

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

MINJUVI 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 200 mg Tafasitamab.

Nach Rekonstitution enthält jeder ml der Lösung 40 mg Tafasitamab.

Tafasitamab ist ein humanisierter CD19-spezifischer monoklonaler Antikörper, der Immunglobulin-G (IgG)-Subklasse, hergestellt in Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) mittels rekombinanter DNA-Technologie.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche von MINJUVI enthält 7,4 mg Natrium. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats).

Weißes bis leicht gelbliches lyophilisiertes Pulver.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

MINJUVI wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer MINJUVI-Monotherapie für die Behandlung bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

MINJUVI muss von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, das Erfahrung in der Behandlung von Krebspatienten hat.

#### *Empfohlene Prämedikation*

Eine Prämedikation zur Verringerung des Risikos von infusionsbedingten Reaktionen sollte 30 Minuten bis 2 Stunden vor der Tafasitamab-Infusion verabreicht werden. Bei Patienten, bei denen während der ersten 3 Infusionen keine infusionsbedingten Reaktionen auftreten, ist die Prämedikation bei nachfolgenden Infusionen optional.

Die Prämedikation kann Antipyretika (z. B. Paracetamol), Histamin-H1-Rezeptorenblocker (z. B. Diphenhydramin), Histamin-H2-Rezeptorenblocker (z. B. Cimetidin) oder Glukokortikosteroide (z. B. Methylprednisolon) umfassen.

### *Behandlung infusionsbedingter Reaktionen*

Wenn eine infusionsbedingte Reaktion auftritt (Grad 2 und höher), sollte die Infusion unterbrochen werden. Darüber hinaus sollte eine angemessene medizinische Behandlung der Symptome begonnen werden. Nach dem Abklingen oder der Verringerung der Anzeichen und Symptome auf Grad 1 kann die MINJUVI-Infusion mit reduzierter Infusionsgeschwindigkeit wieder aufgenommen werden (siehe Tabelle 1).

Wenn bei einem Patienten eine infusionsbedingte Reaktion von Grad 1 bis 3 auftritt, sollte vor den nachfolgenden Tafasitamab-Infusionen eine Prämedikation verabreicht werden.

### Dosierung

Die empfohlene Dosis von MINJUVI beträgt 12 mg pro kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Infusion gemäß dem folgenden Zeitplan:

- Zyklus 1: Infusion an Tag 1, 4, 8, 15 und 22 des Zyklus.
- Zyklen 2 und 3: Infusion an Tag 1, 8, 15 und 22 jedes Zyklus.
- Zyklus 4 bis zur Krankheitsprogression: Infusion an Tag 1 und 15 jedes Zyklus.

Jeder Zyklus dauert 28 Tage.

Zusätzlich sollten Patienten Lenalidomid-Kapseln in der empfohlenen Initialdosis von 25 mg täglich an den Tagen 1 bis 21 jedes Zyklus einnehmen. Die Initialdosis und die nachfolgenden Dosen können gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Lenalidomid angepasst werden.

MINJUVI in Kombination mit Lenalidomid wird für bis zu zwölf Zyklen verabreicht.

Die Behandlung mit Lenalidomid sollte nach maximal zwölf Zyklen der Kombinationstherapie beendet werden. Die Patienten sollten die MINJUVI-Infusionen weiterhin als Einzelwirkstoff an Tag 1 und 15 jedes 28-tägigen Zyklus erhalten, bis Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftritt.

### *Dosisanpassungen*

Tabelle 1 zeigt die Dosisanpassungen im Fall von Nebenwirkungen. Dosisanpassungen für Lenalidomid entnehmen Sie bitte auch der Fachinformation von Lenalidomid.

**Tabelle 1: Dosisanpassungen im Fall von Nebenwirkungen**

<b>Nebenwirkung</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Anpassung der Dosierung</b>
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 2 (mittelschwer)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Die MINJUVI-Infusion unterbrechen und sofort Anzeichen und Symptome behandeln.</li><li>• Sobald die Anzeichen und Symptome abgeklungen sind oder sich auf Grad 1 verringert haben, die MINJUVI-Infusion bei einer Infusionsrate von nicht mehr als 50 % der Rate, bei der die Reaktion aufgetreten ist, fortsetzen. Wenn bei dem Patienten keine weitere Reaktion innerhalb von 1 Stunde auftritt und die Vitalzeichen stabil sind, kann die Infusionsrate alle 30 Minuten je nach Verträglichkeit bis zu der Rate erhöht werden, bei der die Reaktion aufgetreten ist.</li></ul>

Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Dosierung
	Grad 3 (schwer)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die MINJUVI-Infusion unterbrechen und sofort Anzeichen und Symptome behandeln.</li> <li>• Sobald die Anzeichen und Symptome abgeklungen sind oder sich auf Grad 1 verringert haben, die MINJUVI-Infusion bei einer Infusionsrate von nicht mehr als 25 % der Rate, bei der die Reaktion aufgetreten ist, fortsetzen. Wenn bei dem Patienten keine weitere Reaktion innerhalb von 1 Stunde auftritt und die Vitalzeichen stabil sind, kann die Infusionsrate alle 30 Minuten je nach Verträglichkeit bis zu maximal 50 % der Rate erhöht werden, bei der die Reaktion aufgetreten ist.</li> <li>• Wenn nach Reexposition die Reaktion erneut auftritt, ist die Infusion sofort zu beenden.</li> </ul>
	Grad 4 (lebensbedrohlich)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Infusion sofort beenden und MINJUVI dauerhaft absetzen.</li> </ul>
Myelosuppression	Thrombozytenzahl geringer als 50.000/ $\mu$ l	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MINJUVI und Lenalidomid aussetzen und das große Blutbild wöchentlich überwachen, bis die Thrombozytenzahl 50.000/<math>\mu</math>l oder höher beträgt.</li> <li>• MINJUVI in der gleichen Dosis und Lenalidomid in einer geringeren Dosis wieder aufnehmen, wenn die Thrombozyten auf <math>\geq</math> 50.000/<math>\mu</math>l zurückgekehrt sind. Entnehmen Sie Dosisanpassungen der Fachinformation von Lenalidomid.</li> </ul>
	Neutrophilenzahl geringer als 1.000/ $\mu$ l für mindestens 7 Tage  oder  Neutrophilenzahl geringer als 1.000/ $\mu$ l mit einem Anstieg der Körpertemperatur auf 38 °C oder höher  oder  Neutrophilenzahl geringer als 500/ $\mu$ l	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MINJUVI und Lenalidomid aussetzen und das große Blutbild wöchentlich überwachen, bis die Neutrophilenzahl 1.000/<math>\mu</math>l oder höher beträgt.</li> <li>• MINJUVI in der gleichen Dosis und Lenalidomid in einer geringeren Dosis wieder aufnehmen, wenn die Neutrophilen wieder auf <math>\geq</math> 1.000/<math>\mu</math>l angestiegen sind. Entnehmen Sie Dosisanpassungen der Fachinformation von Lenalidomid.</li> </ul>

#### Besondere Patientengruppen

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von MINJUVI bei Kindern im Alter unter 18 Jahren ist bisher nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten zu Dosierungsempfehlungen vor.

#### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten zu Dosierungsempfehlungen vor.

#### Art der Anwendung

MINJUVI ist zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung bestimmt.

- Bei der ersten Infusion von Zyklus 1 sollte die intravenöse Infusionsrate während der ersten 30 Minuten 70 ml/h betragen. Danach sollte die Infusionsgeschwindigkeit erhöht werden, um die erste Infusion innerhalb eines Zeitraums von 2,5 Stunden abzuschließen.
- Alle nachfolgenden Infusionen sollten innerhalb eines Zeitraums von 1,5 bis 2 Stunden verabreicht werden.
- Im Fall von Nebenwirkungen, die in Tabelle 1 aufgeführten Dosisanpassungen in Betracht ziehen.
- MINJUVI darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.
- MINJUVI darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

#### Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion können auftreten und wurden während der ersten Infusion häufiger berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten während der Infusion engmaschig überwacht werden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihr medizinisches Fachpersonal zu kontaktieren, wenn innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen, einschließlich Fieber, Schüttelfrost, Ausschlag oder Atemprobleme auftreten. Den Patienten sollte vor Beginn der Tafasitamab-Infusion eine Prämedikation verabreicht werden. Basierend auf der Schwere der infusionsbedingten Reaktion sollte die Tafasitamab-Infusion unterbrochen oder abgesetzt werden und eine angemessene medizinische Behandlung sollte eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Myelosuppression

Die Behandlung mit Tafasitamab kann zu schwerwiegender und/oder schwerer Myelosuppression, einschließlich Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie, führen (siehe Abschnitt 4.8). Das große

Blutbild sollte während der gesamten Behandlung und vor der Verabreichung jedes Behandlungszyklus überwacht werden. Basierend auf der Schwere der unerwünschten Reaktion sollte die Tafasitamab-Infusion ausgesetzt werden (siehe Tabelle 1). Entnehmen Sie Dosisanpassungen der Fachinformation von Lenalidomid.

#### *Neutropenie*

Neutropenie, einschließlich febriler Neutropenie, wurde während der Behandlung mit Tafasitamab berichtet. Die Verabreichung von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF) sollte in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit Neutropenie Grad 3 oder 4. Jegliche Symptome oder Anzeichen einer sich entwickelnden Infektion sollten antizipiert, beurteilt und behandelt werden.

#### *Thrombozytopenie*

Thrombozytopenie wurde während der Behandlung mit Tafasitamab berichtet. Das Aussetzen von Begleitmedikationen, die das Blutungsrisiko erhöhen können (z. B. Thrombozytenhemmer, Antikoagulanzen), sollte in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Anzeichen oder Symptome von Blutergüssen oder Blutungen sofort zu melden.

#### Infektionen

Tödlich verlaufende und schwerwiegende Infektionen, einschließlich opportunistische Infektionen, traten bei Patienten während der Behandlung mit Tafasitamab auf. Tafasitamab sollte Patienten mit einer aktiven Infektion nur verabreicht werden, wenn die Infektion angemessen behandelt und gut kontrolliert ist. Bei Patienten mit wiederkehrenden oder chronischen Infektionen in der Vorgeschichte kann ein erhöhtes Infektionsrisiko vorliegen, sie sollten angemessen überwacht werden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihr medizinisches Fachpersonal zu kontaktieren, wenn sich Fieber oder andere Hinweise auf eine mögliche Infektion, wie Schüttelfrost, Husten oder Schmerzen beim Wasserlassen, entwickeln.

#### Tumorlysesyndrom

Patienten mit hoher Tumorlast und hoch proliferativen Tumoren können ein erhöhtes Risiko für ein Tumorlysesyndrom aufweisen. Tumorlysesyndrom wurde bei Patienten mit DLBCL während der Behandlung mit Tafasitamab beobachtet. Entsprechende Maßnahmen/Prophylaxe in Übereinstimmung mit lokalen Richtlinien sollten vor der Behandlung mit Tafasitamab erfolgen. Die Patienten sollten während der Behandlung mit Tafasitamab engmaschig auf ein Tumorlysesyndrom überwacht werden.

#### Immunisierungen

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen nach einer Therapie mit Tafasitamab wurde nicht untersucht und eine Impfung mit Lebendimpfstoffen während einer Therapie mit Tafasitamab wird nicht empfohlen.

#### Sonstiger Bestandteil

Dieses Arzneimittel enthält 37,0 mg Natrium pro 5 Durchstechflaschen (die Dosis eines Patienten mit einem Gewicht von 83 kg), entsprechend 1,85 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Behandlung mit Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid darf bei Patientinnen nur begonnen werden, wenn eine Schwangerschaft ausgeschlossen wurde. Bitte beachten Sie auch die Fachinformation von Lenalidomid.

### Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während und für mindestens 3 Monate nach der Behandlung mit Tafasitamab eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

### Schwangerschaft

Es wurden keine Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Tafasitamab durchgeführt.

Bisher liegen keine Daten mit der Anwendung von Tafasitamab bei Schwangeren vor. IgG ist jedoch bekanntermaßen plazentagängig und Tafasitamab kann aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften zu einer fetalen B-Zell-Depletion führen (siehe Abschnitt 5,1). Im Falle einer Exposition während der Schwangerschaft sollten Neugeborene auf B-Zell-Depletion überwacht werden und Impfungen mit Lebendimpfstoffen sollte verschoben werden, bis sich die Zellzahl der B-Zellen beim Neugeborenen erholt hat (siehe Abschnitt 4.4).

Die Anwendung von Tafasitamab während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Lenalidomid kann eine embryofetale Schädigung verursachen und ist in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, alle Bedingungen des Lenalidomid-Schwangerschaftsverhütungsprogramms sind erfüllt.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tafasitamab in die Muttermilch übergeht. Mütterliche IgG werden jedoch bekanntermaßen in die Muttermilch ausgeschieden. Bisher liegen keine Daten zur Anwendung von Tafasitamab bei stillenden Frauen vor und ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Frauen sollten darauf hingewiesen werden, während und für mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Tafasitamab nicht zu stillen.

### Fertilität

Es wurden keine spezifischen Studien zur Beurteilung der potenziellen Wirkungen von Tafasitamab auf die Fertilität durchgeführt. In einer Toxizitätsstudie mit wiederholter Verabreichung bei Tieren wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die männlichen und weiblichen Reproduktionsorgane beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

MINJUVI hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Patienten, die Tafasitamab anwendeten, wurde jedoch Ermüdung berichtet. Dies sollte beim Autofahren oder Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind: Infektionen (73 %), Neutropenie (51 %), Asthenie (38 %), Anämie (36 %), Diarrhoe (36 %), Thrombozytopenie (31 %), Husten (26 %), periphere Ödeme (24 %), Fieber (24 %), verminderter Appetit (22 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Infektion (26 %), einschließlich Pneumonie (7 %) und febriler Neutropenie (6 %).

Bei 15 % der Patienten wurde Tafasitamab aufgrund einer Nebenwirkung dauerhaft abgesetzt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu dauerhaftem Absetzen von Tafasitamab führten, waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen (5 %), Erkrankungen des Nervensystems (2,5 %) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (2,5 %).

Die Häufigkeit von Dosisanpassungen oder -unterbrechungen aufgrund von Nebenwirkungen betrug 65 %. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zur Unterbrechung der Behandlung mit Tafasitamab geführt haben, waren Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (41 %).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse gemäß MedDRA und nach Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen basieren auf der pivotalen Phase-II-Studie MOR208C203 (L-MIND) mit 81 Patienten. Die Patienten wurden im Median 7,7 Monate lang mit Tafasitamab behandelt. Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen in klinischen Studien basieren auf den Häufigkeiten von Nebenwirkungen jeglicher Ursache, wobei einem Teil der Nebenwirkungsereignisse andere Ursachen als das Arzneimittel, wie die Erkrankung, andere Arzneimittel oder unabhängige Ursachen, zugrunde liegen können.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere geordnet.

**Tabelle 2: Nebenwirkungen bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die Tafasitamab in der klinischen Studie MOR208C203 (L-MIND) erhielten**

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Bakterielle, Virus- und Pilzinfektionen <sup>+</sup> , einschließlich opportunistische Infektionen mit tödlichem Ausgang (z. B. bronchopulmonale Aspergillose, Bronchitis, Pneumonie und Harnwegsinfektion)
	Häufig	Sepsis (einschließlich neutropenische Sepsis)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig	Basalzellkarzinom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Febrile Neutropenie <sup>+</sup> , Neutropenie <sup>+</sup> , Thrombozytopenie <sup>+</sup> , Anämie, Leukopenie <sup>+</sup>
	Häufig	Lymphopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Hypogammaglobulinämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hypokaliämie, Appetit vermindert
	Häufig	Hypokalzämie, Hypomagnesiämie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen, Parästhesie, Dysgeusie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Dyspnoe, Husten
	Häufig	Exazerbation einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung, Nasenverstopfung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe, Obstipation, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hyperbilirubinämie, Transaminasen erhöht (beinhaltet ALT und/oder AST erhöht), Gamma-Glutamyltransferase erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Ausschlag (beinhaltet verschiedene Arten von Ausschlag, z. B. Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, erythematöser Hautausschlag)
	Häufig	Pruritus, Alopezie, Erythem, Hyperhidrosis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Rückenschmerzen, Muskelspasmen
	Häufig	Arthralgie, Schmerz in einer Extremität, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Kreatinin im Blut erhöht



<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie (einschließlich Unwohlsein), Ermüdung, Ödem peripher, Fieber
	Häufig	Schleimhautentzündung
Untersuchungen	Häufig	Gewicht erniedrigt, C-reaktives Protein erhöht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

+Weitere Informationen zu dieser Nebenwirkung finden sich im nachfolgenden Text.

Im Vergleich zu den Inzidenzen unter Kombinationstherapie mit Lenalidomid verringerten sich die Inzidenzen nicht-hämatologischer Nebenwirkungen unter Monotherapie mit Tafasitamab für verminderten Appetit, Asthenie, Hypokaliämie, Obstipation, Übelkeit, Muskelspasmen, Dyspnoe und erhöhtes C-reaktives Protein um mindestens 10 %.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Myelosuppression

Die Behandlung mit Tafasitamab kann zu schwerwiegender oder schwerer Myelosuppression, einschließlich Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie, führen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). In der L-MIND-Studie trat bei 65,4 % der Patienten, die mit Tafasitamab behandelt wurden, Myelosuppression (d. h. Neutropenie, febrile Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Lymphopenie oder Anämie) auf. Myelosuppression wurde durch Reduktion oder Unterbrechung von Lenalidomid, Unterbrechung von Tafasitamab und/oder Verabreichung von G-CSF behandelt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Myelosuppression führte bei 41 % zu einer Unterbrechung von Tafasitamab und bei 1,2 % zum Absetzen von Tafasitamab.

#### *Neutropenie/febrile Neutropenie*

Die Inzidenz von Neutropenie betrug 51 %. Die Inzidenz von Neutropenie Grad 3 oder 4 betrug 49 % und von febriler Neutropenie Grad 3 oder 4 12 %. Die mediane Dauer einer Neutropenie als Nebenwirkung betrug 8 Tage (Bereich 1 - 222 Tage); die mediane Zeit bis zum Beginn des erstmaligen Auftretens der Neutropenie betrug 49 Tage (Bereich 1 – 994 Tage).

#### *Thrombozytopenie*

Die Inzidenz von Thrombozytopenien betrug 31 %. Die Inzidenz von Thrombozytopenie Grad 3 oder 4 betrug 17 %. Die mediane Dauer einer Thrombozytopenie als Nebenwirkung betrug 11 Tage (Bereich 1 - 470 Tage); die mediane Zeit bis zum Beginn des erstmaligen Auftretens der Thrombozytopenie betrug 71 Tage (Bereich 1 - 358 Tage).

#### *Anämie*

Die Inzidenz von Anämie betrug 36 %. Die Inzidenz von Anämie Grad 3 oder 4 betrug 7 %. Die mediane Dauer einer Anämie als Nebenwirkung betrug 15 Tage (Bereich 1-535 Tage); die mediane Zeit bis zum Beginn des erstmaligen Auftretens der Anämie betrug 49 Tage (Bereich 1-1.129 Tage).

Wenn Patienten in der L-MIND-Studie von der Kombinationstherapiephase mit Tafasitamab und Lenalidomid zur verlängerten Monotherapiephase mit Tafasitamab allein umgestellt wurden, verringerten sich die Inzidenzen hämatologischer Ereignisse von Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie um mindestens 20 %; unter der Monotherapie mit Tafasitamab wurde kein Auftreten von febriler Neutropenie berichtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4)

#### Infektionen

In der L-MIND-Studie traten bei 73 % der Patienten Infektionen auf. Die Inzidenz von Infektionen Grad 3 oder 4 betrug 28 %. Die am häufigsten berichteten Infektionen Grad 3 oder höher waren Pneumonie (7 %), Infektionen der Atemwege (4,9 %), Harnwegsinfektionen (4,9 %) und Sepsis (4,9 %). Die Infektion nahm bei < 1 % der Patienten (Pneumonie) innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Behandlung einen tödlichen Verlauf.

Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von Infektionen Grad 3 oder 4 betrug 62,5 Tage (4 - 1.014 Tage). Die mediane Dauer einer Infektion betrug 11 Tage (1 - 392 Tage).

Empfehlungen zur Behandlung von Infektionen sind in Abschnitt 4.4 aufgeführt.

Infektionen führten bei 27 % zu einer Dosisunterbrechung von Tafasitamab und bei 4,9 % zum Absetzen von Tafasitamab.

#### Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

In der L-MIND Studie traten bei 6 % der Patienten Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auf. Alle infusionsbedingten Reaktionen waren Grad 1 und klangen am Tag des Auftretens ab. Achtzig Prozent dieser Reaktionen traten während Zyklus 1 oder 2 auf. Zu den Symptomen gehörten Schüttelfrost, Flush, Dyspnoe und Hypertonie (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### Immunogenität

Bei 245 Patienten, die mit Tafasitamab behandelt wurden, wurden keine behandlungsbedingten oder behandlungsverstärkten Anti-Tafasitamab-Antikörper beobachtet. Bei 17/245 Patienten (6,9 %) wurden vorbestehende Anti-Tafasitamab-Antikörper festgestellt, die keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit von Tafasitamab hatten.

#### Besondere Patientengruppen

##### Ältere Patienten

Von 81 Patienten, die in der L-MIND-Studie behandelt wurden, waren 56 (69 %) der Patienten > 65 Jahre alt. Bei Patienten > 65 Jahre lag eine zahlenmäßig höhere Inzidenz von schwerwiegenden behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (treatment emergent adverse events, TEAEs) (55 %) vor, als bei Patienten ≤ 65 Jahre (44 %).

##### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Im Falle einer Überdosierung sollten die Patienten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen beobachtet werden. Ggf. sollte eine unterstützende Behandlung erfolgen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper,  
ATC Code: L01FX12.

#### Wirkmechanismus

Tafasitamab ist ein Fc-verstärkter monoklonaler Antikörper, der gegen das CD19-Antigen auf der Oberfläche von Prä-B- und reifen B-Lymphozyten gerichtet ist.

Nach Bindung an CD19 vermittelt Tafasitamab B-Zell-Lyse durch:

- Bindung von Immun-Effektorzellen wie natürlichen Killerzellen,  $\gamma\delta$ -T-Zellen und Phagozyten
- direkte Induktion des Zelltods (Apoptose)

Die Fc-Modifikation führt zu einer verstärkten antikörperabhängigen zellulären Zytotoxizität und antikörperabhängiger zellulärer Phagozytose.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL führte Tafasitamab zu einer Reduktion der B-Zell-Zahl im peripheren Blut. In der L-Mind-Studie erreichte die relative Reduktion der B-Zell-Zahl

gegenüber Baseline nach acht Behandlungstagen 97 %. Die maximale B-Zell-Reduktion bei ca. 100 % (Median) wurde innerhalb von 16 Behandlungswochen erreicht.

Obwohl die Depletion von B-Zellen im peripheren Blut eine messbare pharmakodynamische Wirkung darstellt, ist sie nicht direkt mit der Depletion von B-Zellen in soliden Organen oder malignen Ablagerungen korreliert.

### Klinische Wirksamkeit

Tafasitamab plus Lenalidomid gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie wurde in der L-MIND-Studie, einer offenen, multizentrischen, einarmigen Studie, untersucht. Diese Studie wurde bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach 1 bis 3 vorherigen systemischen DLBCL-Therapien durchgeführt, die zum Zeitpunkt der Studie keine Kandidaten für eine Hochdosischemotherapie gefolgt von einer ASZT waren oder die eine ASZT abgelehnt hatten. Eine der vorherigen systemischen Therapien musste eine gegen CD20 gerichtete Therapie beinhalten. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin im Serum > 3 mg/dl) und Patienten mit Nierenfunktionsstörung (CrCL < 60 ml/min) sowie Patienten mit Vorgeschichte oder Nachweis einer klinisch signifikanten kardiovaskulären, ZNS- und/oder anderen systemischen Erkrankung wurden ausgeschlossen. Patienten mit bekannter Vorgeschichte eines DLBCL mit „Double-/Triple-Hit“-Genetik wurden ebenfalls bei Studieneintritt ausgeschlossen.

Bei den ersten drei Zyklen erhielten die Patienten 12 mg/kg Tafasitamab als Infusion an Tag 1, 8, 15 und 22 jedes 28-tägigen Zyklus, plus eine Aufsättigungsdosis an Tag 4 von Zyklus 1. Danach wurde Tafasitamab an den Tagen 1 und 15 jedes Zyklus bis zur Krankheitsprogression verabreicht. Prämedikation, einschließlich Antipyretika, Histamin-H1- und Histamin-H2-Rezeptorenblocker und Glukokortikosteroide, wurde 30 bis 120 Minuten vor den ersten drei Tafasitamab-Infusionen verabreicht.

Die Patienten nahmen 25 mg Lenalidomid täglich an den Tagen 1 bis 21 jedes 28-tägigen Zyklus bis zu 12 Zyklen lang ein.

Insgesamt 81 Patienten wurden in die L-MIND-Studie aufgenommen. Das mediane Alter betrug 72 Jahre (Bereich von 41 bis 86 Jahre), 89 % waren weiß und 54 % waren männlich. Von den 81 Patienten hatten 74 (91,4 %) einen ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1, und 7 (8,6 %) hatten einen ECOG-Score von 2. Die mediane Anzahl vorheriger Therapien betrug zwei (Bereich: 1 bis 4), wobei 40 Patienten (49,4 %) eine vorherige Therapie erhalten hatten, und 35 Patienten (43,2 %) 2 vorherige Behandlungslinien erhalten hatten. Fünf Patienten (6,2 %) hatten 3 vorherige Therapielinien und 1 Patient (1,2 %) hatte 4 vorherige Behandlungslinien erhalten. Alle Patienten erhielten zuvor eine CD20-haltige Therapie. Acht Patienten hatten die Diagnose eines von einem niedriggradigen Lymphom transformierten DLBCL. Fünfzehn Patienten (18,5 %) hatten eine primär refraktäre Erkrankung, 36 (44,4 %) sprachen auf die letzte vorherige Therapie nicht an und 34 (42,0 %) waren Rituximab-refraktär. Neun Patienten (11,1 %) hatten zuvor eine ASZT erhalten. Die Hauptgründe, aus denen Patienten keine Kandidaten für eine ASZT waren, umfassten Alter (45,7 %), refraktär gegenüber Salvage-Chemotherapie (23,5 %), Begleiterkrankungen (13,6 %) und Ablehnung einer Hochdosischemotherapie/ASZT (16,0 %).

Ein Patient erhielt Tafasitamab, aber nicht Lenalidomid. Die übrigen 80 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Tafasitamab und Lenalidomid. Alle Patienten, die in die L-MIND-Studie aufgenommen wurden, hatten eine auf lokaler Pathologie basierende DLBCL-Diagnose. Im Einklang mit der zentralen Pathologie-Prüfung konnte die Erkrankung von 10 Patienten jedoch nicht als DLBCL klassifiziert werden.

Die mediane Expositionsdauer gegenüber der Behandlung betrug 9,2 Monate (Bereich: 0,23, 54,67 Monate). Zweiunddreißig (39,5 %) Patienten schlossen 12 Zyklen Tafasitamab ab. Dreißig (37,0 %) Patienten schlossen 12 Zyklen Lenalidomid ab.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die beste objektive Ansprechrate (objective response rate, ORR), definiert als der Anteil der vollständigen und partiellen Responder gemäß Beurteilung durch eine unabhängige Prüfkommision (independent review committee, IRC). Andere Wirksamkeitsendpunkte umfassten Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR),

progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) und Gesamtüberleben (overall survival, OS). Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

**Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom in der MOR208C203- (L-MIND-) Studie**

Wirksamkeitsparameter	Tafasitamab + Lenalidomid (N = 81 [ITT]*)	
	30.11.2019 Stichtag (24-Monats-Analyse)	30.10.2020 Stichtag (35-Monats-Analyse)
<b>Primärer Endpunkt</b>		
<b>Beste objektive Ansprechrate (gemäß IRC)</b>		
Gesamtansprechrate, n (%) (95%-KI)	46 (56,8) [45,3; 67,8]	46 (56,8) [45,3; 67,8]
Vollständige Ansprechrate, n (%) (95%-KI)	32 (39,5) [28,8; 51,0]	32 (39,5) [28,8; 51,0]
Partielle Ansprechrate, n (%) (95%-KI)	14 (17,3) [9,8; 27,3]	14 (17,3) [9,8; 27,3]
<b>Sekundärer Endpunkt</b>		
<b>Gesamtdauer des Ansprechens (vollständiges + partielles Ansprechen) <sup>a</sup></b>		
Median, Monate (95%-KI)	34,6 [26,1; n.e.]	43,9 [26,1; n. e.]

ITT = Intention-to-Treat-Population; n. e. = nicht erreicht

\*Ein Patient erhielt nur Tafasitamab.

KI: Binomiales exaktes Konfidenzintervall unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode

<sup>a</sup> Kaplan-Meier-Schätzungen

Das Gesamtüberleben (OS) war ein sekundärer Endpunkt der Studie. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 42,7 Monaten (95%-KI: 38,0; 47,2) betrug das mittlere OS 31,6 Monate (95%-KI: 18,3; nicht erreicht).

Von den acht Patienten mit einem DLBCL eines transformierten früher indolenten Lymphoms hatten sieben Patienten ein objektives Ansprechen (drei Patienten ein vollständiges Ansprechen, vier Patienten ein partielles Ansprechen) und ein Patient eine stabile Erkrankung als das beste Ansprechen auf die Behandlung mit Lenalidomid und Tafasitamab.

#### Ältere Patienten

Im ITT-Set waren 36 von 81 Patienten  $\leq 70$  Jahre und 45 von 81 Patienten waren  $> 70$  Jahre. Insgesamt wurden keine Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen Patienten  $\leq 70$  Jahren und Patienten  $> 70$  Jahren beobachtet.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für MINJUVI eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Resorption, Verteilung, Biotransformation und Elimination wurden anhand einer populationspharmakokinetischen Analyse dokumentiert.

### Resorption

Basierend auf einer Analyse von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid betragen die durchschnittlichen Serum-Talspiegel ( $\pm$  Standardabweichung) von Tafasitamab 179 ( $\pm$  53)  $\mu\text{g/ml}$  während wöchentlichen intravenösen Verabreichungen von 12 mg/kg (plus einer weiteren Dosis an Tag 4 von Zyklus 1). Während der Verabreichung alle 14 Tage ab Zyklus 4 betragen die durchschnittlichen Serum-Talspiegel 153 ( $\pm$  68)  $\mu\text{g/ml}$ . Insgesamt betragen die maximalen Serumkonzentrationen von Tafasitamab 483 ( $\pm$  109)  $\mu\text{g/ml}$ .

### Verteilung

Das gesamte Verteilungsvolumen für Tafasitamab betrug 9,3 l.

### Biotransformation

Der exakte Weg, auf dem Tafasitamab metabolisiert wird, wurde nicht charakterisiert. Es wird erwartet, dass Tafasitamab als humaner monoklonaler IgG-Antikörper auf die gleiche Weise wie endogenes IgG über katabole Wege in kleine Peptide und Aminosäuren abgebaut wird.

### Elimination

Die Clearance von Tafasitamab betrug 0,41 l/Tag und die terminale Eliminationshalbwertszeit betrug 16,9 Tage. Nach Langzeit-Beobachtungen wurde festgestellt, dass sich die Tafasitamab-Clearance nach zwei Jahren im Laufe der Zeit auf 0,19 l/Tag verringert hatte.

### Besondere Patientengruppen

Alter, Körpergewicht, Geschlecht, Tumorgröße, Art der Erkrankung, B-Zell- oder absolute Lymphozytenzahl, Anti-Drug-Antikörper, Lactatdehydrogenase und Albuminspiegel im Serum hatten keinen relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tafasitamab. Der Einfluss der ethnischen Abstammung und Zugehörigkeit auf die Pharmakokinetik von Tafasitamab ist nicht bekannt.

### *Nierenfunktionsstörung*

Die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung wurden nicht formal in spezifischen klinischen Studien untersucht; es wurden jedoch keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Tafasitamab bei leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [creatinine clearance, CrCL]  $\geq$  30 und  $<$  90 ml/min, geschätzt mittels Cockcroft-Gault-Formel) beobachtet. Die Auswirkung einer schweren Nierenfunktionsstörung oder terminalen Niereninsuffizienz (CrCL  $<$  30 ml/min) ist unbekannt.

### *Leberfunktionsstörung*

Die Auswirkung einer Leberfunktionsstörung wurden nicht formal in spezifischen klinischen Studien untersucht; es wurden jedoch keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Tafasitamab bei leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin  $\leq$  normale Obergrenze [upper limit of normal, ULN] und Aspartataminotransferase [AST]  $>$  ULN, oder Gesamtbilirubin 1- bis 1,5-fache ULN und jegliche AST) beobachtet. Die Auswirkung einer mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin  $>$  1,5-fache ULN und jegliche AST) ist unbekannt.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die präklinischen Daten lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

### Toxizitätsstudien bei wiederholter Gabe

Tafasitamab hat sich als hochspezifisch für das CD19-Antigen auf B-Zellen gezeigt. Studien zur Toxizität nach intravenöser Verabreichung an Cynomolgus-Affen zeigten keine anderen Wirkungen als die erwartete pharmakologische Depletion von B-Zellen im peripheren Blut und im Lymphgewebe. Diese Veränderungen bildeten sich nach Absetzen der Behandlung zurück.

### Mutagenität/Karzinogenität

Da es sich bei Tafasitamab um einen monoklonalen Antikörper handelt, wurden keine Studien zur Genotoxizität und Karzinogenität durchgeführt, da solche Untersuchungen für dieses Molekül in der vorgeschlagenen Indikation nicht relevant sind.

### Reproduktionstoxizität

Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität sowie spezifische Studien zur Beurteilung der Wirkungen auf die Fertilität wurden mit Tafasitamab nicht durchgeführt. In der 13-wöchigen Toxizitätsstudie mit wiederholter Gabe bei Cynomolgusaffen wurden jedoch keine unerwünschten Wirkungen auf die Fortpflanzungsorgane bei Männchen und Weibchen und keine Wirkungen auf die Länge des Menstruationszyklus bei Weibchen beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumcitrat (Ph.Eur.)  
Citronensäure-Monohydrat  
Trehalose-Dihydrat  
Polysorbat 20

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.  
Es wurden keine Inkompatibilitäten mit Standard-Infusionsmaterialien beobachtet.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnete Durchstechflasche  
4 Jahre

#### Rekonstituierte Lösung (vor der Verdünnung)

Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung wurde bei 2 °C - 25 °C bis zu 24 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte Lösung sofort verwendet werden, es sei denn, die Rekonstitutionsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerzeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Nicht einfrieren oder schütteln.

#### Verdünnte Lösung (für die Infusion)

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde bei 2 °C - 8 °C für maximal 36 Stunden, gefolgt von bis zu 24 Stunden bei bis zu 25 °C, nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerzeiten und -bedingungen vor dem Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung ist unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt. Nicht einfrieren oder schütteln.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus durchsichtigem Typ-I-Glas mit einem Butyl-Gummistopfen, Aluminium-Bördelkappe und einem Kunststoffschnappdeckel, die 200 mg Tafasitamab enthält. Die Packungsgröße umfasst eine Durchstechflasche.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

MINJUVI wird in sterilen, konservierungsmittelfreien Durchstechflaschen zum Einmalgebrauch bereitgestellt.

MINJUVI muss vor der intravenösen Infusion rekonstituiert und verdünnt werden.

Zur Rekonstitution und Verdünnung ist ein aseptisches Verfahren anzuwenden.

### Hinweise zur Rekonstitution

- Bestimmen Sie die Tafasitamab-Dosis auf der Grundlage des Gewichts des Patienten durch Multiplikation von 12 mg mit dem Gewicht (kg) des Patienten. Anschließend die Anzahl der benötigten Tafasitamab-Durchstechflaschen berechnen (jede Durchstechflasche enthält 200 mg Tafasitamab) (siehe Abschnitt 4.2).
- Mit einer sterilen Spritze jeder MINJUVI-Durchstechflasche vorsichtig 5,0 ml steriles Wasser für Injektionszwecke hinzufügen. Richten Sie den Flüssigkeitsstrahl gegen die Wand der einzelnen Durchstechflasche und nicht direkt auf das lyophilisierte Pulver.
- Die rekonstituierte(n) Durchstechflasche(n) vorsichtig schwenken, damit sich das lyophilisierte Pulver besser auflöst. Nicht schütteln oder heftig schwenken. Den Inhalt nicht entnehmen, bevor sich alle Feststoffe vollständig aufgelöst haben. Das lyophilisierte Pulver sollte sich innerhalb von 5 Minuten auflösen.
- Die rekonstituierte Lösung sollte eine farblose bis leicht gelbliche Lösung sein. Stellen Sie vor dem Fortfahren durch visuelle Überprüfung sicher, dass keine Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind. Wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist oder sichtbare Partikel enthält, entsorgen Sie die Durchstechflasche(n).

### Hinweise zur Verdünnung

- Es sollte ein Infusionsbeutel mit 250 ml 0,9 %iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung verwendet werden.
- Das benötigte Gesamtvolumen der rekonstituierten 40-mg/ml-Tafasitamab-Lösung berechnen. Dem Infusionsbeutel das entsprechende Volumen entnehmen und das entnommene Volumen entsorgen.
- Das gesamte berechnete Volumen (ml) der rekonstituierten Tafasitamab-Lösung aus der/den Durchstechflaschen aufziehen und langsam in den Infusionsbeutel mit 0,9 %iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung geben. Jeglichen nicht verwendeten Rest von Tafasitamab, der in der Durchstechflasche zurückgeblieben ist, entsorgen.
- Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 2 mg/ml und 8 mg/ml Tafasitamab betragen.
- Den Infusionsbeutel langsam umdrehen, um den Inhalt vorsichtig zu mischen. Nicht schütteln.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Niederlande

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/21/1570/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. August 2021

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.



## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig im</b>
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid bei der Behandlung von diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen bei Patienten zu bestätigen, für die eine ASZT nicht infrage kommt, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine einarmige Studie zu Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid für die zugelassene Indikation gemäß einem genehmigten Prüfplan durchführen und die Ergebnisse vorlegen.	Dezember 2026
Um das Sicherheitsprofil von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid erneut zu bestätigen, sollte der Antragsteller die Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie zum Vergleich von Tafasitamab und Lenalidomid als Zusatz zu R-CHOP gegenüber R-CHOP bei zuvor unbehandelten, hoch-intermediären Hochrisikopatienten mit erstmalig diagnostiziertem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) vorlegen.	Dezember 2025
Um die langfristige Sicherheit von Tafasitamab zu bestätigen, sollte der Antragsteller die Ergebnisse einer randomisierten, multizentrischen Phase-II/III-Studie zu Tafasitamab mit Bendamustin im Vergleich zu Rituximab mit Bendamustin bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (R-R DLBCL), für die eine hochdosierte Chemotherapie (high-dose chemotherapy, HDC) und autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt, vorlegen.	März 2025

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MINJUVI 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Tafasitamab

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 200 mg Tafasitamab.  
Nach Rekonstitution enthält jeder ml der Lösung 40 mg Tafasitamab.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumcitrat (Ph.Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat und Polysorbat 20. Für weitere Informationen bitte Packungsbeilage beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
1 Durchstechflasche

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Umkarton für Deutschland  
verw. bis

Umkarton für Österreich, Belgien und Luxemburg  
EXP

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.  
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/21/1570/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Umkarton für Deutschland  
Ch.-B.

Umkarton für Österreich, Belgien und Luxemburg  
Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN



**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

MINJUVI 200 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats  
Tafasitamab  
i.v. Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **MINJUVI 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Tafasitamab**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist MINJUVI und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von MINJUVI beachten?
3. Wie ist MINJUVI anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist MINJUVI aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist MINJUVI und wofür wird es angewendet?**

##### **Was ist MINJUVI?**

MINJUVI enthält den Wirkstoff Tafasitamab. Dies ist eine bestimmte Art von Protein, das als monoklonaler Antikörper bezeichnet wird und entwickelt wurde, um Krebszellen abzutöten. Dieses Protein wirkt, indem es sich an ein spezifisches Ziel auf der Oberfläche einer bestimmten Art von weißen Blutkörperchen namens B-Zellen oder B-Lymphozyten anheftet. Wenn Tafasitamab an die Oberfläche dieser Zellen bindet, führt das zum Absterben der Zellen.

##### **Wofür wird MINJUVI angewendet?**

MINJUVI wird zur Behandlung von Erwachsenen mit einer Krebserkrankung der B-Zellen namens diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom angewendet. Es wird angewendet, wenn die Krebserkrankung erneut auftritt oder auf die vorherige Behandlung nicht angesprochen hat, bei Patienten, die nicht stattdessen mit einer Stammzelltransplantation behandelt werden können.

##### **Welche anderen Arzneimittel werden gemeinsam mit MINJUVI verabreicht?**

MINJUVI wird zu Beginn der Behandlung gemeinsam mit einem anderen Krebsmedikament, Lenalidomid, angewendet; im Anschluss wird die Behandlung nur mit MINJUVI fortgesetzt.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von MINJUVI beachten?**

##### **MINJUVI darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Tafasitamab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

## Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie MINJUVI anwenden, wenn Sie eine Infektion haben oder wenn Sie in der Vergangenheit wiederkehrende Infektionen hatten.

Während der Behandlung mit MINJUVI werden Sie unter Umständen Folgendes bemerken:

- **Infusionsbedingte Reaktionen**  
Infusionsbedingte Reaktionen können am häufigsten während der ersten Infusion auftreten. Ihr Arzt wird Sie auf infusionsbedingte Reaktionen während der Infusion von MINJUVI überwachen. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion Reaktionen wie Fieber, Schüttelfrost, Hautrötung mit Hitzegefühl, Ausschlag oder Atembeschwerden auftreten.  
Ihr Arzt wird Ihnen vor jeder Infusion Medikamente geben, um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen zu verringern. Wenn bei Ihnen keine Reaktionen auftreten, kann Ihr Arzt entscheiden, dass Sie bei späteren Infusionen diese Medikamente nicht benötigen.
- **Verringerte Anzahl von Blutkörperchen**  
Die Behandlung mit MINJUVI kann die Anzahl einiger Arten von Blutkörperchen in Ihrem Körper, wie weiße Blutkörperchen namens Neutrophile, Blutplättchen und rote Blutkörperchen, stark verringern. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie Fieber von 38 °C oder höher haben oder Anzeichen von Blutergüssen oder Blutungen auftreten, da dies möglicherweise Anzeichen einer solchen Verringerung sein können.  
Ihr Arzt wird Ihr Blutbild während der gesamten Behandlung und vor Beginn jedes Behandlungszyklus überprüfen.
- **Infektionen**  
Während und nach der Behandlung mit MINJUVI können schwerwiegende Infektionen, einschließlich Infektionen, die zum Tod führen können, auftreten. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Anzeichen einer Infektion bemerken, wie Fieber von 38 °C oder höher, Schüttelfrost, Husten oder Schmerzen beim Wasserlassen.
- **Tumorlysesyndrom**  
Bei einigen Personen kann es durch den raschen Abbau von Krebszellen während der Behandlung zu einer ungewöhnlich hohen Konzentration einiger Substanzen (wie Kalium oder Harnsäure) im Blut kommen. Dies wird als Tumorlysesyndrom bezeichnet. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit oder Ermüdung, dunkler Urin, weniger Urin oder Seiten- oder Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Taubheitsgefühl oder Herzklopfen auftreten. Ihr Arzt kann Ihnen vor jeder Infusion Medikamente geben, um das Risiko eines Tumorlysesyndroms zu verringern, und Blutuntersuchungen durchführen, um Sie auf ein Tumorlysesyndrom zu untersuchen.

Benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Probleme bemerken.

## Kinder und Jugendliche

MINJUVI wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da keine Informationen zur Anwendung in dieser Altersgruppe vorliegen.

## Anwendung von MINJUVI zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Die Anwendung von Lebendimpfstoffen während der Behandlung mit Tafasitamab wird nicht empfohlen.

## Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

- **Empfängnisverhütung**  
Frauen im gebärfähigen Alter wird während der Behandlung mit MINJUVI und für mindestens 3 Monate nach dem Ende der Behandlung die Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode empfohlen.
- **Schwangerschaft**  
MINJUVI darf während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht angewendet werden. Eine Schwangerschaft muss vor der Behandlung ausgeschlossen werden. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit MINJUVI schwanger werden oder vermuten, schwanger zu sein.  
  
MINJUVI wird für bis zu 12 Zyklen gemeinsam mit Lenalidomid verabreicht. **Lenalidomid kann das ungeborene Kind schädigen und darf während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht angewendet werden**, es sei denn, es werden alle Bedingungen des Lenalidomid-Schwangerschaftsverhütungsprogramms eingehalten. Ihr Arzt wird Ihnen weitere Informationen und Empfehlungen geben.
- **Stillzeit**  
Sie dürfen während der Behandlung mit MINJUVI und bis mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen. Es ist nicht bekannt, ob Tafasitamab in die Muttermilch übergeht.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

MINJUVI hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Patienten, die Tafasitamab anwendeten, wurde jedoch Ermüdung berichtet. Dies sollte beim Autofahren oder Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden.

### **MINJUVI enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 37,0 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro 5 Durchstechflaschen (die Dosis eines Patienten mit einem Gewicht von 83 kg). Dies entspricht 1,85 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

### **3. Wie ist MINJUVI anzuwenden?**

Ein Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Krebserkrankungen wird Ihre Behandlung beaufsichtigen. MINJUVI wird über eine Infusion (Tropf) in eine Ihrer Venen verabreicht. Während und nach der Infusion werden Sie regelmäßig auf infusionsbedingte Nebenwirkungen überprüft. Sie erhalten MINJUVI in Zyklen von 28 Tagen. Die Dosis, die Sie erhalten, basiert auf Ihrem Gewicht und wird von Ihrem Arzt festgelegt.

Die empfohlene Dosis beträgt 12 mg Tafasitamab pro Kilogramm Körpergewicht. Sie wird gemäß dem folgenden Zeitplan als Infusion in eine Vene verabreicht:

- Zyklus 1: Infusion an Tag 1, 4, 8, 15 und 22 des Zyklus
- Zyklen 2 und 3: Infusion an Tag 1, 8, 15 und 22 jedes Zyklus
- Ab Zyklus 4: Infusion an Tag 1 und 15 jedes Zyklus

Zusätzlich verordnet Ihnen Ihr Arzt die Einnahme von Lenalidomid-Kapseln für bis zu zwölf Zyklen. Die empfohlene Initialdosis Lenalidomid beträgt 25 mg täglich an den Tagen 1 bis 21 jedes Zyklus. Der Arzt passt die Initialdosis und nachfolgende Dosen bei Bedarf an.

Nach maximal zwölf Zyklen der Kombinationstherapie wird die Behandlung mit Lenalidomid beendet. Die Behandlungszyklen werden mit MINJUVI allein fortgesetzt, bis sich die Erkrankung verschlimmert oder bei Ihnen unzumutbare Nebenwirkungen auftreten.

#### **Wenn Sie eine größere Menge MINJUVI erhalten haben, als Sie sollten**

Da das Arzneimittel im Krankenhaus unter Aufsicht eines Arztes verabreicht wird, ist dies unwahrscheinlich. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie glauben, dass Ihnen möglicherweise zu viel MINJUVI verabreicht wurde.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal**, wenn bei Ihnen eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt – Sie benötigen eventuell dringend medizinische Behandlung. Hierbei kann es sich um neue Symptome oder eine Veränderung Ihrer derzeitigen Symptome handeln.

- schwerwiegende Infektionen, mögliche Symptome: Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen, Husten, Kurzatmigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall. Diese könnten besonders ausgeprägt sein, wenn Ihnen mitgeteilt wurde, dass Sie eine geringe Anzahl von weißen Blutkörperchen haben, die als Neutrophile bezeichnet werden.
- Pneumonie (Lungenentzündung)
- Sepsis (Infektion in der Blutbahn)

#### **Sonstige Nebenwirkungen**

Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- verringerte Anzahl von Blutkörperchen
  - weiße Blutkörperchen, insbesondere eine Art, die als Neutrophile bezeichnet wird; mögliche Symptome: Fieber von 38 °C oder höher oder Symptome einer Infektion
  - Blutplättchen; mögliche Symptome: ungewöhnliche Blutergüsse oder Blutungen ohne oder nach nur geringfügiger Verletzung
  - rote Blutkörperchen; mögliche Symptome: blasse Haut oder Lippen, Müdigkeit, Kurzatmigkeit
- bakterielle, virale- oder Pilzinfektionen, wie Infektionen der Atemwege, Bronchitis, Lungenentzündung, Harnwegsinfektionen
- Ausschlag
- niedriger Kaliumspiegel in Blutuntersuchungen
- Muskelkrämpfe
- Rückenschmerzen
- Schwellung der Arme und/oder Beine aufgrund von Flüssigkeitsansammlung
- Schwäche, Müdigkeit, allgemeines Unwohlsein
- Fieber
- Durchfall
- Verstopfung
- Bauchschmerzen
- Übelkeit
- Erbrechen
- Husten

- Kurzatmigkeit
- verminderter Appetit

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verschlechterung von Atembeschwerden durch eine Verengung der Atemwege der Lunge, sogenannte chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD).
- Kopfschmerzen
- Empfindungsstörungen der Haut, wie Kribbeln, Prickeln, Taubheitsgefühl
- Juckreiz
- Rötung der Haut
- Infusionsbedingte Reaktionen  
Diese Reaktionen können während der Infusion von MINJUVI oder innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion auftreten. Mögliche Symptome sind Fieber, Schüttelfrost, Hautrötung mit Hitzegefühl oder Atembeschwerden.
- veränderter Geschmackssinn
- Haarausfall
- abnorme Schweißausbrüche
- Schmerzen in Armen und Beinen
- Muskel- und Gelenkschmerzen
- Gewichtsabnahme
- verstopfte Nase
- Entzündung der Schleimhäute, wie die Mundschleimhaut
- Mangel an bestimmten weißen Blutkörperchen, die als Lymphozyten bezeichnet werden, in Blutuntersuchungen
- ein Problem mit dem Immunsystem, das als Hypogammaglobulinämie bezeichnet wird
- in Blutuntersuchungen niedrige Blutspiegel von
  - Calcium
  - Magnesium
- in Blutuntersuchungen erhöhte Blutspiegel von
  - C-reaktivem Protein, was die Folge einer Entzündung oder Infektion sein kann
  - Kreatinin, einem Abbauprodukt von Muskelgewebe
  - Leberenzymen: Gamma-Glutamyltransferase, Transaminasen
  - Bilirubin, ein gelbes Abbauprodukt des Blutfarbstoffs
- ein Hautkrebs, der als Basalzellkarzinom bezeichnet wird

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist MINJUVI aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche und dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was MINJUVI enthält**

- Der Wirkstoff ist Tafasitamab. Eine Durchstechflasche enthält 200 mg Tafasitamab. Nach Rekonstitution enthält jeder ml der Lösung 40 mg Tafasitamab.
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumcitrat (Ph.Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat, Polysorbat 20 (siehe Abschnitt 2 „MINJUVI enthält Natrium“).

### **Wie MINJUVI aussieht und Inhalt der Packung**

MINJUVI ist ein Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Es ist ein weißes bis leicht gelbliches lyophilisiertes Pulver in einer Durchstechflasche aus durchsichtigem Glas mit einem Gummistopfen, Aluminium-Bördelkappe und Kunststoffschnappdeckel. Jeder Karton enthält 1 Durchstechflasche.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

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

### **Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ.**

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

### **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

---

### **Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

MINJUVI wird in sterilen, konservierungsmittelfreien Durchstechflaschen zum Einmalgebrauch bereitgestellt.

MINJUVI muss vor der intravenösen Infusion rekonstituiert und verdünnt werden.

Zur Rekonstitution und Verdünnung ist ein aseptisches Verfahren anzuwenden.

### **Hinweise zur Rekonstitution**

- Bestimmen Sie die Tafasitamab-Dosis auf der Grundlage des Gewichts des Patienten durch Multiplikation von 12 mg mit dem Gewicht (kg) des Patienten. Anschließend die Anzahl der benötigten Tafasitamab-Durchstechflaschen berechnen (jede Durchstechflasche enthält 200 mg Tafasitamab).



- Mit einer sterilen Spritze jeder MINJUVI-Durchstechflasche vorsichtig 5,0 ml steriles Wasser für Injektionszwecke hinzufügen. Richten Sie den Flüssigkeitsstrahl gegen die Wand der einzelnen Durchstechflasche und nicht direkt auf das lyophilisierte Pulver.
- Die rekonstituierte(n) Durchstechflasche(n) vorsichtig schwenken, damit sich das lyophilisierte Pulver besser auflöst. Nicht schütteln oder heftig schwenken. Den Inhalt nicht entnehmen, bevor sich alle Feststoffe vollständig aufgelöst haben. Das lyophilisierte Pulver sollte sich innerhalb von 5 Minuten auflösen.
- Die rekonstituierte Lösung sollte eine farblose bis leicht gelbliche Lösung sein. Stellen Sie vor dem Fortfahren durch visuelle Überprüfung sicher, dass keine Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind. Wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist oder sichtbare Partikel enthält, entsorgen Sie die Durchstechflasche(n).

### **Hinweise zur Verdünnung**

- Es sollte ein Infusionsbeutel mit 250 ml 0,9 %iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung verwendet werden.
- Das benötigte Gesamtvolumen der rekonstituierten 40-mg/ml-Tafasitamab-Lösung berechnen. Dem Infusionsbeutel das entsprechende Volumen entnehmen und das entnommene Volumen entsorgen.
- Das gesamte berechnete Volumen (ml) der rekonstituierten Tafasitamab-Lösung aus der/den Durchstechflaschen aufziehen und langsam in den Infusionsbeutel mit 0,9 %iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung geben. Jeglichen nicht verwendeten Rest von Tafasitamab, der in der Durchstechflasche zurückgeblieben ist, entsorgen.
- Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 2 mg/ml und 8 mg/ml Tafasitamab betragen.
- Den Infusionsbeutel langsam umdrehen, um den Inhalt vorsichtig zu mischen. Nicht schütteln.

### **Art der Anwendung**

- Bei der ersten Infusion von Zyklus 1 sollte die intravenöse Infusionsrate für die ersten 30 Minuten 70 ml/h betragen. Danach die Rate erhöhen, um die erste Infusion innerhalb eines Zeitraums von 2,5 Stunden abzuschließen.
- Alle nachfolgenden Infusionen sollten innerhalb eines Zeitraums von 1,5 bis 2 Stunden verabreicht werden.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.
- MINJUVI darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

### **Rekonstituierte Lösung (vor der Verdünnung)**

Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung wurde bei 2 °C - 25 °C bis zu 24 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte Lösung sofort verwendet werden, es sei denn, die Rekonstitutionsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerzeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

### **Verdünnte Lösung (für die Infusion):**

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde bei 2 °C - 8 °C für maximal 36 Stunden, gefolgt von bis zu 24 Stunden bei bis zu 25 °C, nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerzeiten und -bedingungen vor dem Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung ist unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.