

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

MINJUVI 200 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas med pulver indeholder 200 mg tafasitamab.

Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 40 mg tafasitamab.

Tafasitamab er et humaniseret CD19-specifikt monoklonalt antistof af immunglobulin G (IgG) underklassen, som produceres i pattedyrceller (kinesiske hamsterovarier) med rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas med MINJUVI indeholder 7,4 mg natrium. Alle hjælpestoffer er anført under pkt 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).
Hvidt til let gulligt frysetørret pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

MINJUVI er indiceret i kombination med lenalidomid efterfulgt af MINJUVI monoterapi til behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL), som ikke er egnede til autolog stamcelletransplantation (ASCT).

4.2 Dosering og administration

MINJUVI skal administreres af sundhedspersonale med erfaring i behandling af kræftpatienter.

Anbefalet præmedicin

Præmedicin til reduktion af risikoen for infusionsrelaterede reaktioner skal administreres 30 minutter til 2 timer før infusion med tafasitamab. For patienter, der ikke oplever infusionsrelaterede reaktioner under de første 3 infusioner, er præmedicin valgfri ved efterfølgende infusioner.

Præmedicinen kan omfatte antipyretika (f.eks. paracetamol), histamin H1-receptorblokkere (f.eks. diphenhydramin), histamin H2-receptorblokkere (f.eks. cimetidin) eller glukokortikosteroider (f.eks. methylprednisolon).

Behandling af infusionsrelaterede reaktioner

Hvis der forekommer en infusionsrelateret reaktion (grad 2 og højere), skal infusionen afbrydes. Endvidere skal der indledes passende medicinsk behandling af symptomer. Når tegn og symptomer er opklaret eller reduceret til grad 1, kan infusionen med MINJUVI genoptages ved en reduceret infusionshastighed (se tabel 1).

Hvis en patient har oplevet en grad 1 til 3 infusionsrelateret reaktion, skal der administreres præmedicin før efterfølgende infusioner med tafasitamab.

Dosering

Den anbefalede dosis af MINJUVI er 12 mg pr. kg kropsvægt administreret som en intravenøs infusion i henhold til følgende tidsplan:

- Cyklus 1: infusion på dag 1, 4, 8, 15 og 22 i cyklussen.
- Cyklus 2 og 3: infusion på dag 1, 8, 15 og 22 i hver cyklus.
- Cyklus 4 indtil sygdomsprogression: infusion på dag 1 og 15 i hver cyklus.

Hver cyklus har 28 dage.

Endvidere skal patienterne selv administrere lenalidomidkapsler ved den anbefalede startdosis på 25 mg dagligt på dag 1 til 21 i hver cyklus. Startdosis og efterfølgende dosering kan justeres i henhold til produktresuméet (Summary of Product Characteristics, SmPC) for lenalidomid. MINJUVI plus lenalidomid i kombination gives i op til tolv cyklusser.

Behandling med lenalidomid bør stoppes efter maksimalt tolv cyklusser med kombinationsbehandling. Patienterne skal fortsætte med at modtage infusioner med MINJUVI som enkeltstof på dag 1 og 15 i hver 28-dages cyklus, indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Dosisændringer

Tabel 1 indeholder dosisændringer i tilfælde af bivirkninger. For dosisændringer vedrørende lenalidomid henvises også til produktresuméet for lenalidomid.

Tabel 1: Dosisændringer i tilfælde af bivirkninger

Bivirkning	Sværhedsgrad	Dosisændring
Infusionsrelaterede reaktioner	Grad 2 (moderat)	<ul style="list-style-type: none">• Afbryd straks infusionen med MINJUVI, og håndter tegn og symptomer.• Når tegn og symptomer er forsvundet eller reduceret til grad 1, skal infusionen med MINJUVI genoptages ved højst 50 % af den hastighed, som reaktionen forekom med. Hvis patienten ikke oplever yderligere reaktion inden for 1 time, og vitale funktioner er stabile, kan infusionshastigheden øges hvert 30. minut, alt efter hvor hurtigt reaktionen forekom.

Bivirkning	Sværhedsgrad	Dosisændring
	Grad 3 (alvorlig)	<ul style="list-style-type: none"> Afbryd straks infusionen med MINJUVI, og håndter tegn og symptomer. Når tegn og symptomer er forsvundet eller reduceret til grad 1, skal infusionen med MINJUVI genoptages ved højst 25 % af den hastighed, som reaktionen forekom med. Hvis patienten ikke oplever yderligere reaktion inden for 1 time, og de vitale funktioner er stabile, kan infusionshastigheden øges hvert 30. minut, alt efter hvordan den tolereres til maksimalt 50 % af den hastighed, som reaktionen forekom med. Hvis reaktionen vender tilbage efter gentagen provokation, skal infusionen straks stoppes.
	Grad 4 (livstruende)	<ul style="list-style-type: none"> Stop straks infusionen og seponér MINJUVI permanent.
Myelosuppression	Trombocytal på mindre end 50.000/ μ l	<ul style="list-style-type: none"> Tilbagehold MINJUVI og lenalidomid, og overvåg hele blodtællingen ugentligt, indtil trombocytallet er 50.000/μl eller højere. Genoptag MINJUVI ved samme dosis og lenalidomid ved en reduceret dosis, hvis trombocytterne vender tilbage til \geq 50.000/μl. Der henvises til produktresuméet for lenalidomid vedrørende dosisændringer.
	Neutrofilital på mindre end 1.000/ μ l i mindst 7 dage eller Neutrofilital på mindre end 1.000/ μ l med en stigning i kropstemperatur til 38 °C eller højere eller Neutrofilital på mindre end 500/ μ l	<ul style="list-style-type: none"> Tilbagehold MINJUVI og lenalidomid og overvåg den komplette blodtælling ugentligt, indtil neutrofilitallet er 1.000/μl eller højere. Genoptag MINJUVI med samme dosis og lenalidomid ved en reduceret dosis, hvis neutrofilerne vender tilbage til \geq 1000/μl. Der henvises til produktresuméet for lenalidomid vedrørende dosisændringer.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af MINJUVI hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

Ældre

Der er ikke behov for dosisjustering for ældre patienter (\geq 65 år).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke behov for dosisjustering for patienter med mild eller moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Der foreligger ingen data for doseringsanbefalinger hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke behov for dosisjustering for patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Der foreligger ingen data for doseringsanbefalinger hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion.

Administration

MINJUVI er til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.

- Ved første infusion i cyklus 1 skal den intravenøse infusionshastighed være 70 ml/t i de første 30 minutter. Derefter skal hastigheden øges for at gennemføre første infusion inden for en periode på 2,5 time.
- Alle efterfølgende infusioner skal administreres inden for en periode på 1,5 til 2 timer.
- I tilfælde af bivirkninger skal de anbefalede dosismodifikationer i tabel 1 overvejes.
- MINJUVI må ikke administreres samtidig med andre lægemidler gennem samme infusionsslange.
- MINJUVI må ikke administreres som en intravenøs push- eller bolus-injektion.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, henvises til pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Infusionsrelaterede reaktioner

Infusionsrelaterede reaktioner kan forekomme og er blevet rapporteret hyppigere under den første infusion (se pkt. 4.8). Patienter skal overvåges nøje under hele infusionen. Patienter skal rådes til at kontakte deres sundhedspersoner, hvis de oplever tegn og symptomer på infusionsrelaterede reaktioner, herunder feber, kulderystelser, udslæt eller vejrtrækningsproblemer inden for 24 timer efter infusion. Der skal administreres præmedicin til patienter, inden infusionen af tafasitamab påbegyndes. Baseret på sværhedsgraden af den infusionsrelaterede reaktion skal infusionen med tafasitamab afbrydes eller seponeres, og passende medicinsk behandling iværksættes (se pkt. 4.2).

Myelosuppression

Behandling med tafasitamab kan forårsage alvorlig og/eller svær myelosuppression, herunder neutropeni, trombocytopeni og anæmi (se pkt. 4.8). Komplette blodtællinger skal overvåges under hele behandlingen og inden administration af hver behandlingscyklus. Baseret på sværhedsgraden af bivirkningen skal infusion af tafasitamab tilbageholdes (se tabel 1). Der henvises til produktresuméet for lenalidomid vedrørende dosisændringer.

Neutropeni

Der er rapporteret neutropeni, herunder febril neutropeni, under behandling med tafasitamab. Administration af granulocyt-kolonistimulerende faktorer (G-CSF) bør overvejes, især hos patienter med grad 3 eller 4 neutropeni. Alle symptomer eller tegn på udvikling af infektion bør forudses, evalueres og behandles.

Trombocytopeni

Der er rapporteret trombocytopeni under behandling med tafasitamab. Tilbageholdelse af samtidige lægemidler, der kan øge blødningsrisikoen (f.eks. trombocythæmmere, antikoagulanter), bør overvejes. Patienter skal rådes til straks at rapportere tegn eller symptomer på blå mærker eller blødning.

Infektioner

Der forekom dødelige og alvorlige infektioner, herunder opportunistiske infektioner, hos patienter under behandling med tafasitamab. Tafasitamab bør kun administreres til patienter med en aktiv infektion, hvis infektionen behandles korrekt og er godt kontrolleret. Patienter med en anamnese med tilbagevendende eller kroniske infektioner kan have øget risiko for infektion og bør overvåges efter behov.

Patienter skal rådes til at kontakte deres sundhedspersoner, hvis de får feber eller udvikler andre tegn på potentiel infektion, såsom kulderystelser, hoste eller smerter ved vandladning.

Tumorlysesyndrom

Patienter med stor tumorbyrde og hurtigt proliferativ tumor kan have øget risiko for tumorlysesyndrom. Der er oplevet tumorlysesyndrom hos patienter med DLBCL under behandling med tafasitamab. Der skal tages passende foranstaltninger/profylakse i overensstemmelse med lokale retningslinjer før behandling med tafasitamab. Patienter bør overvåges nøje for tumorlysesyndrom under behandling med tafasitamab.

Immunisering

Sikkerheden ved immunisering med levende vacciner efter behandling med tafasitamab er ikke undersøgt, og vaccination med levende vacciner anbefales ikke samtidig med behandling med tafasitamab.

Hjælpstof

Dette lægemiddel indeholder 37,0 mg natrium pr. 5 hætteglas (dosis for en patient, der vejer 83 kg). Dette svarer til 1,85 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Behandling med tafasitamab i kombination med lenalidomid bør ikke påbegyndes hos kvindelige patienter, medmindre graviditet er blevet udelukket. Der henvises også til produktresuméet for lenalidomid.

Kvinder i den fertile alder/kontraktion hos kvinder

Kvinder i den fertile alder skal rådes til at anvende effektiv kontraktion under behandlingen med tafasitamab og i mindst 3 måneder efter afsluttet behandling.

Graviditet

Der er ikke udført reproduktions- og udviklingstoksicitetsforsøg med tafasitamab.

Der er ingen data fra anvendelse af tafasitamab hos gravide kvinder. Man ved imidlertid, at IgG krydser placenta, og tafasitamab kan forårsage føtal B-celleudtømmning baseret på de farmakologiske egenskaber (se pkt. 5.1). I tilfælde af eksponering under graviditet skal nyfødte overvåges for B-celle-depletering, og vaccinationer med levende virusvacciner bør udskydes, indtil spædbarnets B-celletal er normaliseret (se pkt. 4.4).

Tafasitamab bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraktion.

Lenalidomid kan forårsage embryo-føtal skade og er kontraindiceret til brug under graviditet og til kvinder i den fertile alder, medmindre alle betingelserne i programmet til graviditetsforebyggelse ved lenalidomid er opfyldt.

Amning

Det er ukendt, om tafasitamab udskilles i human mælk. Det vides dog, at maternel IgG udskilles i human mælk. Der er ingen data om anvendelse af tafasitamab til ammende kvinder og en risiko for ammende børn kan ikke udelukkes. Kvinder bør frarådes at amme under og i mindst 3 måneder efter sidste dosis tafasitamab.

Fertilitet

Der er ikke udført specifikke forsøg for at evaluere tafasitamabs potentielle virkninger på fertilitet. Der blev ikke observeret bivirkninger på reproduktionsorganer hos hanner og hunner i et toksicitetsforsøg med gentagen dosering hos dyr (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

MINJUVI påvirker ikke eller har kun i ubetydelig grad indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er imidlertid rapporteret om træthed hos patienter, der tager tafasitamab, og dette bør tages i betragtning med hensyn til evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger er: infektioner (73 %), neutropeni (51 %), asteni (38 %), anæmi (36 %), diarré (36 %), trombocytopeni (31 %), hoste (26 %), perifert ødem (24 %), pyreksi (24 %), nedsat appetit (22 %).

De mest almindelige alvorlige bivirkninger var infektion (26 %), herunder lungebetændelse (7 %) og febril neutropeni (6 %).

Permanent seponering af tafasitamab på grund af en bivirkning forekom hos 15 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, der førte til permanent seponering af tafasitamab var infektioner og parasitære sygdomme (5 %), nervesystemet (2,5 %) og luftveje, thorax og mediastinum (2,5 %).

Hyppigheden af dosisændring eller afbrydelse på grund af bivirkninger var 65 %. De mest almindelige bivirkninger, der førte til afbrydelse af tafasitamab-behandlingen, var sygdomme i blod- og lymfesystemet (41 %).

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne er anført i henhold til MedDRA-konventionen, systemorganklasse og hyppighed.

Hyppigheden af bivirkninger er baseret på det pivotale fase 2-forsøg MOR208C203 (L-MIND) med 81 patienter. Patienterne blev eksponeret for tafasitamab i gennemsnitligt 7,7 måneder.

Hyppigheden af bivirkninger fra kliniske forsøg er baseret på hyppigheden af bivirkninger af alle årsager, hvor en del af årsagerne til en bivirkning kan have andre årsager end lægemidlet, såsom sygdommen, andre lægemidler eller ikke-relaterede årsager.

Hyppigheder defineres som: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppering vises bivirkninger efter aftagende sværhedsgrad.

Tabel 2: Bivirkninger hos patienter med recidiverende eller refraktær DLBCL, som fik tafasitamab i det kliniske forsøg MOR208C203 (L-MIND)

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Bakterie-, virus- og svampeinfektioner ⁺ , herunder opportunistiske infektioner med dødelig udgang (f.eks. bronkopulmonal aspergillose, bronchitis, lungebetændelse og urinvejsinfektion)
	Almindelig	Sepsis (herunder neutropenisk sepsis)
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Almindelig	Basalcellekarcinom
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Febril neutropeni ⁺ , neutropeni ⁺ , trombocytopeni ⁺ , anæmi, leukopeni ⁺
	Almindelig	Lymfopeni
Immunsystemet	Almindelig	Hypogammaglobulinæmi
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Hypokaliæmi, nedsat appetit
	Almindelig	Hypocalcæmi, hypomagnesiæmi
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine, paræstesi, dysgeusi
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Dyspnø, hoste
	Almindelig	Forværring af kronisk obstruktiv lungesygdom, tilstoppet næse
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré, forstoppelse, opkastning, kvalme, mavesmerter
Lever og galdeveje	Almindelig	Hyperbilirubinæmi, forhøjede transaminaser (omfatter forhøjet ALAT og/eller ASAT), forhøjet gamma-glutamyltransferase
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt (omfatter forskellige typer udslæt, f.eks. udslæt, makulopapulært udslæt, kløende udslæt, erytematøst udslæt)
	Almindelig	Pruritus, alopeci, erytem, hyperhidrose
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Rygsmærter, muskelkramper
	Almindelig	Artralgi, smerter i ekstremiteterne, smerter i bevægeapparatet
Nyrer og urinveje	Almindelig	Forhøjet blodkreatinin
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Asteni (omfatter utilpashed), træthed, perifert ødem, pyreksi
	Almindelig	Slimhindeinflammation
Undersøgelser	Almindelig	Vægttab, forhøjet C-reaktivt protein
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Almindelig	Infusionsrelateret reaktion

⁺Nedenstående tekst indeholder yderligere oplysninger om denne bivirkning.

Sammenlignet med forekomsten af kombinationsbehandling med lenalidomid faldt forekomsten af ikke-hæmatologiske bivirkninger på tafasitamab monoterapi med mindst 10 % for nedsat appetit, asteni, hypokaliæmi, forstoppelse, kvalme, muskelkramper, dyspnø og øget C-reaktivt protein.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Myelosuppression

Behandling med tafasitamab kan forårsage alvorlig eller svær myelosuppression, herunder neutropeni, trombocytopeni og anæmi (se pkt. 4.2 og 4.4).

I L-MIND-forsøget forekom myelosuppression (dvs. neutropeni, febril neutropeni, trombocytopeni, leukopeni, lymfopeni eller anæmi) hos 65,4 % af patienter behandlet med tafasitamab.

Myelosuppression blev håndteret ved reduktion eller afbrydelse af lenalidomid, afbrydelse af tafasitamab og/eller administration af G-CSF (se pkt. 4.2 og 4.4). Myelosuppression førte til afbrydelse af tafasitamab hos 41 % og til seponering af tafasitamab hos 1,2 %.

Neutropeni/febril neutropeni

Forekomsten af neutropeni var 51 %. Forekomsten af grad 3 eller 4 neutropeni var 49 % og 12 % af grad 3 eller 4 febril neutropeni. Den gennemsnitlige varighed af eventuel uønsket reaktion med neutropeni var 8 dage (interval 1-222 dage); mediantid til første indtræden af neutropeni var 49 dage (interval 1-994 dage).

Trombocytopeni

Forekomsten af trombocytopeni var 31 %. Forekomsten af trombocytopeni af grad 3 eller 4 var 17 %. Den gennemsnitlige varighed af eventuel bivirkning med trombocytopeni var 11 dage (interval 1-470 dage); gennemsnitlig tid til første indtræden af trombocytopeni var 71 dage (interval 1-358 dage).

Anæmi

Forekomsten af anæmi var 36 %. Forekomsten af grad 3 eller 4 anæmi var 7 %. Den gennemsnitlige varighed af eventuel bivirkning af anæmi var 15 dage (interval 1-535 dage). Gennemsnitlig tid til første indtræden af anæmi var 49 dage (interval 1-1129 dage).

Når patienterne i L-MIND-forsøget i kombinationsbehandlingsfasen skiftede fra tafasitamab og lenalidomid til tafasitamab alene i den forlængede monoterapifase, blev forekomsten af hæmatologiske hændelser reduceret med mindst 20 % for neutropeni, trombocytopeni og anæmi. Der blev ikke rapporteret nogen forekomst af febril neutropeni med tafasitamab monoterapi (se pkt. 4.2 og 4.4).

Infektioner

I L-MIND-forsøget forekom infektioner hos 73 % af patienterne. Forekomsten af grad 3 eller 4 infektioner var 28 %. De hyppigst rapporterede infektioner af grad 3 eller højere var lungebetændelse (7 %), luftvejsinfektioner (4,9 %), urinvejsinfektioner (4,9 %) og sepsis (4,9 %). Infektionen var dødelig hos < 1 % af patienterne (lungebetændelse) inden for 30 dage efter sidste behandling.

Den gennemsnitlige tid til første indtræden af infektion af grad 3 eller 4 var 62,5 dage (4-1014 dage).

Den gennemsnitlige varighed af en infektion var 11 dage (1-392 dage).

Anbefalinger til behandling af infektioner er anført i pkt. 4.4.

Infektion førte til dosisafbrydelse af tafasitamab hos 27 % og afbrydelse af tafasitamab hos 4,9 %.

Infusionsrelaterede reaktioner

I L-MIND-forsøget forekom der infusionsrelaterede reaktioner hos 6 % af patienterne. Alle infusionsrelaterede reaktioner var grad 1 og opklaredes på samme dag som de forekom. 80 % procent af disse reaktioner forekom i cyklus 1 eller 2. Symptomerne omfattede kuldegysninger, rødmen, dyspnø og hypertension (se pkt. 4.2 og 4.4).

Immunogenicitet

Hos 245 patienter, som blev behandlet med tafasitamab, blev der ikke observeret behandlingsrelaterede eller behandlingsforstærkede anti-tafasitamab-antistoffer. Der blev påvist allerede eksisterende anti-tafasitamab-antistoffer hos 17/245 patienter (6,9 %) uden indvirkning på tafasitamabs farmakokinetik, effekt eller sikkerhed.

Særlige populationer

Ældre

Blandt 81 patienter, som blev behandlet i L-MIND-forsøget, var 56 (69 %) patienter > 65 år.

Patienter > 65 år havde en numerisk højere forekomst af alvorlige bivirkninger, der opstod under behandling (55 %), end patienter ≤ 65 år (44 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af en overdosis skal patienter observeres nøje for tegn eller symptomer på bivirkninger, og der skal administreres støttende pleje, hvis det er relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, monoclonale antistoffer, ATC-kode: L01FX12.

Virkningsmekanisme

Tafasitamab er et Fc-forstærket monoklonalt antistof, der er rettet mod CD19-antigenet, der udtrykkes på overfladen af præ-B og modne B-lymfocytter.

Efter binding til CD19 medierer tafasitamab B-celle-lysering gennem:

- engagement af immuneffektorceller som naturlige dræberceller, $\gamma\delta$ T-celler og fagocytter
- direkte induktion af celledød (apoptose)

Fc-modifikationen resulterer i forbedret antistofafhængig cellulær cytotoxicitet og antistofafhængig cellulær fagocytose.

Farmakodynamisk virkning

Hos patienter med recidiverende eller refraktær DLBCL førte tafasitamab til en reduktion i tællinger af det perifere B-celletal i blodet. Reduktionen i forhold til baseline B-celletal nåede 97 % efter otte dages behandling i L-MIND-studiet. Den maksimale reduktion i B-celler ved ca. 100 % (gennemsnit) blev opnået inden for 16 uger efter behandling.

Selvom udtømmingen af B-celler i det perifere blod er en målbar farmakodynamisk effekt, er den ikke direkte forbundet med udtømmingen af B-celler i faste organer eller i maligne aflejringer.

Klinisk effekt

Tafasitamab plus lenalidomid efterfulgt af tafasitamab monoterapi blev undersøgt i L-MIND-studiet, et ikke-blindet multicenterforsøg med én behandlingsgruppe. Dette studie blev udført hos voksne patienter med recidiverende eller refraktær DLBCL efter 1 til 3 tidligere systemiske DLBCL-behandlinger, som på tidspunktet for forsøget ikke var kandidater til højdosis kemoterapi efterfulgt af ASCT, eller som havde afvist ASCT. En af de tidligere systemiske behandlinger skulle omfatte en CD20-måltrettet behandling. Forsøget ekskluderede patienter med svært nedsat leverfunktion (total serum bilirubin > 3 mg/dl) og patienter med nedsat nyrefunktion (CrCL < 60 ml/min.), såvel som patienter med anamnese eller tegn på klinisk signifikant kardiovaskulær, CNS og/eller anden systemisk sygdom. Patienter med kendt anamnese med ”dobbel-/tredobbel-hit” DLBCL-genetik blev også ekskluderet ved indtræden i forsøget.

I de første tre cyklusser fik patienterne 12 mg/kg tafasitamab via infusion på dag 1, 8, 15 og 22 i hver 28-dages cyklus, plus en initialdosis på dag 4 i cyklus 1. Derefter blev tafasitamab administreret på dag 1 og 15 i hver cyklus indtil sygdomsprogression. Præmedicin inklusive antipyretika, histamin H1 og H2 receptorblokkere og glukokortikosteroider blev givet 30 til 120 minutter før de første tre infusioner med tafasitamab.

Patienter selv-administrerede 25 mg lenalidomid dagligt på dag 1 til 21 i hver 28-dages cyklus, op til 12 cyklusser.

I alt 81 patienter blev tilmeldt L-MIND-forsøget. Den gennemsnitlige alder 72 år (fra 41 til 86 år), 89 % af patienterne var hvide og 54 % var mænd. Ud af 81 patienter havde 74 (91,4 %) en ECOG performansescore på 0 eller 1 og 7 (8,6 %) havde en ECOG-score på 2. Det

gennemsnitlige antal tidligere behandlinger var to (interval: 1 til 4), hvor 40 patienter (49,4 %) havde modtaget en tidligere behandling og 35 patienter (43,2 %) havde modtaget 2 tidligere behandlingslinjer. Fem patienter (6,2 %) havde 3 tidligere behandlingslinjer, og 1 (1,2 %) havde 4 tidligere behandlingslinjer. Alle patienter havde modtaget en tidligere behandling med CD20. Otte patienter havde en diagnose på DLBCL, der var transformeret fra lymfom af lav grad. 15 patienter (18,5 %) havde primær refraktær sygdom, 36 (44,4 %) var refraktære over for deres sidste tidligere behandling, og 34 (42,0 %) var refraktære over for rituximab. Ni patienter (11,1 %) havde modtaget tidligere ASCT. De primære årsager til, at patienter ikke var kandidater til ASCT, omfattede alder (45,7 %), refraktær over for salvage-kemoterapi (23,5 %), komorbiditeter (13,6 %) og afvisning af højdosis kemoterapi/ASCT (16,0 %).

En enkelt patient fik tafasitamab, men ikke lenalidomid. De resterende 80 patienter fik mindst én dosis tafasitamab og lenalidomid. Alle patienter, der var indskrevet i L-MIND-studiet, havde en diagnose med DLBCL baseret på lokal patologi. I henhold til central patologisk analyse kunne 10 patienter ikke klassificeres som DLBCL.

Den gennemsnitlige eksponeringsvarighed for behandling var 9,2 måneder (interval: 0,23; 54,67 måneder). Toogtredive (39,5 %) patienter gennemførte 12 cyklusser med tafasitamab. Tredive (37,0 %) patienter gennemførte 12 cyklusser med lenalidomid.

Det primære effektmål var den bedste objektive responsrate (ORR), defineret som andelen af fuldstændige og delvise respondenter, som vurderet af en uafhængig bedømmelseskomité (independent review committee, IRC). Andre effektmål omfattede responsvarighed (duration of response, DoR), progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (overall survival, OS). Effektmålene er opsummeret i tabel 3.

Tabel 3: Effektmålene hos patienter med recidiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle-lymfom i MOR208C203 (L-MIND)-forsøget

Effektparameter	Tafasitamab + lenalidomid (N = 81 [ITT]*)	
	30. november 2019 <i>cut-off</i> (24-måneders analyse)	30. oktober 2020 <i>cut-off</i> (35-måneders analyse)
Primært endepunkt		
Bedste objektive responsrate (i henhold til IRC)		
Samlet responsrate, n (%) (95 % KI)	46 (56,8) [45,3; 67,8]	46 (56,8) [45,3; 67,8]
Fuldstændig responsrate, n (%) (95 % KI)	32 (39,5) [28,8; 51,0]	32 (39,5) [28,8; 51,0]
Delvis responsrate, n (%) (95 % KI)	14 (17,3) [9,8; 27,3]	14 (17,3) [9,8; 27,3]
Sekundære effektmål		
Samlet responsvarighed (komplet + delvis respons)^a		
Gennemsnit, måneder (95 % KI)	34,6 [26,1; NR]	43,9 [26,1; NR]

ITT = intention to treat (tilsigtet behandling); NR – not reached (ikke nået)

*En enkelt patient modtog kun tafasitamab

KI: Binomialt nøjagtigt konfidensinterval ved brug af Clopper Pearson-metoden

^a Kaplan Meier-estimer

Overordnet overlevelse (OS) var et sekundært effektmål i forsøget. Efter en gennemsnitlig opfølgningstid på 42,7 måneder (95 % KI: 38,0; 47,2) var den gennemsnitlige OS 31,6 måneder (95 % KI: 81,3; ikke nået).

Blandt de otte patienter, med DLBCL transformeret fra et tidligere indolent lymfom, havde syv patienter en objektiv respons (tre patienter en CR, fire patienter en PR), og en enkelt patient havde stabil sygdom som bedste respons på behandling med tafasitamab + lenalidomid.

Ældre

I ITT-sættet var 36 ud af 81 patienter ≤ 70 år, og 45 ud af 81 patienter var > 70 år. Der blev ikke observeret nogen overordnede forskelle i effekt for patienter ≤ 70 år sammenlignet med patienter > 70 år.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med MINJUVI i alle undergrupper af den pædiatriske population med diffust storcellet B-celle-lymfom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption, distribution, biotransformation og eliminering blev dokumenteret baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse.

Absorption

Baseret på en analyse af tafasitamab i kombination med lenalidomid var de gennemsnitlige dalkoncentrationer af tafasitamab i serum (\pm standardafvigelse) $179 (\pm 53) \mu\text{g/ml}$ under ugentlige (plus en yderligere dosis på dag 4 i cyklus 1) intravenøse administrationer af 12 mg/kg . Under administration hver 14. dag fra cyklus 4 og fremefter var de gennemsnitlige dalkoncentrationer $153 (\pm 68) \mu\text{g/ml}$. Den samlede maksimale koncentration af tafasitamab i serum var $483 (\pm 109) \mu\text{g/ml}$.

Fordeling

Det samlede distributionsvolumen for tafasitamab var $9,3 \text{ l}$.

Biotransformation

Den nøjagtige metaboliseringsvej, hvorigennem tafasitamab metaboliseres, er ikke blevet klarlagt. Som et humant IgG-monoklonalt antistof forventes tafasitamab at blive nedbrudt til små peptider og aminosyrer via kataboliske veje på samme måde som endogen IgG.

Elimination

Clearance af tafasitamab var $0,41 \text{ l/dag}$ og halveringstiden for terminal elimination var $16,9$ dage. Efter langvarige observationer faldt clearance af tafasitamab over tid til $0,19 \text{ l/dag}$ efter to år.

Særlige populationer

Alder, kropsvægt, køn, tumorstørrelse, sygdomstype, B-celle- eller absolutte lymfocytal, anti-lægemiddel antistoffer, laktatdehydrogenase og serumalbuminniveauer havde ingen relevant indvirkning på farmakokinetikken af tafasitamab. Indflydelsen af race og etnicitet på tafasitamabs farmakokinetik er ukendt.

Nedsat nyrefunktion

Effekten af nedsat nyrefunktion blev ikke formelt testet i dedikerede kliniske forsøg. Der blev imidlertid ikke observeret klinisk betydningsfulde forskelle i tafasitamabs farmakokinetik for mild til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance (CrCL) ≥ 30 og $< 90 \text{ ml/min}$ estimeret ved Cockcroft-Gault-ligningen). Effekten af svært nedsat nyrefunktion på nyresygdom i slutstadiet (CrCL $< 30 \text{ ml/min}$) er ukendt.

Nedsat leverfunktion

Effekten af nedsat leverfunktion blev ikke formelt undersøgt i dedikerede kliniske forsøg. Der blev dog ikke observeret nogen klinisk betydningsfulde forskelle i tafasitamabs farmakokinetik for mild nedsat leverfunktion (total bilirubin \leq øvre normalgrænse (upper limit of normal, ULN) og aspartat

aminotransferase (AST) > ULN eller total bilirubin 1 til 1,5 gange ULN og eventuel AST). Effekten af moderat til svært nedsat leverfunktion (total bilirubin > 1,5 gange ULN og eventuel AST) er ukendt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risici for mennesker.

Undersøgelser af toksicitet efter gentagne doser

Tafasitamab har vist sig at være meget specifik for CD19-antigenet på B-celler.

Toksicitetsundersøgelser efter intravenøs administration til cynomolgusaber har ikke vist nogen anden effekt end den forventede farmakologiske udtømming af B-celler i perifert blod og i lymfevæv. Disse ændringer vendte tilbage efter ophør af behandling.

Mutagenicitet/karcinogenicitet

Da tafasitamab er et monoklonalt antistof, er der ikke udført genotoksicitets- og karcinogenicitetsundersøgelser, da sådanne undersøgelser ikke er relevante for dette molekyle i den foreslåede indikation.

Reproduktionstoksicitet

Der er ikke udført reproduktive og udviklingsmæssige toksicitetsforsøg samt specifikke forsøg til evaluering af tafasitamabs effekt på fertilitet. Der blev dog ikke observeret nogen bivirkninger på reproduktive organer hos hanner og hunner, og ingen effekt på menstruationscykluslængden hos hunner i 13-ugers toksicitetsforsøget med gentagne doser hos cynomolgusaber.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natrium citratdihydrat
Citronsyremonohydrat
Trehalosedihydrat
Polysorbat 20

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6. Der er ikke observeret inkompatibilitet med almindelige infusionsmaterialer.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

4 år

Rekonstitueret opløsning (før fortynding)

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er påvist til op til 24 timer ved 2 °C - 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den rekonstituerede opløsning anvendes med det samme, medmindre rekonstitutionsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiden og -betingelserne efter åbning, brugerens ansvar. Må ikke nedfryses eller rystes.

Fortyndet opløsning (til infusion)

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er påvist til maksimalt 36 timer ved 2 °C - 8 °C efterfulgt af op til 24 timer ved op til 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den rekonstituerede opløsning anvendes med det samme. Hvis den ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiderne og -betingelserne efter åbning brugerens

ansvar og skal normalt ikke være mere end 24 timer ved 2 °C - 8 °C., medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Må ikke nedfryses eller rystes.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klart hætteglas af type I med butyl gummiprop, aluminiumsforsegling og aftageligt plastiklåg, der indeholder 200 mg tafasitamab. Pakningsstørrelse ét hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

MINJUVI leveres i sterile engangshætteglas uden konserveringsmiddel.

MINJUVI skal rekonstitueres og fortyndes inden intravenøs infusion.

Brug passende aseptisk teknik til rekonstitution og fortynding.

Instruktioner til rekonstitution

- Bestem dosen af tafasitamab baseret på patientens vægt ved at gange 12 mg med patientens vægt (kg). Beregn derefter antallet af nødvendige hætteglas med tafasitamab (hvert hætteglas indeholder 200 mg tafasitamab) (se pkt. 4.2).
- Brug en steril sprøjte, og tilsæt forsigtigt 5,0 ml sterilt vand til injektioner i hvert hætteglas med MINJUVI. Ret strålen mod hvert hætteglass og ikke direkte på det frysetørrede pulver.
- Rotér forsigtigt det/de rekonstituerede hætteglas for at hjælpe opløsningen af det frysetørrede pulver. Må ikke rystes eller roteres kraftigt. Fjern ikke indholdet, før alle de faste stoffer er helt opløst. Det frysetørrede pulver bør opløses inden for 5 minutter.
- Den rekonstituerede opløsning skal fremstå som en farveløs til let gul opløsning. Før du fortsætter, skal du ved at inspicere visuelt, sikre dig, at der ikke er partikler eller misfarvning. Hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller indeholder synlige partikler, skal hætteglasset/-glassene kasseres.

Instruktioner om fortynding

- Der skal anvendes en infusionspose, der indeholder 250 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.
- Beregn den samlede mængde af den nødvendige rekonstituerede tafasitamabopløsning på 40 mg/ml. Træk en mængde, der svarer hertil, ud af infusionsposen, og kassér den udtrukne mængde.
- Træk den samlede beregnede mængde (ml) af rekonstitueret tafasitamab-opløsning ud af hætteglasset/-glassene og tilsæt langsomt til infusionsposen med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid. Kassér den eventuelt ubrugte mængde tafasitamab, der er tilbage i hætteglasset.
- Den endelige koncentration af den fortyndede opløsning skal være mellem 2 mg/ml og 8 mg/ml tafasitamab.
- Bland forsigtigt den intravenøse pose ved langsomt at vende posen. Må ikke rystes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1570/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. august 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET(DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at bekræfte effekten og sikkerheden af tafasitamab i kombination med lenalidomid i diffust stort B-celle lymfom hos patienter, der ikke er berettigede til ASCT, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemføre og indsende resultaterne af et enkeltgruppeforsøg med tafasitamab i kombination med lenalidomid til den godkendte indikation i henhold til en aftalt protokol.	December 2026
For at genbekræfte tafasitamabs sikkerhedsprofil i kombination med lenalidomid skal ansøgeren indsende resultaterne af et fase 3, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret forsøg, der sammenligner tafasitamab plus lenalidomid ud over R-CHOP versus R-CHOP hos tidligere ubehandlede, høj-intermediære og højrisikopatienter med nyligt diagnosticeret diffust stort B-celle lymfom (DLBCL).	December 2025
For at bekræfte tafasitamabs langsigtede sikkerhed skal ansøgeren indsende resultaterne af et fase 2/3, randomiseret, multicenterforsøg med tafasitamab med bendamustin versus rituximab med bendamustin hos patienter med recidiverende eller behandlingsresistent diffust stort B-celle lymfom (RR DLBCL), som ikke er egnet til kemoterapi med høj dosis (HDC) og autolog stamcelletransplantation (ASCT)	Marts 2025

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

MINJUVI 200 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
tafasitamab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas med pulver indeholder 200 mg tafasitamab.
Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 40 mg tafasitamab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: natriumcitratdihydrat, citronsyremonohydrat, trehalosedihydrat og polysorbit 20.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1570/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

MINJUVI 200 mg pulver til koncentrat
tafasitamab
Intravenøs anvendelse efter konstitution og fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

MINJUVI 200 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning tafasitamab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge MINJUVI
3. Sådan skal bruge MINJUVI
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

MINJUVI indeholder det aktive stof tafasitamab. Dette er en type protein, der kaldes et monoklonalt antistof, som er designet til at dræbe kræftceller. Dette protein fungerer ved at binde sig til et specifikt mål på overfladen af en type hvide blodlegemer, der kaldes B-celler eller B-lymfocytter. Når tafasitamab klæber til overfladen af disse celler, dør cellerne.

Anvendelse

MINJUVI bruges til at behandle voksne med en kræftsygdom i B-cellerne, der kaldes diffust storcellet B-celle-lymfom. Det anvendes, når kræften er vendt tilbage efter eller ikke reagerede på tidligere behandling, hvis patienter ikke kan behandles med en stamcelletransplantation i stedet.

Det skal du vide, hvis du tager anden medicin

MINJUVI anvendes sammen med en anden kræftmedicin, lenalidomid, ved behandlingsstart, hvorefter behandlingen med MINJUVI fortsættes alene.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge MINJUVI

Undgå at anvende MINJUVI

- hvis du er allergisk over for tafasitamab eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i punkt 6)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du anvender MINJUVI, hvis du har en infektion eller en anamnese med tilbagevendende infektioner.

Du vil muligvis bemærke følgende under behandling med MINJUVI:

- **Infusionsrelaterede reaktioner**

Infusionsrelaterede reaktioner kan forekomme hyppigst under den første infusion. Lægen vil overvåge dig for infusionsrelaterede reaktioner under din infusion af MINJUVI. Fortæl straks lægen, hvis du har reaktioner såsom feber, kuldegysninger, rødmen, udslæt eller åndedrætsbesvær inden for 24 timer efter infusion.

Lægen vil give dig behandling før hver infusion for at reducere risikoen for infusionsrelaterede reaktioner. Hvis du ikke har reaktioner, kan lægen beslutte, at du ikke har brug for disse lægemidler ved senere infusioner.

- **Reduceret antal blodlegemer**

Behandling med MINJUVI kan reducere antallet af visse typer blodlegemer i kroppen kraftigt, såsom hvide blodlegemer, der kaldes neutrofiler, blodplader og røde blodlegemer. Fortæl straks lægen, hvis du har feber på 38 °C eller derover, eller eventuelle tegn på blå mærker eller blødning, da dette kan være tegn på en sådan reduktion.

Lægen vil kontrollere dine blodcelletal under hele behandlingen, og før hver behandlingscyklus påbegyndes.

- **Infektioner**

Alvorlige infektioner, herunder infektioner, der kan forårsage død, kan forekomme under og efter behandling med MINJUVI. Fortæl lægen, hvis du bemærker tegn på en infektion, såsom feber på 38 °C eller derover, kulderystelser, hoste eller smerter ved vandladning.

- **Tumorlysesyndrom**

Nogle mennesker kan udvikle unormal høje niveauer af stoffer (såsom kalium og urinsyre) i blodet. Dette skyldes den hurtige nedbrydning af kræftceller under behandlingen. Dette kaldes tumorlysesyndrom. Fortæl lægen, hvis du har symptomer såsom kvalme, opkastning, manglende appetit eller træthed, mørk urin, nedsat urin eller side- eller rygsmerter, muskelkramper, følelsesløshed eller hjertebanken. Lægen kan give dig behandling før hver infusion for at reducere risikoen for tumorlysesyndrom og tage blodprøver for at kontrollere for tumorlysesyndrom.

Fortæl straks lægen, hvis du bemærker nogen af disse problemer.

Børn og unge

MINJUVI anbefales ikke til børn og unge under 18 år, da der ikke foreligger oplysninger om brugen hos denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med MINJUVI

Fortæl lægen eller apotekspersonalet det, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Brug af levende vacciner under behandling med tafasitamab kan ikke anbefales.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

- **Prævention**

Det anbefales, at kvinder i den fertile alder anvender effektiv kontraception under behandling med MINJUVI og i mindst 3 måneder efter afsluttet behandling.

- **Graviditet**

Undlad at bruge MINJUVI under graviditet, og hvis du er i den fertile alder og ikke bruger prævention. Graviditet skal udelukkes før behandling. Fortæl straks lægen, hvis du bliver gravid eller tror, at du kan være gravid under behandling med MINJUVI.

MINJUVI gives med lenalidomid i op til 12 cyklusser. **Lenalidomid kan skade det ufødte barn og må ikke anvendes under graviditet og hos kvinder i den fertile alder**, medmindre alle betingelserne i programmet for graviditetsforebyggelse for lenalidomid er opfyldt. Lægen vil give dig flere oplysninger og anbefalinger.

- **Amning**

Undlad at amme under behandling med MINJUVI og i mindst 3 måneder efter sidste dosis. Det vides ikke, om tafasitamab udskilles i modermælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

MINJUVI påvirker ikke eller har kun i ubetydelig grad indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er imidlertid rapporteret om træthed hos patienter, der tager tafasitamab, og dette bør tages i betragtning med hensyn til evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

MINJUVI indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 37,0 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) i hver dosis på 5 hætteglas (dosis ved patientvægt på 83 kg). Dette svarer til 1,85 % af det anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan skal bruge MINJUVI

En læge med erfaring i behandling af kræft vil overvåge din behandling. MINJUVI indgives i en af dine blodårer via infusion (drop). Under og efter infusionen vil du blive kontrolleret regelmæssigt for infusions-relaterede bivirkninger.

Du vil få MINJUVI i cyklusser på 28 dage. Den dosis, du får, er baseret på din vægt og bestemmes af lægen.

Den anbefalede dosis er 12 mg tafasitamab pr. kilogram kropsvægt. Dette gives som en infusion i en blodåre i henhold til følgende tidsplan:

- Cyklus 1: infusion på dag 1, 4, 8, 15 og 22 af cyklusen
- Cyklus 2 og 3: infusion på dag 1, 8, 15 og 22 i hver cyklus
- Cyklus 4 og derefter: infusion på dag 1 og 15 i hver cyklus

Derudover vil lægen ordinere, at du tager lenalidomidkapsler i op til tolv cyklusser. Den anbefalede startdosis af lenalidomid er 25 mg dagligt på dag 1 til 21 i hver cyklus.

Lægen justerer startdosis og efterfølgende dosering efter behov.

Efter maksimalt tolv cyklusser med kombinationsbehandling stoppes behandlingen med lenalidomid. Behandlingscyklusser med MINJUVI alene fortsætter derefter, indtil sygdommen forværres, eller du udvikler uacceptable bivirkninger.

Hvis du har fået for meget MINJUVI

Da medicinen gives på hospitalet under en læges tilsyn, er dette usandsynligt. Fortæl lægen, hvis du tror, at du har fået for meget MINJUVI.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt straks lægen eller en sygeplejerske, hvis du oplever nogen af følgende bivirkninger – du kan have brug for omgående lægebehandling. Disse kan være nye symptomer eller en ændring i dine nuværende symptomer.

- alvorlige infektioner, mulige symptomer: feber, kuldegysninger, ondt i halsen, hoste, åndenød, kvalme, opkastning, diarré. Disse kan være særligt vigtige, hvis du har fået at vide, at du har et lavt niveau af hvide blodlegemer, der kaldes neutrofiler.
- pneumonia (lungebetændelse)
- sepsis (infektion i blodbanen)

Andre bivirkninger

Fortæl lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever nogen af følgende bivirkninger:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- reduceret antal blodlegemer
 - hvide blodlegemer, især en type, der kaldes neutrofiler; mulige symptomer: feber på 38 °C eller derover eller eventuelle symptomer på en infektion
 - blodplader; mulige symptomer: usædvanlige blå mærker eller blødning uden eller ved blot mindre skader
 - røde blodlegemer; mulige symptomer: bleg hud eller læber, træthed, åndenød
- bakterie-, virus- eller svampeinfektioner, såsom luftvejsinfektioner, bronkitis, lungebetændelse, urinvejsinfektioner
- udslæt
- lavt indhold af kalium i blodet i undersøgelser
- muskelkramper
- rygsmerter
- hævelse af arme og/eller ben på grund af ophobning af væske
- svaghed, træthed, generel utilpashed
- feber
- diarré
- forstoppelse
- mavesmerter
- kvalme
- opkastning
- hoste
- kortåndethed
- nedsat appetit

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- forværring af vejrtrækningsbesvær forårsaget af indsnævrede luftveje, der kaldes kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)
- hovedpine
- unormal fornemmelse i huden, såsom prikken, stikken, følelsesløshed
- kløe
- rødmen af huden
- infusionsrelaterede reaktioner
Disse reaktioner kan forekomme under infusion af MINJUVI eller inden for 24 timer efter infusion. Mulige symptomer er feber, kuldegysninger, rødmen eller åndedrætsbesvær.
- ændret smagssans
- hårtab
- unormal svedafsondring
- smerter i arme eller ben
- smerter i muskler og led
- vægttab
- tilstoppet næse
- betændelse i slimhinderne i nogle organer, såsom munden
- mangel på visse hvide blodlegemer, der kaldes lymfocytter, i blodprøver

- et problem med immunforsvaret, der kaldes hypogammaglobulinæmi
- lavt niveau af følgende i blodprøver
 - calcium
 - magnesium
- øget niveau af følgende i blodprøver
 - C-reaktivt protein, som kan være resultatet af inflammation eller infektion
 - kreatinin, et nedbrydningsprodukt fra muskelvæv
 - leverenzymmer: gamma-glutamyltransferase, transaminaser
 - bilirubin, en gul nedbrydningsubstans af blodets pigment
- en form for hudkræft, der kaldes basalcellekarcinom

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglassets etiket eller æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ikke anvendt medicin samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

MINJUVI indeholder

- Det aktive stof er tafasitamab. Ét hætteglas indeholder 200 mg tafasitamab. Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 40 mg tafasitamab.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumcitratdihydrat, citronsyremonohydrat, trehalosedihydrat, polysorbat 20 (se pkt. 2 "MINJUVI indeholder natrium").

Udseende og pakningsstørrelser

MINJUVI er et pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Det er et hvidt til let gulligt frysetørret pulver i et klart hætteglas med gummiprop, aluminiumsforsegling og aftageligt plastiklåg. Hver karton indeholder 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuwelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om dette lægemiddel, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

MINJUVI leveres i sterile engangshætteglas uden konserveringsmiddel.

MINJUVI skal rekonstitueres og fortyndes inden intravenøs infusion.

Brug passende aseptisk teknik til rekonstitution og fortynding.

Instruktioner til rekonstitution

- Bestem dosen af tafasitamab baseret på patientens vægt ved at gange 12 mg med patientens vægt (kg). Beregn derefter det nødvendige antal hætteglas med tafasitamab (hvert hætteglas indeholder 200 mg tafasitamab).
- Brug en steril sprøjte, og tilsæt forsigtigt 5,0 ml sterilt vand til injektioner i hvert hætteglas med MINJUVI. Ret strålen mod hvert hætteglas og ikke direkte på det frysetørrede pulver.
- Rotér forsigtigt det/de rekonstituerede hætteglas for at fremme opløsningen af det frysetørrede pulver. Må ikke rystes eller roteres kraftigt. Fjern ikke indholdet, før alle de faste stoffer er helt opløst. Det frysetørrede pulver bør opløses inden for 5 minutter.
- Den rekonstituerede opløsning skal fremstå som en farveløs til let gul opløsning. Før du fortsætter, skal du ved at inspicere visuelt, sikre dig, at der ikke er partikler eller misfarvning. Hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller indeholder synlige partikler, skal hætteglasset/-glassene kasseres.

Instruktioner om fortynding

- Der skal anvendes en infusionspose, der indeholder 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.
- Beregn den samlede mængde af den nødvendige rekonstituerede tafasitamabopløsning på 40 mg/ml. Træk en mængde, der svarer hertil, ud af infusionsposen, og kassér den udtrukne mængde.
- Træk den samlede beregnede mængde (ml) af rekonstitueret tafasitamab-opløsning ud af hætteglasset/-glassene og tilsæt langsomt til infusionsposen med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid. Kassér den eventuelt ubrugte mængde tafasitamab, der er tilbage i hætteglasset.
- Den endelige koncentration af den fortyndede opløsning skal være mellem 2 mg/ml og 8 mg/ml tafasitamab.
- Bland forsigtigt den intravenøse pose ved langsomt at vende posen. Må ikke rystes.

Administration

- Ved første infusion i cyklus 1 skal den intravenøse infusionshastighed være 70 ml/t i de første 30 minutter. Øg derefter hastigheden for at fuldføre første infusion inden for en periode på 2,5 time.
- Alle efterfølgende infusioner skal administreres inden for en periode på 1,5 til 2 timer.
- Der må ikke administreres andre lægemidler gennem den samme infusionslange.
- Minjuvi må ikke administreres som en intravenøs push- eller bolus-injektion.

Rekonstitueret opløsning (før fortynding)

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er påvist til op til 24 timer ved 2 °C - 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den rekonstituerede opløsning anvendes med det samme, medmindre rekonstitutionsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiden og -betingelserne efter åbning på brugerens ansvar.

Fortyndet opløsning (til infusion)

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er påvist i maksimalt 36 timer ved 2 °C - 8 °C efterfulgt af op til 24 timer ved op til 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den rekonstituerede opløsning anvendes med det samme. Hvis det ikke bruges med det samme, er opbevaringsperioderne og -forholdene under brug på brugerens ansvar og skal normalt ikke være mere end 24 timer ved 2 til 8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.