pazjenti bi storja magħrufa ta' DLBCL ta' ġenetika "hit doppja/trippla" ġew esklużi wkoll fid-dhul tal-istudju.

Għall-ewwel tliet ċikli, il-pazjenti rċewew 12 mg/kg tafasitamab permezz ta' infużjoni f'jum 1, 8, 15 u 22 ta' kull ċiklu ta' 28 jum, u doża ta' tagħbija f'jum 4 ta' ċiklu 1. Minn hemm 'il quddiem, tafasitamab inghata fil-jiem 1 u 15 ta' kull ċiklu sal-progressjoni tal-marda. Il-premedikazzjoni li kienet tinkludi antipiretiċi, imblokkaturi tar-riċetturi tal-istamina H1 u H2 u glukokortikosteroidi ngħatat minn 30 sa 120 minuta qabel l-ewwel tliet infużjonijiet ta' tafasitamab.

Il-pazjenti taw lilhom infushom 25 mg lenalidomide kuljum f'jiem 1 sa 21 ta' kull ċiklu ta' 28 jum, sa 12-il ċiklu.

Total ta' 81 pazjent ġew irregistrati fl-istudju L-MIND. L-età medjana kienet ta' 72 sena (medda ta' 41 sa 86 sena), 89% kienu bojod u 54% kienu rġiel. Minn 81 pazjent, 74 (91.4%) kellhom punteġġ tal-prestazzjoni ECOG ta' 0 jew 1 u 7 (8.6%) kellhom punteġġ ECOG ta' 2. In-numru medjan ta' terapiji preċedenti kien tnejn (medda: 1 sa 4), b'40 pazjent (49.4%) li rċewew terapija preċedenti waħda u 35 pazjent (43.2%) li rċewew 2 linji ta' trattament preċedenti. Hames pazjenti (6.2%) irċiew 3 linji ta' terapiji preċedenti u 1 (1.2%) irċieva 4 linji ta' trattament preċedenti. Il-pazjenti kollha kienu rċiewew terapija preċedenti li kien fiha anti-CD20. Tmien pazjenti kellhom dijanjożi ta' DLBCL mibdula minn linfoma ta' grad baxx. Hmistax-il pazjent (18.5%) kellhom marda refrattarja primarja, 36 (44.4%) kienu refrattarji għall-aħħar terapija preċedenti tagħhom, u 34 (42.0%) kienu refrattarji għal rituximab. Disa' pazjenti (11.1%) kienu rċiewew ASCT preċedenti. Ir-raġunijiet primarji għaliex il-pazjenti ma kinux kandidati għal ASCT kienu jinkludu l-età (45.7%), refrattarji għal kimoterapija ta' salvataġġ (23.5%), komorbiditajiet (13.6%) u rifjut ta' kimoterapija b'doża għolja/ASCT (16.0%).

Pazjent wiehed irċieva tafasitamab, iżda mhux lenalidomide. It-80 pazjent li jifdal irċewew mill-inqas doża waħda ta' tafasitamab u lenalidomide. Il-pazjenti kollha rregistrati fl-istudju L-MIND kellhom dijanjożi ta' DLBCL abbażi ta' patoloġija lokali. Madankollu, skont ir-rieżami tal-patoloġija ċentrali, 10 pazjenti ma setgħux jiġu kklassifikati bħala DLBCL.

It-tul medjan tal-esponiment għal trattament kien ta' 9.2 xhur (medda: 0.23, 54.67 xhur). Tnejn u tletin (39.5%) pazjent lestew 12-il ċiklu ta' tafasitamab. Tletin (37.0%) pazjent lestew 12-il ċiklu ta' lenalidomide.

Il-punt ta' tmiem tal-effikaċja primarja kien l-aħjar rata ta' rispons oġgettiv (ORR), defnita bħala l-proporzjon ta' risponenti b'rispons shiħ u parzjali, kif ivvalutat minn kumitat ta' rieżami indipendenti (IRC). Punti ta' tmiem oħra tal-effikaċja kienu jinkludu t-tul tar-rispons (DoR), sopravivenza mingħajr progressjoni tal-marda (PFS) u s-sopravivenza globali (OS). Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor f'Tabella 3.

Tabella 3: Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'limfoma taċ-ċelluli B kbar diffuża rikaduta jew refrattarja fl-istudju MOR208C203 (L-MIND)

Parametru tal-effikaċja	Tafasitamab + lenalidomide (N = 81 [ITT]*)	
	30-NOV-2019 <i>cut-off</i> (Analizi ta' 24 xahar)	30-OCT-2020 <i>cut-off</i> (Analizi ta' 35 xahar)
Punt ta' tmiem primarju		
L-aħjar rata ta' rispons oġġettiv (skont l-IRC)		
Rata ta' rispons globali, n (%) (95% CI)	46 (56.8) [45.3, 67.8]	46 (56.8) [45.3, 67.8]
Rata ta' rispons shiħ, n (%) (95% CI)	32 (39.5) [28.8, 51.0]	32 (39.5) [28.8, 51.0]
Rata ta' rispons parzjali, n (%) (95% CI)	14 (17.3) [9.8, 27.3]	14 (17.3) [9.8, 27.3]
Punti ta' tmiem sekondarji		
Tul totali tar-rispons (rispons shiħ + parzjali)^a		
Medjan, xhur (95% CI)	34.6 [26.1, NR]	43.9 [26.1, NR]

ITT=intenzjoni li tiġi ttrattata; NR=ma ntlahaqx

*Pazjent wiehed inghata biss tafasitamab

CI: Intervall ta' kunfidenza eżatt binomjali bl-użu tal-metodu Clopper Pearson

^a Stimi ta' Kaplan Meier

Is-sopravivenza globali (OS) kienet punt ta' tmiem sekondarju fl-istudju. Wara żmien medjan ta' segwitu ta' 42.7 xhur (95% CI: 38.0; 47.2), l-OS medjana kienet ta' 31.6 xhur (95% CI: 18.3; ma ntlahaqx).

Fost it-tmien pazjenti li kellhom DLBCL mibdula minn linfoma indolenti preċedenti, seba' pazjenti kellhom rispons oġġettiv (tliet pazjenti CR, erba' pazjenti PR) u pazjent wiehed kellu marda stabbli bhala l-aħjar rispons għat-ttrattament b'tafasitamab + lenalidomide.

Anzjani

Fis-sett ITT, 36 minn 81 pazjent kellhom ≤ 70 sena u 45 minn 81 pazjent kellhom > 70 sena. Ma giet osservata l-ebda differenza globali fl-effikaċja għall-pazjenti ta' ≤ 70 sena meta mqabbla ma' pazjenti ta' età ta' > 70 sena.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'MINJUVI f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-linfoma taċ-ċelluli B kbar diffuża (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjah skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tinghata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

L-assorbiment, id-distribuzzjoni, il-bijotrasformazzjoni u l-eliminazzjoni ġew iddokumentati abbazi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

Assorbiment

Fuq il-baži ta' analiżi ta' tafasitamab flimkien ma' lenalidomide, il-konċentrazzjonijiet minimi medji fis-seru ta' tafasitamab (\pm devjazzjoni standard) kienu ta' 179 (\pm 53) $\mu\text{g/mL}$ matul għoti ġol-vini kull ġimgħa (u doża addizzjonali f'jum 4 ta' ciklu 1) ta' 12 mg/kg. Matul l-għoti kull 14-il jum minn ciklu 4 'il quddiem, il-konċentrazzjonijiet minimi medji fis-seru kienu ta' 153 (\pm 68) $\mu\text{g/mL}$. Il-konċentrazzjonijiet massimi globali ta' tafasitamab fis-seru kienu ta' 483 (\pm 109) $\mu\text{g/mL}$.

Distribuzzjoni

Il-volum totali tad-distribuzzjoni għal tafasitamab kien ta' 9.3 L.

Bijottransformazzjoni

Il-passaġġ eżatt li minnu jiġi metabolizzat tafasitamab ma ġiex ikkaratterizzat. Bħala antikorp monoklonali tal-IgG umana, tafasitamab huwa mistenni li jiġi ddegradat f'peptidi u aċidi amminici żgħar permezz ta' passaġġi katabolici bl-istess mod bħall-IgG endoġena.

Eliminazzjoni

It-tneħħija ta' tafasitamab kienet ta' 0.41 L/jum u l-half-life tal-eliminazzjoni terminali kienet ta' 16.9 jiem. Wara osservazzjonijiet fit-tul, it-tneħħija ta' tafasitamab instabet li naqset maż-żmien għal 0.19 L/jum wara sentejn.

Popolazzjonijiet speċjali

L-età, il-piż tal-ġisem, is-sess, id-daqs tat-tumur, it-tip ta' marda, l-għadd ta' ċelluli B jew ta' linfoċiti assolut, l-antikorpi kontra l-medicina, il-livelli ta' lactate dehydrogenase u ta' albumina fis-seru ma kellhom l-ebda effett rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' tafasitamab. L-influenza tar-razza u tal-etnicità fuq il-farmakokinetika ta' tafasitamab mhijiex magħrufa.

Indeboliment tal-kliewi

L-effett tal-indeboliment tal-kliewi ma ġiex ittestjat formalment fi provi klinici ddedikati; madankollu, ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' tafasitamab għal indeboliment hafif sa moderat tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina (CrCL) ta' ≥ 30 u < 90 mL/min stmata mill-ekwazzjoni Cockcroft-Gault). L-effett ta' indeboliment sever tal-kliewi sa marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (CrCL < 30 mL/min) mhuwiex magħruf.

Indeboliment tal-fwied

L-effett tal-indeboliment tal-fwied ma ġiex ittestjat formalment fi provi klinici ddedikati; madankollu, ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' tafasitamab għal indeboliment hafif tal-fwied (bilirubina totali ta' \leq limitu ta' fuq tan-normal (ULN) u ta' aspartatamminotransferazi (AST) $>$ ULN, jew bilirubina totali minn 1 sa 1.5 darbiet l-ULN u kwalunkwe AST). L-effett ta' indeboliment moderat sa sever tal-fwied (bilirubina totali $>$ 1.5 darbiet l-ULN u kwalunkwe AST) mhuwiex magħruf.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif prekliniku ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Studji tossikoloġici b' dozi ripetuti

Tafasitamab wera li huwa speċifiku hafna għall-antiġen CD19 fuq iċ-ċelluli B. Studji dwar it-tossicità wara l-ghoti ġol-vini lil xadini cynomolgus ma wrew l-ebda effett ieħor għajr it-tnaqqis farmakoloġiku mistenni taċ-ċelluli B fid-demem periferali u fit-tessuti tal-limfojdi. Dawn il-bidliet reġġhu lura wara l-waqfien tat-trattament.

Mutaġeniċità/karċinoġeniċità

Peress li tafasitamab huwa antikorp monoklonali, ma sarux studji dwar il-ġenotossicità u l-karċinoġeniċità, peress li dawn it-testijiet mhumiex rilevanti għal din il-molekula fl-indikazzjoni proposta.

Tossicità riproduttiva

Ma sarux studji dwar it-tossicità riproduttiva u tal-iżvilupp kif ukoll studji speċifici biex jiġu evalwati l-effetti fuq il-fertilità b'tafasitamab. Madankollu, ma ġie osservat l-ebda effett avvers fuq l-organi riproduttivi fl-irġiel u fin-nisa u ma ġie osservat l-ebda effett fuq it-tul taċ-ċiklu menstrwali fin-nisa fl-istudju dwar it-tossicità minn dozi ripetuti ta' 13-il ġimgħa fix-xadini cynomolgus.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium citrate dihydrate
Citric acid monohydrate
Trehalose dihydrate
Polysorbate 20

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali ma għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija f' sezzjoni 6.6.

Ma għiet osservata l-ebda inkompatibbiltà ma' materjali standard tal-infużjoni.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

4 snin

Soluzzjoni rikostitwita (qabel id-dilwizzjoni)

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu intweriet sa 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C – 25 °C.

Mil-lat mikrobijoloġiku, sakemm il-metodu tar-rikostituzzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobika, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, il-ħinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħżin waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent. Tagħmlux fil-friża jew thawdu.

Soluzzjoni dilwita (għall-infużjoni)

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal massimu ta' 36 siegħa f'temperatura ta' 2 °C – 8 °C segwita minn sa 24 siegħa f'temperatura sa 25 °C.

Mil-lat mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni dilwita għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, il-ħinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħżin waqt l-użu qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 – 8 °C, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati. Tagħmlux fil-friża jew thawdu.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett tal-ħġieġ tat-tip I ċar b'tapp tal-gomma tal-butyl, sigill tal-aluminju u b'għatu flip-off tal-plastik li fih 200 mg tafasitamab. Daqs tal-pakkett ta' kunjett wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

MINJUVI jiġi pprovdut f'kunjetti sterili, mingħajr preservattivi li jintużaw darba.

MINJUVI għandu jiġi rikostitwit u dilwit qabel l-infużjoni ġol-vini.

Uża teknika aseptika xierqa għar-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni

- Iddetermina d-doża ta' tafasitamab abbażi tal-piż tal-pazjent billi timmultiplika 12 mg bil-piż tal-pazjent (kg). Imbagħad ikkalkula n-numru ta' kunjetti meħtieġa ta' tafasitamab (kull kunjett fiha 200 mg tafasitamab) (ara sezzjoni 4.2).
- Billi tuża siringa sterili, žid bil-mod 5.0 mL ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet f'kull kunjett ta' MINJUVI. Idderieġi l-fluss lejn il-ħitan ta' kull kunjett u mhux direttament fuq it-trab lijoofilizzat.
- Dawwar bil-mod il-kunjett(i) rikostitwit(i) biex tgħin fid-dissoluzzjoni tat-trab lijoofilizzat. Thawdux jew iddawwarx bis-saħħa. Tneħħix il-kontenut sakemm is-solidi kollha jkunu ġew maħlula kompletament. It-trab lijoofilizzat għandu jinhall fi żmien 5 minuti.
- Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tidher bħala soluzzjoni bla kulur għal kemxejn safra. Qabel ma tipproċedi, kun ċert li ma hemm l-ebda materja partikolata jew telf ta' kulur billi tispezzjona viżwalment. Jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra, tkun tiflet il-kulur jew ikun fiha frak viżibbli, armi l-kunjett(i).

Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni

- Għandha tintuża borża tal-infużjoni li jkun fiha 250 mL sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni.
- Ikkalkula l-volum totali meħtieġ tas-soluzzjoni rikostitwita ta' 40 mg/mL tafasitamab. Iġbed volum ugwali għal dan mill-borża tal-infużjoni u armi l-volum miġbud.
- Iġbed il-volum totali kkalkolat (mL) tas-soluzzjoni rikostitwita ta' tafasitamab mill-kunjett(i) u bil-mod žid mal-borża tal-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) Armi kwalunkwe porzjon mhux użat ta' tafasitamab li jifdal fil-kunjett.
- Il-koncentrazzjoni finali tas-soluzzjoni dilwita għandha tkun bejn 2 mg/mL u 8 mg/mL ta' tafasitamab.
- Ħallat bil-mod il-borża għal ġol-vini billi taqleb il-borża bil-mod. Thawwadx.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
In-Netherlands

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1570/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Awwissu 2021
Data tal-aħħar tiġdid: 24 ta' Lulju 2023

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECĪFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALI-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

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

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
In-Netherlands

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma stabbiliti fl-Artikolu 9 tar-Regolament (KE) Nru 507/2006 u, għaldaqstant, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta PSURs kull 6 xhur.

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14a tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li gejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex tiġi kkonfermata l-effikaċja u s-sigurtà ta' Tafasitamab flimkien ma' lenalidomide fil-limfoma taċ-ċelluli B kbar diffuża f'pazjenti li mhumiex eliġibbli għal ASCT, l-MAH għandha twettaq l-istudju b'fergħa waħda ta' tafasitamab flimkien ma' lenalidomide fl-indikazzjoni approvata skont il-protokoll maqbul, u jissottometti r-riżultati tiegħu.	Diċembru 2026
Sabiex jiġi kkonfermat mill-ġdid il-profil tas-sigurtà ta' tafasitamab flimkien ma' lenalidomide, l-applikant għandu jissottometti r-riżultati ta' prova ta' fażi 3, multiċentrika, randomizzata, double-blind, ikkontrollata bil-plaċebo li tqabbel tafasitamab u lenalidomide flimkien ma' R-CHOP kontra R-CHOP f'pazjenti li ma ġewx ittrattati qabel, ta' riskju intermedju għoli u ta' riskju għoli b'limfoma taċ-ċelluli B kbar diffuża (DLBCL) li tkun għadha kemm ġiet dijanjostikata.	Diċembru 2025
Sabiex tiġi kkonfermata s-sigurtà fit-tul ta' tafasitamab, l-applikant għandu jissottometti r-riżultati ta' studju ta' fażi 2/3, randomizzat u multiċentriku ta' tafasitamab flimkien ma' bendamustine kontra rituximab flimkien ma' bendamustine f'pazjenti b'limfoma taċ-ċelluli B kbar diffuża rikaduta jew refrattarja (R-R DLBCL) li mhumiex eliġibbli għal kimoterapija b'doża għolja (HDC) u trapijant taċ-ċelluli staminali awtologu (ASCT)	Marzu 2025

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

MINJUVI 200 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni tafasitamab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunjett wiehed ta' trab fih 200 mg ta' tafasitamab.
Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' soluzzjoni fih 40 mg ta' tafasitamab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sodium citrate dihydrate, citric acid monohydrate, trehalose dihydrate u polysorbate 20.
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigg.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1570/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

MINJUVI 200 mg trab għal konċentrat
tafasitamab
Użu IV wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall- utent

MINJUVI 200 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni tafasitamab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu MINJUVI u għalxiex tintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża MINJUVI
3. Kif għandek tuża MINJUVI
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahžen MINJUVI
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu MINJUVI u għalxiex tintuża

X'inhu MINJUVI

MINJUVI fih is-sustanza attiva tafasitamab. Din hija tip ta' proteina msejha antikorp monoklonali imfassal biex joqtol iċ-ċelluli tal-kanċer. Din il-proteina taġixxi billi tehel ma' mira speċifika fuq il-wiċċ ta' tip ta' ċellula bajda tad-demem imsejha ċelluli B jew linfociti B. Meta tafasitamab jehel mal-wiċċ ta' dawn iċ-ċelluli, iċ-ċelluli jmutu.

Għal xiex jintuża MINJUVI

MINJUVI jintuża biex jittratta adulti b'kanċer taċ-ċelluli B imsejha linfoma taċ-ċelluli B kbar diffuza. Dan jintuża meta l-kanċer ikun reġa' lura wara, jew ma jkunx irrisponda għal, trattament preċedenti, jekk minflok il-pazjenti ma jkunux jistgħu jiġu ttrattati bi trapjant ta' ċelluli staminali.

X'mediċini oħra jingħata magħhom MINJUVI

MINJUVI jintuża ma' mediċina oħra kontra l-kanċer lenalidomide fil-bidu tat-trattament, li warajha t-trattament b' MINJUVI jitkompla wahdu.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża MINJUVI

Tużax MINJUVI

- jekk inti allergiku għal tafasitamab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6.)

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tuża MINJUVI jekk għandek infezzjoni jew storja ta' infezzjonijiet rikorrenti.

Tista' tinnota dan li ġej matul it-trattament b'MINJUVI:

- **Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni**

Reazzjonijiet relatati mal-infużjonijistgħu jseħħu l-aktar b'mod frekwenti matul l-ewwel infużjoni. It-tabib tiegħek se jimmonitorja għal reazzjonijiet relatati mal-infużjonimatul l-infużjoni tiegħek ta' MINJUVI. Informa lit-tabib tiegħek immedjatement jekk ikollok reazzjonijiet bħal deni, sirdat, fwawar, raxx jew diffikultajiet biex tiehu n-nifs fi żmien 24 siegħa mill-infużjoni.

It-tabib tiegħek se jagħtik trattament qabel kull infużjoni biex inaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni. Jekk ma jkollokx reazzjonijiet, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li m'għandekx bżonn dawn il-mediċini ma' infużjonijiet aktar tard.

- **Tnaqqis fin-numri ta' ċelluli tad-demem**

It-trattament b'MINJUVI jista' jnaqqas b'mod sever in-numru ta' xi tipi ta' ċelluli tad-demem fil-ġisem tiegħek, bħal ċelluli bojod tad-demem imsejha newtrofili, pjastrini u ċelluli homor tad-demem. Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk għandek deni ta' 38 °C jew aktar, jew kwalunkwe sinjal ta' tbengil jew fsada, peress li dawn jistgħu jkunu sinjali ta' tnaqqis bħal dan. It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-għadd ta' ċelluli tad-demem tiegħek matul it-trattament u qabel ma jibda kull ciklu ta' trattament.

- **Infezzjonijiet**

Infezzjonijiet serji, inkluż infezzjonijiet li jistgħu jikkawżaw mewt, jistgħu jseħħu waqt u wara t-trattament b'MINJUVI. Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota sinjali ta' infezzjoni, bħal deni ta' 38 °C jew aktar, sirdat, sogħla jew uġiġ meta tgħaddi l-awrina.

- **Lewkoenċefalopatija Multifokali Progressiva (PML)**

PML hija infezzjoni fil-moħħ rari hafna u ta' periklu għall-ħajja. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk għandek sintomi bħal telf ta' memorja, problemi biex titkellem, diffikultà biex timxi, jew problemi fil-vista tiegħek jew nuqqas ta' sensazzjoni jew dgħufija fil-wiċċ, fl-idejn jew fir-riġlejn.

Jekk kellek xi sintomi bħal dawn qabel jew waqt it-trattament b'MINJUVI, jew tinnota xi tibdil, għid lit-tabib tiegħek minnufih għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' PML.

- **Sindrome ta' liži tat-tumur**

Xi persuni jistgħu jiżviluppaw livelli għoljin b'mod mhux tas-soltu ta' xi sustanzi (bħall-potassju u l-aċidu uriku) fid-demem ikkawżati mit-tkissir mgħaġġel taċ-ċelluli tal-kanċer matul it-trattament. Dan jissejjaħ sindrome ta' liži tat-tumur. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek sintomi bħal dardir, rimettar, nuqqas ta' aptit jew gheja, awrina skura, tnaqqis fl-awrina jew uġiġ fil-ġenb jew fid-dahar, bughawwiġ fil-muskoli, tmemnim, jew palpitazzjonijiet tal-qalb. It-tabib tiegħek jista' jagħtik trattament qabel kull infużjoni biex inaqqas ir-riskju tas-sindrome ta' liži tat-tumur u jwettaq testijiet tad-demem biex jiċċekkjak għas-sindrome ta' liži tat-tumur.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tinnota xi waħda minn dawn il-problemi.

Tfal u adolexxenti

MINJUVI mhux rakkomandat fit-tfal u fl-adolexxenti taħt it-18-il sena, peress li ma hemm l-ebda informazzjoni dwar l-użu f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u MINJUVI

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra.

L-użu ta' vaċċini hajjin waqt it-trattament b'tafasitamab mhux irrakkomandat.

Tqala u treddiġ

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

- **Kontraċezzjoni**

L-użu ta' kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'MINJUVI u għal mill-inqas 3 xhur wara t-tmiem tat-trattament huwa rakkomandat għal nisa li jistgħu jorġu tqal.

- **Tqala**

Tużax MINJUVI waqt it-tqala u jekk tista' toħroġ tqila u m'intix tuża kontraċezzjoni. It-tqala għandha tiġi eskluża qabel it-trattament. Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk toħroġ tqila jew taħseb li tista' tkun tqila waqt it-trattament b'MINJUVI.

MINJUVI jingħata ma' lenalidomide sa 12-il ċiklu. **Lenalidomide jista' jagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf u m'għandux jintuża waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu johorġu tqal**, sakemm il-kundizzjonijiet kollha tal-programm ta' prevenzjoni tat-tqala ta' lenalidomide ma jkunux issodisfati. It-tabib tiegħek se jagħtik aktar informazzjoni u rakkomandazzjonijiet.

- **Treddigh**

Treddax waqt it-trattament b'MINJUVI sa mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża. Mhuwiex maghruf jekk tafasitamab jgħaddix fil-ħalib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

MINJUVI m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, ġiet irrappurtata għeja f'pazjenti li kienu qed jieħdu tafasitamab u din għandha titqies meta ssuq jew thaddem magni.

MINJUVI fih sodium

Din il-medicina fiha 37.0 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir / li jintuża mal-ikel) f'kull doża ta' 5 kunjetti (id-doża ta' pazjent li jiżen 83 kg). Dan huwa ekwivalenti għal 1.85% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

3. Kif għandek tuża MINJUVI

Tabib li jkollu esperjenza fit-trattament tal-kanċer se jissorvelja t-trattament tiegħek. MINJUVI se jingħata f'wahda mill-vini tiegħek permezz ta' infużjoni (dripp). Waqt u wara l-infużjoni, inti se tiġi ċċekkjat regolarment għal effetti sekondarji relatati mal-infużjoni.

MINJUVI se jingħatalek f'ċikli ta' 28 jum. Id-doża li tingħata hija bbażata fuq il-piż tiegħek u se tinħadem mit-tabib tiegħek.

Id-doża rakkomandata hija ta' 12 mg tafasitamab għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem. Din tingħata bħala infużjoni ġo vina skont l-iskeda li ġejja:

- Ċiklu 1: infużjoni f'jum 1, 4, 8, 15 u 22 taċ-ċiklu
- Ċikli 2 u 3: infużjoni f'jum 1, 8, 15 u 22 ta' kull ċiklu
- Ċiklu 4 u wara: infużjoni f'jum 1 u 15 ta' kull ċiklu

Barra minn hekk, it-tabib tiegħek se jagħtik riċetta biex tieħu l-kapsuli ta' lenalidomide sa tnax-il ċiklu. Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' lenalidomide hija ta' 25 mg kuljum f'jiem 1 sa 21 ta' kull ċiklu.

It-tabib jaġġusta d-doża tal-bidu u d-dożaġġ sussegwenti jekk ikun meħtieġ.

Wara massimu ta' tnax-il ċiklu ta' terapija kombinata, it-trattament b'lenalidomide titwaqqaf. Iċ-ċikli ta' trattament b'MINJUVI wahdu mbagħad jitkomplew sakemm il-marda tmur għall-aġar jew sakemm inti tiżviluppa effetti sekondarji inaċċettabbli.

Jekk tkun ingħatajt MINJUVI aktar milli suppost

Minħabba li l-medicina tingħata fi sptar taħt is-supervizjoni tat-tabib, dan mhuwiex probabbli. Għid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li stajt ingħatajt wisq MINJUVI.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekundarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-infermier tieghek immedjatament jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekundarji serji li gejjin – jista' jkollok bzonn trattament mediku urgenti. Dawn jistghu jkunu sintomi godda jew bidla fis-sintomi attwali tieghek.

- infezzjonijiet serji, sintomi possibbli: deni, sirdat, ugigh fil-grizmejn, soghla, qtugh ta' nifs, dardir, rimettar, dijarea. Dawn jistghu jkunu partikolarment sinifikanti jekk tkun gejt infurmat li ghandek livell baxx ta' cellulati bojod tad-demmm imsejha newtrofili.
- pulmonite (infezzjoni fil-pulmun)
- sepsis (infezzjoni fic-cirkolazzjoni tad-demmm)

Effetti sekundarji ohra

Ghid lit-tabib jew lill-infermier tieghek jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekundarji li gejjin:

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- tnaqqis fin-numru ta' cellulati tad-demmm
 - cellulati bojod tad-demmm, speċjalment tip imsejjah newtrofili; sintomi possibbli: deni ta' 38 °C jew aktar, jew kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni
 - pjastrini; sintomi possibbli: tbengil jew fsada mhux tas-soltu minghajr jew meta jkollok korriment zghir biss
 - cellulati homor tad-demmm; sintomi possibbli: gilda jew xufftejn pallidi, gheja, qtugh ta' nifs
- infezzjonijiet batterici, virali jew fungali, bhal infezzjonijiet fl-apparat respiratorju, bronkite, inflammatorju fil-pulmun, infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina
- raxx
- livell baxx ta' potassju fid-demmm fit-testijiet
- bugħawwig fil-muskoli
- ugigh fid-dahar
- nefha tad-dirghajn u/jew tar-riglejn minhabba akkumulazzjoni ta' fluwidu
- dgħufija, gheja, sensazzjoni li ma tiflahx b' mod generali
- deni
- dijarea
- stitikezza
- ugigh addominali
- dardir
- rimettar
- soghla
- qtugh ta' nifs
- tnaqqis fl-aptit

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- aggravar tad-diffikultajiet biex tiehu n-nifs ikkawzati minn passaggi tal-arja tal-pulmun dojoq imsejha marda pulmonari ostruttiva kronika (COPD)
- ugigh ta' ras
- sensazzjoni anormali tal-gilda, bhal tingiz, qris, tmemnim
- hakk
- hmura tal-gilda
- reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni
Dawn ir-reazzjonijiet jistghu jseħhu waqt l-infuzjoni ta' MINJUVI jew fi zmien 24 siegha wara l-infuzjoni. Is-sintomi possibbli huma deni, sirdat, fwawar jew diffikultajiet biex tiehu n-nifs.
- sens tat-toghma mibdul
- telf tax-xagħar

- ħruġ anormali ta' għaraq
- uġiġh fid-dirgħajn u fir-riglejn
- uġiġh fil-muskoli u fil-ġogi
- tnaqqis fil-piż
- kongestjoni fl-immieħer
- infjammazzjoni tal-membrani li jiksu l-organi bħall-ħalq
- nuqqas ta' ċerti ċelluli bojod tad-demmm imsejħa linfoċiti fit-testijiet tad-demmm
- problema bis-sistema immuni msejħa ipogammaglobulinemija
- fit-testijiet tad-demmm, livell baxx fid-demmm ta'
 - kalċju
 - manjeżju
- fit-testijiet tad-demmm, zieda fil-livell fid-demmm ta'
 - proteina reattiva għal C, li tista' tkun ir-riżultat ta' infjammazzjoni jew infezzjoni
 - kreatinina, prodott tat-tkissir mit-tessut tal-muskoli
 - enzimi tal-fwied: gamma-glutamyltransferase, transaminases
 - bilirubina, sustanza tat-tkissir safra tal-pigment tad-demmm
- kanċer tal-ġilda msejħaħ karċinoma taċ-ċellula bażali

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen MINJUVI

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kunjett u l-kartuna wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigg (2 °C – 8 °C).

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih MINJUVI

- Is-sustanza attiva hi tafasitamab. Kunjett wieħed fih 200 mg ta' tafasitamab. Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' soluzzjoni fih 40 mg ta' tafasitamab.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma sodium citrate dihydrate, citric acid monohydrate, trehalose dihydrate, polysorbate 20 (ara sezzjoni 2 "MINJUVI fih sodium").

Kif jidher MINJUVI u l-kontenut tal-pakkett

MINJUVI huwa trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Dan huwa trab lijoofilizzat abjad għal kemxejn jagħti fl-isfar f'kunjett tal-ħġieġ ċar b'tapp tal-gomma, sigill tal-lauminju u b'għatu flip-off tal-plastik.

Kull kartuna fiha kunjett 1.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

In-Netherlands

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'XX/SSSS.

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-għdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professionisti tal-kura tas-saħħa biss:

MINJUVI huwa pprovdut f'kunjetti sterili, mingħajr preservattivi li jintużaw darba.

MINJUVI għandu jiġi rrikostitwit u dilwit qabel l-infużjoni ġol-vini.

Uża teknika aseptica xierqa għar-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni

- Iddetermina d-doża ta' tafasitamab abbażi tal-piż tal-pazjent billi timmultiplika 12 mg bil-piż tal-pazjent (kg). Imbagħad ikkalkula n-numru ta' kunjetti ta' tafasitamab meħtieġa (kull kunjett fi 200 mg tafasitamab).
- Billi tuża siringa sterili, žid bil-mod 5.0 mL ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet f'kull kunjett ta' MINJUVI. Idderieġi l-fluss lejn il-ħitan ta' kull kunjett u mhux direttament fuq it-trab lijoofilizzat.
- Dawwar bil-mod il-kunjett(i) rikostitwit(i) biex tgħin fid-dissoluzzjoni tat-trab lijoofilizzat. Thawdux jew iddawwarx bis-saħħa. Tneħħix il-kontenut sakemm is-solidi kollha jkunu ġew maħlula kompletament. It-trab lijoofilizzat għandu jinhall fi żmien 5 minuti.
- Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tidher bħala soluzzjoni bla kulur għal kemxejn safra. Qabel ma tipproċedi, kun ċert li ma hemm l-ebda materja partikolata jew telf ta' kulur billi tispezzjona viżwalment. Jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra, tkun tiflet il-kulur jew ikun fiha frak viżibbli, armi l-kunjett(i).

Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni

- Għandha tintuża borża tal-infużjoni li jkun fiha 250 mL sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni
- Ikkalkula l-volum totali meħtieġ tas-soluzzjoni rikostitwita ta' 40 mg/mL tafasitamab. Iġbed volum ugwali għal dan mill-borża tal-infużjoni u armi l-volum miġbud.
- Iġbed il-volum totali kkalkolat (mL) tas-soluzzjoni rikostitwita ta' tafasitamab mill-kunjett(i) u bil-mod žid mal-borża tal-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) Armi kwalunkwe porzjon mhux użat ta' tafasitamab li jifdal fil-kunjett.
- Il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni dilwita għandha tkun bejn 2 mg/mL sa 8 mg/mL ta' tafasitamab.
- Ħallat bil-mod il-borża għal ġol-vini billi taqleb il-borża bil-mod. Thawwadx.

Metodu ta' kif għandu jingħata

- Għall-ewwel infużjoni taċ-ċiklu 1, ir-rata ta' infużjoni ġol-vini għandha tkun ta' 70 mL/h għall-ewwel 30 minuta. Wara, žid ir-rata biex tlesti l-ewwel infużjoni f'perjodu ta' 2.5 sigħat.
- L-infużjonijiet sussegwenti kollha għandhom jingħataw f'perjodu ta' 1.5 sigħat sa sagħtejn.
- Tagħtix flimkien mediċini oħra permezz tal-istess linja tal-infużjoni.
- Tagħtix MINJUVI bħala injezzjoni push jew bolus ġol-vini.

Soluzzjoni rikostitwita (qabel id-dilwizzjoni)

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu intweriet sa 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C – 25 °C.

Mil-lat mikrobijoloġiku, sakemm il-metodu tar-rikostituzzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobika, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, il-ħinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħżin waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

Soluzzjoni dilwita (għall-infużjoni)

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal massimu ta' 36 siegħa f'temperatura ta' 2 °C – 8 °C segwita minn sa 24 siegħa f'temperatura sa 25 °C.

Mil-lat mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni dilwita għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, il-ħinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħżin waqt l-użu qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunx itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 sa 8 °C, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet asettici kkontrollati u vvalidati.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.