

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MINJUVI 200 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli kuiva-ainetta sisältää 200 mg tafasitamabia.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen yksi millilitra liuosta sisältää 40 mg tafasitamabia.

Tafasitamabi on humanisoitu CD19-spesifinen monoklonaalinen immunoglobuliini G:n (IgG:n) alaluokan vasta-aine. Tafasitamabia valmistetaan nisäkässoluissa (kiinanhamsterin munasarjasoluissa) yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi MINJUVI-injektioampulli sisältää 7,4 mg natriumia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten). Valkoinen tai hieman kellertävä kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

MINJUVI on tarkoitettu käytettäväksi lenalidomidin kanssa ja sen jälkeen MINJUVI-monoterapiana aikuispotilailla, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma (DLBCL) ja jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon (ASCT).

4.2 Annostus ja antotapa

MINJUVI-annoksen antaa syöpäpotilaiden hoitoon erikoistunut terveydenhuollon ammattilainen.

Suosittelun esilääkitys

Infuusioon liittyvien reaktioiden vähentämiseen tarkoitettu esilääkitys on annettava vähintään 30 minuuttia ja korkeintaan 2 tuntia ennen tafasitamabi-infuusiota. Potilaille, jotka eivät saa infuusioon liittyviä reaktioita ensimmäisen 3 infuusion aikana, esilääkitys on valinnaista myöhempien infuusioiden yhteydessä.

Esilääkitys voi sisältää kuumetta alentavia lääkkeitä (esim. parasetamoli), histamiini H1 -reseptorin salpaajia (esim. difenhydramiini), histamiini H2 -reseptorin salpaajia (esim. simetidiini) tai glukokortikosteroideja (esim. metyyliprednisoloni).

Infuusioon liittyvien reaktioiden hoito

Jos infuusioon liittyviä reaktioita esiintyy (vakavuusaste vähintään 2), infuusio on keskeytettävä. Lisäksi on aloitettava oireiden mukainen lääkinnällinen hoito. Kun oireet on hoidettu tai niiden vakavuusaste on laskenut tasolle 1, MINJUVI-infuusiota voidaan jatkaa alennetulla infuusionopeudella (katso taulukko 1).

Jos potilaalla on ollut infuusioon liittyvä reaktio, jonka vakavuusaste on 1–3, ennen seuraavaa tafasitamabi-infuusioita on annettava esilääkitys.

Annostus

Suositteltu MINJUVI-annos on 12 mg painokiloa kohden ja se annetaan laskimonsisäisenä infuusiona seuraavan aikataulun mukaisesti:

- Sykli 1: infuusio hoitosyklin päivinä 1, 4, 8, 15 ja 22.
- Syklit 2 ja 3: infuusio hoitosyklin päivinä 1, 8, 15 ja 22.
- Syklistä 4 eteenpäin kunnes sairaus etenee: infuusio syklien päivinä 1 ja 15.

Hoitosyklin pituus on 28 päivää.

Lisäksi potilaiden pitää ottaa lenalidomidikapseleita suositellulla päivittäisellä 25 mg:n aloitusannoksella kunkin syklin päivinä 1–21. Aloitusannosta ja sen jälkeisiä annoksia voidaan muuttaa lenalidomidin valmisteyhteenvedon mukaisesti.

MINJUVI-valmisteen ja lenalidomidin yhdistelmää annetaan korkeintaan 12 syklin ajan.

Lenalidomidihoito on lopetettava viimeistään 12 yhdistelmähoitosyklin jälkeen. Potilaan MINJUVI-infuusioita jatketaan monoterapiana jokaisen 28-päiväisen hoitosyklin päivinä 1 ja 15, kunnes sairaus etenee tai toksisuus muuttuu kestävämmäksi.

Annoksen muutokset

Taulukossa 1 esitetään tehtävät annosmuutokset haittavaikutuksia havaittaessa. Lenalidomidin annosmuutosten osalta pyydetään tutustumaan myös lenalidomidin valmisteyhteenvedon.

Taulukko 1. Annosmuutokset haittavaikutuksia havaittaessa

Haittavaikutus	Vakavuus	Annosmuutos
Infuusioon liittyvät reaktiot	Vakavuusaste 2 (kohtalainen)	<ul style="list-style-type: none">• Keskeytä MINJUVI-infuusio välittömästi ja hoida oireita.• Kun oireet ovat hälvenneet tai niiden vakavuusaste on enää 1, jatka MINJUVI-infuusiota korkeintaan 50 %:n nopeudella reaktion aiheuttaneeseen nopeuteen verrattuna. Jos potilas ei saa lisäreaktioita 1 tunnin sisällä ja elintoiminnot ovat vakaat, infuusionopeutta voidaan nostaa toleranssin mukaisesti 30 minuutin välein korkeintaan reaktion aiheuttaneeseen nopeuteen asti.
	Vakavuusaste 3 (vaikea)	<ul style="list-style-type: none">• Keskeytä MINJUVI-infuusio välittömästi ja hoida oireita.• Kun oireet ovat hälvenneet tai niiden vakavuusaste on enää 1, jatka MINJUVI-infuusiota korkeintaan 25 %:n nopeudella reaktion aiheuttaneeseen nopeuteen verrattuna. Jos potilas ei saa lisäreaktioita 1 tunnin sisällä ja elintoiminnot ovat vakaat, infuusionopeutta voidaan nostaa toleranssin mukaisesti 30 minuutin välein korkeintaan 50 %:iin reaktion aiheuttaneesta nopeudesta.• Jos reaktio uusiutuu infuusion aikana, keskeytä infuusio välittömästi.

	Vakavuusaste 4 (hengenvaarallinen)	<ul style="list-style-type: none"> • Lopeta infuusio välittömästi ja lopeta MINJUVI-valmisteen käyttö pysyvästi.
Myelosuppressio	Verihiutalemäärä alle 50 000/ μ l	<ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä MINJUVI- ja lenalidomidihoito ja seuraa täydellistä verenkuvaa viikoittain, kunnes verihiutalemäärä on vähintään 50 000/μl. • Jatka MINJUVI-hoitoa samalla annoksella ja lenalidomidihoitoa alennetulla annoksella, jos verihiutalemäärä palaa tasolle \geq 50 000/μl. Katso tarkempia tietoja lenalidomidiannoksen muuttamisesta lenalidomidin valmisteyhteenvedosta.
	Neutrofiilimäärä alle 1 000/ μ l vähintään 7 päivän ajan tai Neutrofiilimäärä alle 1 000/ μ l ja kehon lämpötila nousee vähintään 38 °C:seen tai Neutrofiilimäärä alle 500/ μ l	<ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä MINJUVI- ja lenalidomidihoito ja seuraa täydellistä verenkuvaa viikoittain, kunnes neutrofiilimäärä on vähintään 1 000/μl. • Jatka MINJUVI-hoitoa samalla annoksella ja lenalidomidihoitoa alennetulla annoksella, jos neutrofiilimäärä palaa tasolle \geq 1 000/μl. Katso tarkempia tietoja lenalidomidiannoksen muuttamisesta lenalidomidin valmisteyhteenvedosta.

Erytispotilasryhmät

Pediatriset potilaat

MINJUVI-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäillä potilailla (\geq 65-vuotiaat).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole annostelusuositustietoja.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole annostelusuositustietoja.

Antotapa

MINJUVI-valmiste on tarkoitettu laskimonsisäiseen käyttöön käyttövalmiiksi saattamisen ja laimennuksen jälkeen.

- Syklin 1 ensimmäisessä infuusiossa laskimonsisäisen infuusion nopeuden on oltava 70 ml tunnissa ensimmäisten 30 minuutin ajan. Sen jälkeen nopeutta lisätään niin, että koko ensimmäinen infuusio voidaan suorittaa 2,5 tunnissa.
- Kaikki sen jälkeiset infuusiot on annettava 1,5–2 tunnissa.
- Haittavaikutustapauksessa on harkittava taulukossa 1 mainittuja annosmuutoksia.
- MINJUVI-valmistetta ei saa antaa yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa saman infuusioletkun kautta.

- MINJUVI-valmistetta ei saa antaa laskimonsisäisenä pistoksena eikä bolusinjektiona.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyvät reaktiot ovat mahdollisia ja niistä on raportoitu useammin ensimmäisen infuusion yhteydessä (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava tarkoin koko infuusion ajan. Potilaita on ohjeistettava ottamaan yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, jos heillä on merkkejä tai oireita infuusioon liittyvistä reaktioista, kuten kuumetta, vilunväristyksiä, ihottumaa tai hengitysvaikeuksia 24 tunnin kuluessa infuusiosta. Potilaille on annettava esilääkitystä ennen tafasitamabi-infuusion aloittamista. Riippuen infuusioon liittyvän reaktion vakavuudesta tafasitamabi-infuusio on keskeytettävä tai lopetettava ja soveltuva lääkinnällinen hoito aloitettava (ks. kohta 4.2).

Myelosuppressio

Tafasitamabihoito voi aiheuttaa vakavaa ja/tai vaikeaa myelosuppressiota, mukaan lukien neutropeniaa, trombositopeniaa ja anemiaa (ks. kohta 4.8). Täydellinen verenkuvaa on määritettävä ennen jokaista hoitosykliä koko hoidon ajan. Jos haittavaikutus on vakava, tafasitamabi-infuusio on keskeytettävä (katso taulukko 1). Katso tarkempia tietoja lenalidomidiannoksen muuttamisesta lenalidomidin valmisteyhteenvedosta.

Neutropenia

Neutropeniasta, mukaan lukien febrilistä neutropeniasta, on raportoitu tafasitamabihoidon yhteydessä. Hoitona on harkittava granulosityttipesäkkeitä stimuloivien tekijöiden (G-CSF:iden) antamista erityisesti, jos potilaiden neutropenia on vakavuusasteeltaan 3 tai 4. Kehittyvän infektion oireisiin on varauduttava, ja mahdolliset infektiot on arvioitava ja hoidettava.

Trombositopenia

Trombositopeniasta on raportoitu tafasitamabihoidon yhteydessä. Samanaikaisten lääkevalmisteiden käytön keskeyttämistä on harkittava, jos ne saattavat lisätä verenvuotoriskiä (esim. verihiutaleiden estäjät, antikoagulantit). Potilaita pitää ohjeistaa ilmoittamaan mustelmien tai verenvuodon merkeistä ja oireista välittömästi.

Infektiot

Tafasitamabilla hoidetuilla potilailla on esiintynyt vakavia ja kuolemaan johtavia infektiota, mukaan lukien opportunistisia infektiota. Tafasitamabia voi antaa potilaille, joilla on aktiivinen infektio ainoastaan, jos infektiota hoidetaan asianmukaisesti ja se on hyvin hallinnassa. Potilailla, joilla on aiemmin ollut toistuvia tai kroonisia infektiota, voi olla kohonnut infektioriski ja heitä on valvottava sen mukaisesti.

Potilaita pitää ohjeistaa ottamaan yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, jos heillä on kuumetta tai muita mahdollisen infektion merkkejä, kuten vilunväristyksiä, yskää tai kipua virtsaamisen yhteydessä.

Tuumorilyysioireyhtymä

Tuumorilyysioireyhtymän riski voi olla kohonnut potilailla, joilla on merkittävä tuumorikuorma ja nopeasti proliferoituva kasvain. DLBCL-potilailla on havaittu tuumorilyysioireyhtymää tafasitamabihoidon aikana. Soveltuvat toimenpiteet / ennaltaehkäisevä hoito on toteutettava

paikallisten ohjeiden mukaan ennen tafasitamabihoidon toteuttamista. Potilaita on seurattava tarkasti tuumorilyysioireyhtymän varalta tafasitamabihoidon aikana.

Rokotukset

Rokotusta elävillä rokotteilla tafasitamabihoidon jälkeen ei ole tutkittu, eikä eläviä rokotteita suositella annettavaksi samanaikaisesti tafasitamabihoidon kanssa.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 37,0 mg natriumia per 5 injektiopulloa (83 kg painavan potilaan annos), mikä vastaa 1,85 %:ia WHO:n suositellusta 2 g:n natriumin päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Tafasitamabihoitoa yhdessä lenalidomidin kanssa ei saa aloittaa naispotilailla, ennen kuin raskauden mahdollisuus on suljettu pois. Tutustu myös lenalidomidin valmisteyhteenvedoon.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä tafasitamabihoidon aikana ja vähintään 3 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Tafasitamabilla ei ole toteutettu lisääntymis- ja kehitystoksisuuteen liittyviä tutkimuksia.

Ei ole olemassa tietoja tafasitamabin käytöstä raskaana oleville naisille. IgG:n tiedetään kuitenkin kulkeutuvan istukan läpi, ja tafasitamabi voi aiheuttaa sikiön B-solujen vähenemistä valmisteeseen farmakologisten ominaisuuksien perusteella (ks. kohta 5.1). Vastasyntyneitä, jotka ovat altistuneet valmisteelle raskauden aikana, tulisi seurata B-solujen vähenemisen varalta, ja elävillä rokotteilla tehtäviä rokotuksia tulisi siirtää, kunnes vastasyntyneen B-solutasot ovat palanneet normaalitasolle (ks. kohta 4.4).

Tafasitamabin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Lenalidomidi voi aiheuttaa haittaa alkion tai sikiölle ja sen käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana sekä naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos kaikki lenalidomidin raskaudenestämishojelman ehdot täyttyvät.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö tafasitamabi ihmisen rintamaitoon. Äidin IgG:n tiedetään kuitenkin erittyvän rintamaitoon. Tietoja tafasitamabin käytöstä imettävillä naisilla ei ole, eikä riskiä imetettävälle lapsille voida sulkea pois. Naisia pitää ohjeistaa välttämään imetystä tafasitamabihoidon aikana ja vähintään 3 kuukauden ajan viimeisen annoksen antamisesta.

Hedelmällisyys

Spesifisiä eläinkokeita tafasitamabin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole tehty. Toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa eläimillä ei havaittu haitallisia vaikutuksia urosten tai naarasten lisääntymiselimiin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

MINJUVI-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn tai vaikutus on vähäinen. Tafasitamabia käyttävillä potilailla on kuitenkin raportoitu väsymystä, mikä on otettava huomioon ajettaessa ja koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset olivat infektiot (73 %), neutropenia (51 %), astenia (38 %), anemia (36 %), ripuli (36 %), trombosytopenia (31 %), yskä (26 %), perifeerinen ödeema (24 %), kuume (24 %) ja ruokahaluttomuus (22 %).

Yleisimmät vakavat haittavaikutukset olivat infektiot (26 %), mukaan lukien keuhkokuume (7 %), ja feibriili neutropenia (6 %).

Tafasitamabihoito lopetettiin haittavaikutuksen takia pysyvästi 15 %:lla potilaista. Yleisimmät haittavaikutukset, jotka johtivat tafasitamabihoiton pysyvään lopettamiseen, olivat infektiot ja infestaatiot (5 %), hermojärjestelmän häiriöt (2,5 %) sekä hengityselinten, rintaontelon ja välikarsinan sairaudet (2,5 %).

Haittavaikutuksesta johtuvan annoksen muutoksen tai keskeyttämisen esiintyvyys oli 65 %.

Yleisimmät haittavaikutukset, jotka johtivat tafasitamabihoiton keskeyttämiseen, olivat verenkierto- ja imukudosisjärjestelmän häiriöt (41 %).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n elinjärjestelmäluokkien ja esiintymistiheyden perusteella jaoteltuina. Haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat keskeiseen 81 potilaalla toteutettuun faasin 2 tutkimukseen MOR208C203 (L-MIND). Potilaiden tafasitamabialtistusajan mediaani oli 7,7 kuukautta. Kliinisestä tutkimuksesta saadut haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat kaikista syistä johtuvien haittavaikutusten esiintymistiheksiin, jossa osa haittatapahtumista saattaa johtua muista syistä kuin lääkevalmisteesta, kuten sairaudesta, muista lääkkeistä tai muista tutkimukseen liittymättömistä syistä.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan pienevässä järjestyksessä.

Taulukko 2. Haittavaikutukset potilailla, joilla oli uusiutunut tai hoitoon vastaamaton DLBCL ja jotka saivat tafasitamabia kliinisessä tutkimuksessa MOR208C203 (L-MIND)

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Infektiot ja infestaatiot	Hyvin yleiset	Bakteeri-, virus ja sieni-infektiot ⁺ , mukaan lukien opportunistiset kuolemaan johtavat infektiot, (esim. bronkopulmonaalinen aspergilloosi, keuhkoputkentulehdus, keuhkokuume ja virtsatieinfektio)
	Yleiset	Sepsis (mukaan lukien neutropeninen sepsis)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet ja tarkemmin määrittelemättömät (mukaan lukien kystat ja polyyppit)	Yleiset	Tyvisolukarsinooma
Veri ja imukudos	Hyvin yleiset	Feibriili neutropenia ⁺ , neutropenia ⁺ , trombosytopenia ⁺ , anemia, leukopenia ⁺
	Yleiset	Lymfopenia
Immuunijärjestelmä	Yleiset	Hypogammaglobulinemia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleiset	Hypokalemia, ruokahaluttomuus
	Yleiset	Hypokalsemia, hypomagnesemia
Hermosto	Yleiset	Päänsärky, parestesia, dysgeusia

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleiset	Hengenahdistus, yskä
	Yleiset	Kroonisen obstruktiivisen keuhkosairauden paheneminen, nenän tukkoisuus
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Ripuli, ummetus, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu
Maksa ja sappi	Yleiset	Hyperbilirubinemia, kohonnut transaminaasitaso (sisältää kohonneet ALT- ja/tai AST-tasot), kohonnut gammaglutamyylitransferaasitaso
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleiset	Ihottuma (sisältää erityyppiset ihottumat, kuten tavallinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, pruriittinen ihottuma, punoittava ihottuma)
	Yleiset	Kutina, alopesia, eryteema, hyperhidroosi
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleiset	Selkäkipu, lihaskrampit
	Yleiset	Nivelkipu, raajakipu, luusto- ja lihaskivut
Munuaiset ja virtsatiet	Yleiset	Veren kreatiniinipitoisuuden nousu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Heikkous, voimattomuus (sisältää huonovointisuuden), väsymys, perifeerinen ödeema, kuume
	Yleiset	Limakalvotulehdus
Tutkimukset	Yleiset	Painon lasku, kohonnut c-reaktiivisen proteiinin taso
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Yleiset	Infuusioon liittyvät reaktiot

+ Lisätietoa tästä haittavaikutuksesta on alla.

Verrattuna esiintyvyyksiin yhdessä samanaikaisen lenalidomidihoidon kanssa tafasitamabimonoterapian ei-hematologiset haittavaikutukset vähenivät vähintään 10 % ruokahaluttomuuden, astenian, hypokalemian, ummetuksen, pahoinvoinnin, lihaskrampien, hengenahdistuksen ja c-reaktiivisen proteiinin tasojen kohoamisen osalta.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Myelosuppressio

Tafasitamabihoito voi aiheuttaa vakavaa tai vaikeaa myelosuppressiota, mukaan lukien neutropeniaa, trombositopeniaa ja anemiaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

L-MIND-tutkimuksessa myelosuppressiota (eli neutropeniaa, feбриiliä neutropeniaa, trombositopeniaa, leukopeniaa, lymfopeniaa tai anemiaa) esiintyi 65,4 %:lla tafasitamabilla hoidetuista potilaista. Myelosuppressiota hallittiin pienentämällä lenalidomidiannosta tai keskeyttämällä lenalidomidihoito, keskeyttämällä tafasitamabihoito ja/tai antamalla potilaalle G-CSF:ä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Myelosuppressio johti tafasitamabihoidon keskeyttämiseen 41 %:ssa tapauksista ja tafasitamabihoidon lopettamiseen 1,2 %:ssa tapauksista.

Neutropenia / feбриili neutropenia

Neutropenian esiintymistiheys oli 51 %. Vakavuusasteen 3 tai 4 neutropenian esiintymistiheys oli 49 % ja vakavuusasteen 3 tai 4 feбриilin neutropenian 12 %. Neutropeniaan liittyvän haittavaikutuksen mediaanikesto oli 8 päivää (vaihteluväli 1–222 päivää). Mediaaniaika neutropenian ensimmäiseen ilmenemiseen hoidon aloituksen jälkeen oli 49 päivää (vaihteluväli 1–994 päivää).

Trombositopenia

Trombositopenian esiintymistiheys oli 31 %. Vakavuusasteen 3 tai 4 trombositopenian esiintymistiheys oli 17 %. Trombositopeniaan liittyvän haittavaikutuksen mediaanikesto oli 11 päivää (vaihteluväli 1–470 päivää). Mediaaniaika trombositopenian ensimmäiseen ilmenemiseen hoidon aloituksen jälkeen oli 71 päivää (vaihteluväli 1–358 päivää).

Anemia

Anemian esiintymistiheys oli 36 %. Vakavuustason 3 tai 4 anemian esiintymistiheys oli 7 %. Anemiaan liittyvän haittavaikutuksen mediaanikesto oli 15 päivää (vaihteluväli 1–535 päivää). Mediaaniaika anemian ensimmäiseen esiintymiseen aloituksen jälkeen oli 49 päivää (vaihteluväli 1 – 1 129 päivää).

Kun L-MIND-tutkimuksen potilaat siirtyivät tafasitamabi- ja lenalidomidin yhdistelmähoitovaiheesta laajennettuun tafasitamabimonoterapiavaiheeseen, hematologisten tapahtumien esiintyvyys väheni vähintään 20 % neutropenian, trombosytopenian ja anemian osalta. Tafasitamabimonoterapian yhteydessä ei ilmoitettu febriilin neutropenian tapauksista (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Infektiot

L-MIND-tutkimuksessa infektiota havaittiin 73 %:lla tutkituista. Vakavuusasteen 3 tai 4 infektioiden esiintymistiheys oli 28 %. Yleisimmät vähintään vakavuusasteen 3 infektiot olivat keuhkokuume (7 %), hengitysteiden infektiot (4,9 %), virtsatieinfektiot (4,9 %) ja sepsis (4,9 %). Infektiot johtivat kuolemaan < 1 %:lla potilaista (keuhkokuume) viimeistään 30 päivän kuluttua viimeisestä hoitokerrasta.

Vakavuusasteen 3 tai 4 infektioiden ensimmäisen ilmenemisen mediaaniaika oli 62,5 päivää (4 – 1 014 päivää). Infektioiden mediaanikesto oli 11 päivää (1–392 päivää).

Infektioiden hallintaa koskevat suositukset ovat kohdassa 4.4.

Infektiot johtivat tafasitamabihoidon keskeyttämiseen 27 %:ssa tapauksista ja tafasitamabihoidon lopettamiseen 4,9 %:ssa tapauksista.

Infuusioon liittyvät reaktiot

L-MIND-tutkimuksessa infuusioon liittyviä reaktioita havaittiin 6 %:lla tutkituista. Kaikki infuusioon liittyvät reaktiot olivat vakavuudeltaan astetta 1 ja ne hälvivät tapahtumapäivänä. 80 % näistä reaktioista tapahtui syklin 1 tai 2 aikana. Oireisiin kuuluivat mm. vilunväristykset, punoitus, hengenahdistus ja korkea verenpaine (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Immunogeenisuus

Tafasitamabilla hoidetuilla 245 tutkittavalla ei havaittu hoidon aikana ilmestyviä tai lisääntyneitä tafasitamabin vasta-aineita. Aiemmin syntyneitä tafasitamabin vasta-aineita havaittiin 17:llä tutkittavalla 245:stä (6,9 %), millä ei ollut vaikutusta tafasitamabin farmakokinetiikkaan, tehoon tai turvallisuuteen.

Eriyispotilasryhmät

Läkkäät

L-MIND-tutkimuksessa hoidetuista 81 tutkittavasta 56 oli yli 65-vuotiaita (69 %). Yli 65-vuotiailla tutkittavilla oli numeerisesti korkeampi hoitoon liittyvien vakavien haittavaikutusten esiintyvyys (55 %) verrattuna ≤ 65-vuotiaisiin (44 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksissa potilaita on valvottava tarkasti haittavaikutusten oireiden varalta, ja potilaalle on tarpeen mukaan annettava yleistä elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01FX12.

Vaikutusmekanismi

Tafasitamabi on Fc-tehostettu monoklonaalinen vasta-aine, joka kohdistuu pre-B-lymfosyyttien ja kypsien B-lymfosyyttien pinnalla ilmentyvään CD19-antigeeniin.

Tafasitamabi sitoutuu CD19-antigeeniin ja edistää B-solujen hajoamista seuraavilla tavoilla:

- immuuniefektorisolujen, kuten luonnollisten tappajasolujen, $\gamma\delta$ -T-solujen ja fagosyyttien, osallistaminen
- solukuoleman (apoptoosin) suora induktio

Fc-modifikaatio saa aikaan tehostetun vasta-aineriippuvaisen solusytotoksisuuden ja vasta-aineriippuvaisen solujen fagosytoosin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Potilailla, joilla on uusiutunut tai refraktorinen DLBCL, tafasitamabi aiheutti perifeeristen veren B-solumäärien laskun. L-MIND-tutkimuksessa B-solumäärä laski kahdeksan päivän hoidon jälkeen 97 %:a verrattuna lähtötilanteeseen. B-solujen enimmäislasku, joka oli noin 100 % (mediaani), saavutettiin 16 viikon hoidon kuluessa.

Vaikka B-solujen katoaminen perifeerisestä verestä on huomattava farmakodynaaminen vaikutus, se ei korreloi suoraan kiinteiden elinten tai pahanlaatuisten kertymien B-solujen katoamisen kanssa.

Kliininen teho

Avoimessa yksihaarisessa monikeskustutkimuksessa, L-MIND, tutkittiin tafasitamabin ja lenalidomidin yhdistelmähoitoa, jota seurasi tafasitamabimonoterapia. Tutkimus toteutettiin aikuisilla tutkittavilla, joilla oli 1–3 systeemisen DLBCL-hoidon jälkeen uusiutunut tai hoitoon vastaamaton DLBCL ja jotka eivät olleet tutkimuksen aloittamisen aikana soveltuvia korkea-annoksiseen kemoterapiaan ja autologiseen kantasolusiirtohoitoon tai jotka olivat kieltäytyneet autologisesta kantasolusiirtohoitosta. CD20-vasta-aineeseen kohdistuvan hoidon oli oltava osa jotakin potilaan aiemmin saamaa systeemistä hoitoa. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli vakava maksan vajaatoiminta (seerumin kokonaisbilirubiini yli 3 mg/dl), potilaita, joilla oli munuaisten vajaatoiminta (CrCL alle 60 ml/min), eikä potilaita, joilla oli aiemmin todettuja tai seulonnan aikana havaittuja merkkejä kliinisesti merkittävistä sydän- ja verisuonisairauksista, keskushermoston sairauksista ja/tai muista systeemisistä sairauksista. Myös sellaiset DLBCL-potilaat, joilla oli tunnettu geenien uudelleenjärjestäytyminen ”double hit” tai ”triple hit”, suljettiin pois tutkimuksesta seulonnan aikana.

Ensimmäisten kolmen syklin aikana potilaat saivat 12 mg/kg tafasitamabia infuusiona 28-päiväisen syklin päivinä 1, 8, 15 ja 22. Lisäksi 1. syklin päivänä 4 annettiin kyllästysannos. Tämän jälkeen tafasitamabia annettiin jokaisen syklin päivinä 1 ja 15, kunnes tauti eteni. Esilääkitystä, johon kuuluivat kuumetta alentavat lääkkeet, histamiini H1- ja H2-reseptorin salpaajia ja glukokortikosteroideja, annettiin 30–120 minuuttia ennen kolmea ensimmäistä tafasitamabi-infusiota.

Potilaat ottivat itse 25 mg lenalidomidia päivittäin jokaisen 28-päiväisen syklin päivinä 1–21 korkeintaan 12 syklin ajan.

L-MIND-tutkimukseen ja sen turvallisuutta koskevaan analyysiin otettiin mukaan yhteensä 81 potilasta. Mediaani-ikä oli 72 vuotta (vaihteluväli 41–86 vuotta). 89 % potilaista oli valkoisia ja 54 % oli miehiä. 81 potilaasta 74:llä (91,4 %), ECOG-toimintakykyasteet olivat 0 tai 1, ja 7 potilaalla (8,6 %) ECOG-asteet olivat 2. Aiempien hoitojen lukumäärän mediaani oli kaksi (vaihteluväli 1–4). 40 potilasta (49,4 %) oli saanut aiemmin yhtä hoitoa ja 35 potilasta (43,2 %) oli saanut aiemmin kahta hoitoa. Viisi potilasta (2 %) oli saanut aiemmin kolmea eri hoitoa, ja 1 (1,24 %) potilas oli aiemmin saanut neljää eri hoitoa. Kaikki potilaat olivat saaneet aiemmin CD20-vasta-ainetta sisältävää hoitoa.

Kahdeksalla potilaalla oli matala-asteisesta lymfoomasta DLBCL:ksi muuntuneen syövän diagnoosi. 15 potilaalla (18,5 %) oli primaarihoidolle refraktorinen sairaus, 36 potilasta (44,4 %) oli ollut refraktorisia viimeisimmälle edeltävälle hoidolle ja 34 potilasta (42,0 %) oli ollut refraktorisia rituksimabille. Yhdeksän potilasta (11,1 %) oli aiemmin saanut autologisen kantasolusiirron (ASCT). Pääasialliset syyt sille, etteivät potilaat soveltuneet ASCT-hoittoon, olivat ikä (45,7 %), refraktorisuus toisen linjan kemoterapialle (23,5 %), komorbiditeetit (13,6 %) ja kieltäytyminen korkean annoksesta kemoterapiasta tai ASCT-hoidosta (16,0 %).

Yksi potilas sai tafasitamabia, mutta ei lenalidomidia. Muut 80 potilasta saivat vähintään yhden annoksen tafasitamabia ja lenalidomidia. Kaikilla L-MIND-tutkimukseen mukaan otetuilla potilailla on paikalliseen patologiaan perustuva DLBCL-diagnoosi. Kuitenkin keskuspatologian tarkastuksen mukaan 10 potilaalla ei voitu luokitella DLBCL-diagnoosia.

Hoidon mediaanikesto oli 9,2 kuukautta (vaihtelualue: 0,23–54,67 kuukautta). 32 potilasta (39,5 %) osallistui kaikkiin 12 tafasitamabisykliin ja 30 potilasta (37,0 %) osallistui kaikkiin 12 lenalidomidisykliin.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli paras mahdollinen kokonaishoitovaste (ORR), joka määriteltiin täydellisen vasteen tai osittaisen vasteen saaneina tutkittavina riippumattoman arviointikomitean (IRC) näkemyksen mukaisesti. Muut tehon päätepisteet sisälsivät vasteen keston (DOR), etenemisvapaan elossa olon (PFS) ja kokonaiselinajan (OS). Tehoa koskevat tulokset on esitetty yhteenvetona taulukossa 3.

Taulukko 3. Tehoa koskevat tulokset potilailla, joilla oli uusiutunut tai refraktorinen diffuusi suurisoluuinen B-solulymfoma, MOR208C203 (L-MIND) -tutkimuksessa

Tehon muuttuja	Tafasitamabi + lenalidomidi (N = 81 [ITT]*)	
	Tiedonkeruun päättymispäivä 30. marraskuuta 2019 (24 kuukauden analyysi)	Tiedonkeruun päättymispäivä 30. lokakuuta 2020 (35 kuukauden analyysi)
Ensisijainen päätetapahtuma		
Paras mahdollinen kokonaishoitovaste (riippumattoman arviointikomitean mukaan)		
Kokonaishoitovaste, n (%) (95 %:n luottamusväli)	46 (56,8) [45,3; 67,8]	46 (56,8) [45,3; 67,8]
Täydellinen vaste, n (%) (95 %:n luottamusväli)	32 (39,5) [28,8; 51,0]	32 (39,5) [28,8; 51,0]
Osittainen vaste, n (%) (95 %:n luottamusväli)	14 (17,3) [9,8; 27,3]	14 (17,3) [9,8; 27,3]
Keskeiset toissijaiset päätetapahtumat		
Vasteen kokonaiskesto (täydellinen ja osittainen vaste)^a		
Mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	34,6 [26,1; NR]	43,9 [26,1; NR]

ITT = hoitoaie; NR = ei saavutettu

*Yksi potilas sai vain tafasitamabia

CI: Binomiaalinen tarkka luottamusväli, joka on laskettu Clopper-Pearson-menetelmällä

^a Kaplan-Meierin estimaatit

Kokonaiselinaika (OS) oli tutkimuksen toissijainen päätepiste. Seuranta-ajan mediaani oli 42,7 kuukautta (95 %:n luottamusväli 38,0; 47,2) ja kokonaiselinajan mediaani oli 31,62 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 18,3; ei saavutettu).

Niistä kahdeksasta tutkittavasta, joilla aiempi hidaskasvuinen lymfooma oli muuttunut DLBCL:ksi, seitsemällä oli objektiivinen vaste (kolmella täydellinen vaste, neljällä osittainen vaste); yhden tutkittavan paras vaste tafasitamabi- ja lenalidomidihoidon oli vakaa sairaus.

Läkkäät

ITT-joukossa 36 tutkittavaa 81:sta oli \leq 70-vuotiaita ja 45 tutkittavaa 81:sta oli yli 70-vuotiaita. Yleisiä eroja ei havaittu 70-vuotiailla ja sitä vanhemmilla tutkittavilla verrattuna alle 70-vuotiaisiin tutkittaviin.

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset MINJUVI-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman osalta (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Absorptio, jakautuminen, biotransformaatio ja eliminaatio dokumentoitiin populaatiofarmakokineettisen analyysin pohjalta.

Imeytyminen

Tafasitamabin ja lenalidomidin yhdistelmään pohjautuvan analyysin perustella tafasitamabin matalimman seerumipitoisuuden keskiarvo (\pm standardipoikkeama) oli 179 (\pm 53) $\mu\text{g/ml}$ viikoittaisten (plus kyllästysannos syklin 1 päivänä 4) laskimonsisäisten 12 mg/kg annosten jälkeen. Kun annos annettiin 14 päivän välein syklistä 4 alkaen, matalimman seerumipitoisuuden keskiarvo oli 153 (\pm 68) $\mu\text{g/ml}$. Tafasitamabin seerumipitoisuuden enimmäisarvo oli 483 (\pm 109) $\mu\text{g/ml}$.

Jakautuminen

Tafasitamabin jakautumisen kokonaistilavuus oli 9,3 l.

Biotransformaatio

Tafasitamabin tarkkaa metaboliatietä ei ole määritetty. Tafasitamabi on ihmisen monoklonaalinen IgG-vasta-aine ja sen odotetaan endogeenisten immunoglobuliinien tavoin hajoavan lyhyiksi peptideiksi ja aminohapoiksi katabolisten reittien kautta.

Eliminaatio

Tafasitamabin puhdistuma oli 0,41 l/vrk ja terminaalisen eliminaation puoliintumisaika oli 16,9 vuorokautta. Pitkäaikaisessa seurannassa tafasitamabin puhdistuman todettiin hidastuvan kahden vuoden kuluessa arvoon 0,19 l/vrk.

Erytispotilasryhmät

Ikä, paino, sukupuoli, kasvaimen koko, sairauden tyyppi, B-solunmäärät tai absoluuttiset lymfosyyttimäärät, lääkkeen vasta-ainetasot, laktaattidehydrogenaasitasot ja seerumin albumiinitasot eivät vaikuttaneet olennaisesti tafasitamabin farmakokinetiikkaan. Etnisen taustan vaikutus tafasitamabin farmakokinetiikkaan on tuntematon.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta ei testattu muodollisesti erillisissä kliinisissä tutkimuksissa. Tafasitamabin farmakokinetiikassa ei kuitenkaan havaittu kliinisesti merkittäviä eroja tutkittavilla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin poistuma $\text{CrCL} \geq 30$ ja < 90 ml/min Cockcroft-Gaultin kaavalla arvioituna). Vakavan munuaisten vajaatoiminnan vaikutus loppuvaiheen munuaissairauteen (CrCL alle 30 ml/min) on tuntematon.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta ei testattu muodollisesti erillisissä kliinisissä tutkimuksissa. Tafasitamabin farmakokinetiikassa ei kuitenkaan havaittu kliinisesti merkittäviä eroja tutkittavilla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini \leq normaalin yläraja (ULN) ja

aspartaattiaminotransferaasi (AST) > ULN tai kokonaisbilirubiini 1–1,5 kertaa ULN ja mikä tahansa AST). Kohtalaisen tai vakavan maksan vajaatoiminnan (kokonaisbilirubiini yli 1,5 kertaa ULN ja mikä tahansa AST) vaikutus on tuntematon.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot eivät osoittaneet erityisiä vaaroja ihmisille.

Toistuvan annoksen toksisuustutkimukset

Tafasitamabin on osoitettu olevan erittäin spesifinen B-solujen CD19-antigeenille.

Toksisuustutkimuksissa jaavanmakakeille annettiin tafasitamabia laskimonsisäisesti. Tutkimuksissa ei havaittu muita vaikutuksia kuin odotettua farmakologista B-solujen katoamista perifeerisestä verestä ja imukudoksista. Nämä muutokset korjaantuivat hoidon lopettamisen jälkeen.

Mutageenisuus/karsinogeenisuus

Koska tafasitamabi on monoklonaalinen vasta-aine, sille ei ole tehty genotoksisuus- eikä karsinogeenisuustutkimuksia. Nämä testit eivät ole oleellisia tämän molekyylin aiotuille käyttöaiheille.

Lisääntymistoksisuus

Tafasitamabilla ei ole toteutettu lisääntymis- eikä kehitystoksisuuteen liittyviä tutkimuksia, ei myöskään spesifisiä tutkimuksia sen vaikutuksista hedelmällisyyteen. Jaavanmakakiurosten tai -naaraiden lisääntymiselimissä ei kuitenkaan havaittu haitallisia vaikutuksia 13 viikon toistuvan annoksen toksisuustutkimuksessa, kuten ei myöskään naaraiden kuukausikierron pituudessa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumsitraattidihydraatti
Sitruunahappomonohydraatti
Trehaloosidihydraatti
Polysorbaatti 20

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Ei havaittuja yhteensopimattomuuksia tavallisten infuusiomateriaalien kanssa.

6.3 Kesto-aika

Avaamaton injektiopullo

4 vuotta

Käyttökuntoon saatettu valmiste (ennen laimentamista)

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen stabiiliuden on osoitettu olevan 24 tuntia 2–25 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä käyttökuntoon saatettu valmiste on käytettävä heti, ellei käyttökuntoon saattamismenetelmä poista mikrobikontaminaation riskiä. Ellei valmistetta käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Ei saa jäätyä. Ei saa ravistaa.

Laimennettu liuos (infuusiota varten)

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen stabiiliuden on osoitettu olevan 36 tuntia 2–8 °C:ssa ja sen jälkeen korkeintaan 24 tuntia korkeintaan 25 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä laimennettu liuos on käytettävä heti. Mikäli valmistetta ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Näiden odotetaan olevan normaalisti

korkeintaan 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimennusta ole toteutettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa. Ei saa jäätyä. Ei saa ravistaa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

200 mg tafasitamabia sisältävä lasinen injektiopullo (tyypin I kirkasta lasia), jossa on butyylikumitulppa, alumiinisuljin ja muovinen repäisykorkki. Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

MINJUVI toimitetaan steriilissä, säilöntäaineettomassa ja kertakäyttöisessä injektiopullossa.

MINJUVI on saatettava käyttökuntoon ja laimennettava ennen suonensisäistä infuusiota.

Käytä soveltuvaa aseptista tekniikkaa käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen aikana.

Ohjeet käyttökuntoon saattamiseen

- Määritä tafasitamabiannos potilaan painon mukaan kertomalla 12 mg potilaan painolla (kg). Laske sitten tarvittava tafasitamabi-injektiopullojen määrä (jokainen injektiopullo sisältää 200 mg tafasitamabia) (ks. kohta 4.2).
- Käytä steriiliä ruiskua ja lisää 5,0 ml steriiliä injektionesteisiin tarkoitettua vettä jokaiseen MINJUVI-injektiopulloon. Ohjaa nestevirta jokaisen injektiopullon seinämiä pitkin, älä suoraan kylmäkuivattuun jauheeseen.
- Liuota kylmäkuivattu jauhe nesteeseen pyörittämällä injektiopulloa varovaisesti sivusuunnassa. Älä ravista injektiopulloa voimakkaasti. Älä poista injektiopullon sisältöä, ennen kuin kaikki kiinteä aine on liuennut täysin. Kylmäkuivatun jauheen pitäisi liueta 5 minuutin kuluessa.
- Käyttökuntoon saatetun liuoksen pitäisi olla väritöntä tai kellahtavaa. Varmista silmämääräisesti ennen jatkamista, että liuoksessa ei ole kiinteää ainetta eikä värimuutoksia. Jos liuos on sameaa, siinä on värimuutoksia tai se sisältää näkyviä partikkeleita, hävitä injektiopullo.

Laimennusohjeet

- Ota käyttöön infuusiopussi, joka sisältää 250 ml injektioihin tarkoitettua natriumkloridiliuosta 9 mg/ml (0,9 %).
- Laske tarvittava käyttökuntoon saatettavan, 40 mg/ml tafasitamabiliuoksen määrä. Ota tätä vastaava määrä nestettä infuusiopussista ja hävitä pussista poistettu neste.
- Ota lasketun tilavuuden (ml) verran käyttökuntoon saatettua tafasitamabiliuosta injektiopulloista ja lisää se varovaisesti natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) sisältävään infuusiopussiin. Hävitä injektiopulloon mahdollisesti jäänyt tafasitamabi.
- Lopullisen laimennetun liuoksen kokonaispitoisuuden tulisi olla 2–8 mg/ml tafasitamabia.
- Sekoita infuusiopussia kääntämällä sitä varovaisesti ylösalaisin. Älä ravista.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1570/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. elokuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteeseen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Jotta tafasitamabin ja lenalidomidin yhdistelmän teho ja turvallisuus voitaisiin vahvistaa DLBCL:ssä potilailla, jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon (ASCT), myyntiluvan haltijan tulisi toteuttaa ja lähettää yksihaaraisen tafasitamabitutkimuksen tulokset yhdistelmässä lenalidomidin kanssa hyväksytyssä indikaatiossa hyväksytyyn tutkimussuunnitelmaan.	Joulukuu 2026
Jotta tafasitamabin tehosta saataisiin lisänäyttöä, myyntiluvan haltija toteuttaa vaiheen 3 satunnaistetun, kaksoissokkoutetun, lumelääkekontrolloidun monikeskustutkimuksen, jossa verrataan R-CHOP vs. R-CHOP:n lisänä tafasitamabin ja lenalidomidin yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta aiemmin hoitamattomissa, keskimääräistä korkeamman riskin ja korkean riskin potilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu diffuusi suurisolainen B-solulymfooma (DLBCL).	Joulukuu 2025
Jotta tafasitamabin pitkäaikainen turvallisuus voitaisiin vahvistaa, hakijan tulisi lähettää vaiheen 2/3 satunnaistetun tafasitamabi plus bendamustiini vs. rituksimabi plus bendamustiini monikeskustutkimuksen tulokset potilaista, joilla on relapsoiva tai refraktorinen DLBCL ja jotka eivät ole soveltuvia korkea-annoksiseen kemoterapiaan (HDC) ja autologiseen kantasolusiirtoon (ASCT)	Maaliskuu 2025

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MINJUVI 200 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos tafasitamabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 200 mg tafasitamabia.
Käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen yksi millilitra liuosta sisältää 40 mg tafasitamabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumsitraatidihydraatti, sitruunahappomonohydraatti, trehalosidihydraatti ja polysorbaatti 20.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimonsisäiseen käyttöön käyttövalmiiksi saattamisen ja laimennuksen jälkeen

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1570/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

MINJUVI 200 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten
tafasitamabi
Laskimonsisäiseen käyttöön käyttövalmiiksi saattamisen ja laimennuksen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

MINJUVI 200 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos tafasitamabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä MINJUVI on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät MINJUVI-valmistetta
3. Miten MINJUVI-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. MINJUVI-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä MINJUVI on ja mihin sitä käytetään

Mitä MINJUVI on

MINJUVI-valmisteen vaikuttava aine on tafasitamabi. Se on monoklonaalinen vasta-aine, joka on luotu tappamaan syöpäsoluja. Tämä proteiini toimii kiinnittymällä tiettyyn kohteeseen B-soluiksi tai B-lymfosyyteiksi kutsuttujen valkosolujen pinnalla. Kun tafasitamabi kiinnittyy näiden solujen pintaan, solut kuolevat.

Mihin MINJUVI-valmistetta käytetään

MINJUVI-valmistetta käytetään hoitamaan aikuisia, joilla on B-solujen syöpä, jota kutsutaan diffuusiksi suurisoluiseksi B-solulymfoomaksi. Sitä käytetään, kun syöpä on uusiutunut aiemman hoidon jälkeen tai ei ole reagoinut aiempaan hoitoon, jos potilaita ei voida hoitaa kantasolusiirrolla.

Minkä muiden lääkkeiden kanssa MINJUVI-valmistetta käytetään

MINJUVI-valmistetta käytetään yhdessä toisen syöpälääkkeen, lenalidomidin, kanssa hoidon alussa, minkä jälkeen MINJUVI-hoitoa jatketaan yhden lääkkeen hoitona.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät MINJUVI-valmistetta

Älä käytä MINJUVI-valmistetta

- jos olet allerginen tafasitamabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät MINJUVI-valmistetta, jos sinulla on infektio tai sinulla on ollut toistuvia infektiota.

Saatat huomata seuraavia haittavaikutuksia MINJUVI-hoidon aikana:

- **Infuusioon liittyvät reaktiot**
Infuusioon liittyvät reaktiot tapahtuvat useimmiten ensimmäisen infuusion aikana. Lääkäri seuraa infuusioon liittyviä reaktioita MINJUVI-infuusion aikana. Ilmoita lääkärille välittömästi, jos saat kuumeen, vilunväristysten, punoituksen, ihottuman tai hengitysvaikeuksien kaltaisia oireita 24 tunnin kuluessa infuusiosta.
Lääkäri antaa esilääkitystä ennen jokaista infuusiota vähentääkseen infuusioon liittyvien reaktioiden riskiä. Jos sinulla ei ole reaktioita, lääkäri saattaa päättää, etteivät nämä lääkkitykset ole tarpeen myöhempien infuusioiden yhteydessä.
- **Alentuneet verisolumäärät**
MINJUVI-hoito voi alentaa huomattavasti tietyn tyyppisten verisolujen määrää kehossasi, kuten neutrofiileinä tunnettujen valkosolujen, verihiutaleiden ja punasolujen määrää. Jos sinulla on vähintään 38 °C:n kuume tai merkkejä mustelmista tai verenvuodosta, ilmoita niistä heti lääkärille, sillä ne saattavat olla merkkejä yllä mainituista verisolumäärien alenemisista.
Lääkäri tarkistaa verisolumääriäsi hoidon aikana ja aina ennen kutakin hoitosykliä.
- **Infektiot**
Vakavat infektiot, mukaan lukien mahdollisesti kuolemaan johtavat infektiot, ovat mahdollisia MINJUVI-hoidon aikana ja sen jälkeen. Jos huomaat infektion merkkejä, kuten vähintään 38 °C:n kuumetta, vilunväristyksiä, yskää tai kipua virtsaamisen aikana, kerro niistä lääkärille.
- **Tuumorilyysioireyhtymä**
Syöpäsolujen nopea hajoaminen hoidon aikana voi aiheuttaa joillekuille tiettyjen aineiden (esim. kaliumin ja virtsahapon) epätavallisen korkeita pitoisuuksia. Tilaa kutsutaan tuumorilyysioireyhtymäksi. Ilmoita lääkärille, jos sinulla on pahoinvointia, oksentelua, ruokahaluttomuutta, väsymystä, tummavirtsaisuutta, vähävirtsaisuutta, kylki- tai selkäkkipua, lihaskrampeja, tunnottomuutta tai sydämentykytyksiä. Lääkäri saattaa antaa esilääkitystä ennen jokaista infuusiota vähentääkseen tuumorilyysioireyhtymän riskiä. Hän saattaa myös suorittaa verikokeita tuumorilyysioireyhtymän oireiden varalta.

Kerro lääkärille välittömästi, jos havaitset mitään näistä oireista.

Lapset ja nuoret

MINJUVI-valmistetta ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille, sillä sen käytöstä ei ole tietoja tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja MINJUVI

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Elävien rokotteiden käyttöä ei suositella tafasitamabihoidon aikana.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- **Raskaudenehkäisy**
On suositeltavaa, että naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, käyttävät tehokasta ehkäisyä MINJUVI-hoidon aikana ja vielä 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.
- **Raskaus**
Älä käytä MINJUVI-valmistetta raskauden aikana tai jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, etkä käytä ehkäisyä. Raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen hoitoa. Kerro lääkärille heti, jos tulet raskaaksi tai jos epäilet tullesesi raskaaksi MINJUVI-hoidon aikana.

MINJUVI-valmistetta käytetään yhdessä lenalidomidin kanssa korkeintaan 12 hoitosyklin ajan.
Lenalidomidi voi aiheuttaa haittaa syntymättömälle lapselle eikä sitä saa käyttää

raskauden aikana tai naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos kaikki lenalidomidin raskaudenestämishojelman ehdot täyttyvät. Lääkäri antaa tästä lisätietoja ja suosituksia.

- **Imetys**

Älä imetä MINJUVI-hoidon aikana äläkä vähintään 3 kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen. Ei tiedetä, erittyykö tafasitamabi äidinmaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

MINJUVI-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn tai vaikutus on vähäinen. Tafasitamabia käyttävillä potilailla on kuitenkin raportoitu väsymystä, mikä on otettava huomioon ajettaessa ja koneita käytettäessä.

MINJUVI sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 37,0 mg natriumia (ruokasuolan/pöytäsuolan pääainesosa) per 5 injektioampullia (83 kg painavan potilaan annos). Tämä vastaa 1,85 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuisella.

3. Miten MINJUVI-valmistetta käytetään

Syöpähoitoihin erikoistunut lääkäri valvoo hoitoasi. MINJUVI-valmistetta annetaan suonensisäisesti infuusiona (tippana). Infuusion aikana ja sen jälkeen sinua seurataan säännöllisesti infuusion liittyvien haittavaikutusten varalta.

MINJUVI-valmistetta annetaan 28 päivän sykleissä. Saamasi annos perustuu painoosi ja lääkäri laskee sen tiettyä kaavaa käyttämällä.

Suosittelun annos on 12 mg tafasitamabia per painokilo. Annos annetaan laskimonsisäisenä infuusiona seuraavan aikataulun mukaisesti:

- Sykli 1: infuusio hoitosyklin päivinä 1, 4, 8, 15 ja 22
- Sykli 2 ja 3: infuusio hoitosyklin päivinä 1, 8, 15 ja 22
- Sykli 4 ja sen jälkeen: infuusio hoitosyklin päivinä 1 ja 15.

Lisäksi lääkäri määrää sinulle lenalidomidikapseleita korkeintaan 12 syklin ajaksi. Suositeltu lenalidomidin aloitusannos on 25 mg päivittäin jokaisen syklin päivinä 1–21.

Lääkäri muuttaa aloitusannosta ja sen jälkeistä annosta tarpeen mukaan.

Kun yhdistelmähoitoa on annettu korkeintaan 12 syklin ajan, lenalidomidihoito lopetetaan.

MINJUVI-hoitosykli jatkuu edelleen, kunnes sairaus etenee tai haittavaikutukset muuttuvat liian voimakkaiksi.

Jos käytät enemmän MINJUVI-valmistetta kuin sinun pitäisi

Koska saat lääkettä sairaalassa lääkärin valvonnassa, yliannostus on epätodennäköistä. Kerro lääkärille, jos epäilet saaneesi liikaa MINJUVI-valmistetta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos huomaat minkä tahansa seuraavista vakavista haittavaikutuksista, kerro siitä heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, sillä saatat tarvita kiireellistä sairaanhoitoa. Nämä saattavat olla uusia oireita tai muutoksia nykyisissä oireissasi.

- vakavat infektiot, joiden oireita voivat olla: kuume, kurkkukipu, yskä, hengenahdistus, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Nämä saattavat olla erityisen merkittäviä, jos tiedät, että neutrofiileinä tunnettujen valkosolujesi taso on matala.
- keuhkokuume.
- sepsis (verenmyrkytys).

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):

- alentuneet verisolutasot
 - valkosolut, erityisesti neutrofiilit; mahdollisia oireita ovat vähintään 38 °C:n kuume tai mikä tahansa muu infektion merkki
 - verihiutaleet; mahdollisia oireita ovat epätavalliset mustelmat ja verenvuodot ilman vammoja tai pienten vammojen tuloksena
 - punasolut; mahdollisia oireita ovat kalpea iho tai värittömät huulet, väsymys ja hengenahdistus
- bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot, kuten hengitystieinfektiot, keuhkoputkentulehdus, keuhkotulehdus ja virtsatieinfektiot
- ihottuma
- matala veren kaliumtaso verikokeissa
- lihaskrampit
- selkäkipu
- käsien ja/tai jalkojen turvotus nesteiden kertymisen vuoksi
- heikkous, väsymys, yleinen huonovointisuus
- kuume
- ripuli
- ummetus
- vatsakipu
- pahoinvointi
- oksentelu
- yskä
- hengenahdistus
- ruokahaluttomuus.

Yleiset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- keuhkoastma- tai COPD:n aiheuttamien hengitysvaikeuksien paheneminen
- päänsärky
- epätavalliset tuntemukset iholla, kuten kihelmöinti, pistely tai tunnottomuus
- kutina
- ihon punoitus
- infuusion liittyvät reaktiot
Nämä reaktiot saattavat tapahtua MINJUVI-infusion aikana tai 24 tunnin kuluessa infuusiosta. Mahdollisia oireita ovat kuume, vilunväristykset, punoitus tai hengitysvaikeudet.
- makuu- ja näköhäiriöt
- hiustenlähtö
- epätavallinen hikoilu
- ylä- ja alaraajojen kipu
- lihas- ja nivelkipu
- painonlasku
- nenän tukkoisuus
- elimiä ympäröivien kudosten tulehdus esim. suussa
- tiettyjen valkosolujen, lymfosyyttien, puuttuminen verikokeissa

- immuunijärjestelmän ongelma, joka tunnetaan hypogammaglobulinemiana
- verikokeissa seuraavien aineiden alhainen pitoisuus:
 - kalsium
 - magnesium
- verikokeissa seuraavien aineiden kohonnut pitoisuus:
 - c-reaktiivinen proteiini; saattaa johtua tulehduksesta tai infektiosta
 - kreatiniini, lihaskudoksen hajoamistuote
 - maksaentsyymit gammaglutamyyli transferaasi tai transaminaasit
 - bilirubiini, veripigmentin keltainen hajoamistuote
- tyvisolukarsinoomana tunnettu ihosyöpä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. MINJUVI-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttämätön lääke tai jättemateriaali on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä MINJUVI sisältää

- Vaikuttava aine on tafasitamabi. Yksi injektiopullo sisältää 200 mg tafasitamabia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra liuosta sisältää 40 mg tafasitamabia.
- Muut aineet ovat natriumsitraattidihydraatti, sitruunahappomonohydraatti, trehaloosidihydraatti ja polysorbaatti 20 (ks. kohta 2 ”MINJUVI sisältää natriumia”).

MINJUVI-valmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

MINJUVI on kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten. Se on valkoista tai hieman kellertävää kylmäkuivattua jauhetta kirkkaassa lasipullossa, jossa on kumitulppa, alumiinisuljin ja muovinen repäisykorkki.

Jokainen pakkaus sisältää 1 injektiopullon.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV.

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

MINJUVI toimitetaan steriilissä, säilöntäaineettomassa ja kertakäyttöisessä injektiopullossa.

MINJUVI on saatettava käyttökuntoon ja laimennettava ennen suonensisäistä infuusiota.

Käytä soveltuvaa aseptista tekniikkaa käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen aikana.

Ohjeet käyttökuntoon saattamiseen

- Määritä tafasitamabiannos potilaan painon mukaan kertomalla 12 mg potilaan painolla (kg). Laske sitten tarvittava tafasitamabi-injektiopullojen määrä (jokainen injektiopullo sisältää 200 mg tafasitamabia).
- Käytä steriiliä ruiskua ja lisää 5,0 ml steriiliä injektionesteisiin tarkoitettua vettä jokaiseen MINJUVI-injektiopulloon. Ohjaa nestevirta jokaisen injektiopullon seinämiä pitkin, älä suoraan kylmäkuivattuun jauheeseen.
- Liuota kylmäkuivattu jauhe nesteeseen pyörittämällä injektiopulloa varovaisesti sivusuunnassa. Älä ravista injektiopulloa voimakkaasti. Älä poista injektiopullon sisältöä, ennen kuin kaikki kiinteä aine on liuennut täysin. Kylmäkuivatun jauheen tulisi liueta 5 minuutin kuluessa.
- Käyttökuntoon saatetun liuoksen pitäisi olla väritöntä tai kellahtavaa. Varmista silmämääräisesti ennen jatkamista, että liuoksessa ei ole kiinteää ainetta eikä värimuutoksia. Jos liuos on sameaa, siinä on värimuutoksia tai se sisältää näkyviä partikkeleita, hävitä injektiopullo.

Laimennusohjeet

- Ota käyttöön infuusiopussi, joka sisältää 250 ml injektioihin tarkoitettua natriumkloridiliuosta 9 mg/ml (0,9 %).
- Laske tarvittava käyttökuntoon saatettavan, 40 mg/ml tafasitamabiliuoksen määrä. Ota tätä vastaava määrä nestettä infuusiopussista ja hävitä pussista poistettu neste.
- Ota lasketun tilavuuden (ml) verran käyttökuntoon saatettua tafasitamabiliuosta injektiopulloista ja lisää se varovaisesti natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) sisältävään infuusiopussiin. Hävitä injektiopulloon mahdollisesti jäänyt tafasitamabi.
- Lopullisen laimennetun liuoksen kokonaispitoisuuden tulisi olla 2–8 mg/ml tafasitamabia.
- Sekoita infuusiopussia kääntämällä sitä varovaisesti ylösalaisin. Älä ravista.

Antotapa

- Syklin 1 ensimmäisessä infuusiossa laskimonsisäisen infuusion nopeuden tulisi olla 70 ml tunnissa ensimmäisten 30 minuutin ajan. Sen jälkeen nopeutta lisätään niin, että ensimmäinen infuusio voidaan suorittaa loppuun 2,5 tunnissa.
- Kaikki sen jälkeiset infuusiot on annettava 1,5–2 tunnissa.
- Älä anna muita lääkevalmisteita saman infuusiolinjan kautta.
- Älä anna MINJUVI-valmistetta laskimonsisäisenä pistoksena tai bolusinjektiona.

Käyttökuntoon saatettu valmiste (ennen laimentamista)

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen stabiiliuden on osoitettu olevan 24 tuntia 2–25 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä käyttökuntoon saatettu valmiste on käytettävä heti, ellei käyttökuntoon saattamismenetelmä poista mikrobikontaminaation riskiä. Ellei valmistetta käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Laimennettu liuos (infuusiota varten)

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen stabiiliuden on osoitettu olevan 36 tuntia 2–8 °C:ssa ja sen jälkeen korkeintaan 24 tuntia korkeintaan 25 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä laimennettu liuos on käytettävä heti. Mikäli valmistetta ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Näiden odotetaan olevan normaalisti korkeintaan 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimennusta ole toteutettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.