

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MINJUVI 200 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén flacon poeder bevat 200 mg tafasitamab.

Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 40 mg tafasitamab.

Tafasitamab is een gehumaniseerd CD19-specifiek monoklonaal antilichaam van de immunoglobuline G (IgG)-subklasse geproduceerd in zoogdiercellen (ovariumcellen van de Chinese hamster) met behulp van recombinant-DNA-technologie.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke flacon MINJUVI bevat 7,4 mg natrium. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Wit tot licht gelig gelyofiliseerd poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

MINJUVI is geïndiceerd in combinatie met lenalidomide gevolgd door MINJUVI monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (ASCT).

4.2 Dosering en wijze van toediening

MINJUVI moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaring heeft met de behandeling van kankerpatiënten.

Aanbevolen premedicatie

Een premedicatie om het risico van infusiegerelateerde reacties te verminderen, moet worden toegediend 30 minuten tot 2 uur vóór de tafasitamab-infusie. Voor patiënten die geen infusiegerelateerde reacties ervaren tijdens de eerste 3 infusies, is premedicatie optioneel voor de volgende infusies.

De premedicatie kan bestaan uit antipyretica (bijvoorbeeld paracetamol), histamine H1-receptorblokkers (bijv. difenhydramine), histamine H2-receptorblockers (bijv. cimetidine) of glucocorticosteroiden (bijv. methylprednisolon).

Behandeling van infusiegerelateerde reacties

Als een infusiegerelateerde reactie optreedt (graad 2 en hoger), moet de infusie worden onderbroken. Daarnaast moet gestart worden met een passende medische behandeling van de symptomen. Nadat tekenen en symptomen zijn verdwenen of gereduceerd tot graad 1, kan de MINJUVI-infusie worden hervat met een lagere infusiesnelheid (zie tabel 1).

Als een patiënt een graad 1 tot 3 infusiegerelateerde reactie heeft gehad, moet premedicatie worden toegediend voorafgaand aan daaropvolgende tafasitamab-infusies.

Dosering

De aanbevolen dosering van MINJUVI is 12 mg per kg lichaamsgewicht toegediend als een intraveneuze infusie overeenkomstig het volgende schema:

- Cyclus 1: infusie op dag 1, 4, 8, 15 en 22 van de cyclus.
- Cyclus 2 en 3: infusie op dag 1, 8, 15 en 22 van elke cyclus.
- Cyclus 4 tot ziekteprogressie: infusie op dag 1 en 15 van elke cyclus.

Elke cyclus duurt 28 dagen.

Daarnaast moeten patiënten capsules lenalidomide innemen in de aanbevolen aanvangsdosis van 25 mg per dag op dag 1 tot 21 van elke cyclus. De aanvangsdosis en verdere dosering kan worden aangepast volgens de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van lenalidomide.

MINJUVI wordt tot maximaal twaalf cycli in combinatie met lenalidomide toegediend.

De behandeling met lenalidomide moet worden stopgezet na maximaal twaalf cycli combinatietherapie. Patiënten moeten MINJUVI-infusies als monotherapie blijven ontvangen op dag 1 en 15 van elke 28-daagse cyclus, tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Dosisaanpassing

Tabel 1 geeft de dosisaanpassingen weer in geval van bijwerkingen. Voor dosisaanpassingen betreffende lenalidomide raadpleegt u tevens de lenalidomide SPC.

Tabel 1: Dosisaanpassingen in geval van bijwerkingen

Bijwerking	Ernst	Dosisaanpassing
Infusiegerelateerde reacties	Graad 2 (matig)	<ul style="list-style-type: none">• Onderbreek MINJUVI-infusie onmiddellijk en behandel tekenen en symptomen.• Zodra tekenen en symptomen verdwijnen of afnemen naar graad 1, hervat MINJUVI-infusie op niet meer dan 50% van de snelheid waarbij de reactie optrad. Indien de patiënt binnen 1 uur geen reactie ondervindt en vitale functies stabiel zijn, kan de infusiesnelheid elke 30 minuten opgehoogd worden, zolang dit wordt verdragen, tot de snelheid waarbij de reactie optrad.

Bijwerking	Ernst	Dosisaanpassing
	Graad 3 (ernstig)	<ul style="list-style-type: none"> Onderbreek MINJUVI-infusie onmiddellijk en behandel tekenen en symptomen. Zodra tekenen en symptomen verdwijnen of afnemen naar graad 1, hervat MINJUVI-infusie op niet meer dan 25% van de snelheid waarbij de reactie optrad. Indien de patiënt binnen 1 uur geen reactie ondervindt en vitale functies stabiel zijn, kan de infusiesnelheid elke 30 minuten opgehoogd worden, zolang dit wordt verdragen, tot maximaal 50% van de snelheid waarbij de reactie optrad. Als na terugkerende infusie de reactie opnieuw optreedt, onmiddellijk met de infusie stoppen.
	Graad 4 (levensbedreigend)	<ul style="list-style-type: none"> Stop de infusie onmiddellijk en staak MINJUVI definitief.
Myelosuppressie	Trombocytenaantal van minder dan 50.000/ μ l	<ul style="list-style-type: none"> Stop tijdelijk met MINJUVI en lenalidomide en monitor het volledig bloedbeeld wekelijks tot trombocytenaantal 50.000/μl of hoger is. Hervat MINJUVI met dezelfde dosis en lenalidomide op een lagere dosis als trombocyten terugkeren naar \geq50.000/μl. Raadpleeg de lenalidomide SPC voor dosiswijzigingen.
	Neutrofielenaantal van minder dan 1.000/ μ l gedurende ten minste 7 dagen of Neutrofielenaantal van minder dan 1.000/ μ l met een stijging van de lichaamstemperatuur tot 38 °C of hoger of Neutrofielenaantal minder dan 500/ μ l	<ul style="list-style-type: none"> Stop tijdelijk met MINJUVI en lenalidomide en monitor het volledige bloedbeeld wekelijks tot neutrofielenaantal 1.000/μl of hoger is. Hervat MINJUVI met dezelfde dosis en lenalidomide op een lagere dosis als neutrofielen herstellen naar \geq1.000/μl. Raadpleeg de lenalidomide SPC voor dosiswijzigingen.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van MINJUVI bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten (≥ 65 jaar).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis voor dosisaanbevelingen.

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens van patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis voor dosisaanbevelingen.

Wijze van toediening

MINJUVI is bedoeld voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

- Voor de eerste infusie van cyclus 1 dient de snelheid van intraveneuze infusie 70 ml/u te zijn voor de eerste 30 minuten. Vervolgens moet de snelheid worden verhoogd om de eerste infusie binnen een 2,5-uur durende periode toe te dienen.
- Alle volgende infusies moeten worden toegediend binnen 1,5 tot 2 uur.
- Overweeg in geval van bijwerkingen de aanbevolen dosiswijzigingen zoals vermeld in tabel 1.
- MINJUVI mag niet gelijktijdig toegediend worden met andere geneesmiddelen via dezelfde infusielijn.
- MINJUVI mag niet worden toegediend als een intraveneuze push of bolus.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infusiegerelateerde reacties

Infusiegerelateerde reacties kunnen optreden en werden vaker gemeld tijdens de eerste infusie (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten tijdens de infusie zorgvuldig worden gecontroleerd. Patiënten moeten worden geadviseerd om contact op te nemen met hun zorgverleners als ze last hebben van tekenen en symptomen van infusiegerelateerde reacties zoals koorts, koude rillingen, rash of ademhalingsproblemen binnen 24 uur na de infusie. Een premedicatie moet worden toegediend aan patiënten voordat men start met tafasitamab-infusie. Op basis van de ernst van het infusiegerelateerde reactie dient de tafasitamab-infusie te worden onderbroken of stopgezet en moet een passende medische behandeling worden gestart (zie rubriek 4.2).

Myelosuppressie

De behandeling met tafasitamab kan leiden tot ernstige en/of zeer ernstige myelosuppressie, waaronder neutropenie, trombocytopenie en anemie (zie rubriek 4.8). Het complete bloedbeeld moet worden gecontroleerd gedurende de gehele behandeling en vóór toediening van elke behandelingscyclus. Op basis van de ernst van de bijwerking dient de tafasitamab-infusie te worden onderbroken (zie tabel 1). Raadpleeg de lenalidomide SPC voor dosisaanpassingen.

Neutropenie

Neutropenie, waaronder febriele neutropenie, is gemeld tijdens de behandeling met tafasitamab. Toediening van granulocyt-koloniestimulerende factoren (G-CSF) moet worden overwogen, met name bij patiënten met neutropenie van graad 3 of 4. Op eventuele symptomen of tekenen van een zich ontwikkelende infectie moet worden geanticipeerd, geëvalueerd en gehandeld.

Trombocytopenie

Trombocytopenie is gemeld tijdens de behandeling met tafasitamab. Het staken van geneesmiddelen die het risico op bloedingen kunnen verhogen (zoals plaatjesremmers, anticoagulantia) dient te worden overwogen. Patiënten moeten worden geadviseerd om tekenen of symptomen van blauwe plekken of bloedingen onmiddellijk te melden.

Infecties

Fatale en ernstige infecties, waaronder opportunistische infecties, traden op bij patiënten tijdens de behandeling met tafasitamab. Tafasitamab mag alleen worden toegediend aan patiënten met een actieve infectie als de infectie op de juiste wijze behandeld en goed onder controle is. Patiënten met een voorgeschiedenis van terugkerende of chronische infecties kunnen een verhoogd risico op infectie hebben en moeten naar behoren worden opgevolgd.

Patiënten moeten worden geadviseerd om contact op te nemen met hun zorgverleners als ze koorts krijgen of andere tekenen van mogelijke infectie, zoals koude rillingen, hoesten of pijn bij het urineren.

Tumorlyssyndroom

Patiënten met hoge tumorlast en snel proliferatieve tumor kunnen een verhoogd risico lopen op tumorlyssyndroom. Bij patiënten met DLBCL is tumorlyssyndroom tijdens de behandeling met tafasitamab waargenomen. Voorafgaand aan behandeling met tafasitamab moeten gepaste maatregelen/profylaxe worden getroffen, in overeenstemming met lokale richtlijnen. Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op tumorlyssyndroom tijdens de behandeling met tafasitamab.

Vaccinaties

De veiligheid van immunisatie met levende vaccins na behandeling met tafasitamab is niet onderzocht en vaccinatie met levende vaccins wordt niet aanbevolen gelijktijdig met behandeling met tafasitamab.

Hulpstof

Dit geneesmiddel bevat 37,0 mg natrium per 5 injectieflacons (de dosis voor een patiënt van 83 kg), overeenkomend met 1,85% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

De behandeling met tafasitamab in combinatie met lenalidomide mag niet worden gestart bij vrouwelijke patiënten tenzij een zwangerschap is uitgesloten. Raadpleeg ook de SPC van lenalidomide.

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geadviseerd om tijdens de behandeling met tafasitamab en tot minstens 3 maanden na de behandeling effectieve anticonceptie te gebruiken.

Zwangerschap

Onderzoeken naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit zijn niet uitgevoerd met tafasitamab.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van tafasitamab bij zwangere vrouwen. Van IgG is echter bekend dat het de placenta passeert en tafasitamab kan leiden tot depletie van foetale B-cellen op basis

van de farmacologische eigenschappen (zie rubriek 5.1). In geval van blootstelling tijdens de zwangerschap moeten pasgeborenen worden gecontroleerd op B-cel-depletie en vaccinaties met levend virus-vaccins moeten worden uitgesteld totdat de B-celaantallen van de baby zijn hersteld (zie rubriek 4.4).

Tafasitamab wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Lenalidomide kan leiden tot embryofetale schade en is gecontra-indiceerd voor gebruik bij zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij aan alle voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma voor lenalidomide wordt voldaan.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tafasitamab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Van maternale IgG is echter bekend dat het wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen gegevens over het gebruik van tafasitamab door vrouwen die borstvoeding geven en een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Vrouwen moeten worden geadviseerd geen borstvoeding te geven tijdens en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis tafasitamab.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd om het effect van tafasitamab op de vruchtbaarheid te evalueren. Er werden geen schadelijke effecten op de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen waargenomen in een toxiciteitsonderzoek met dieren (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

MINJUVI heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die tafasitamab gebruiken hebben echter melding gemaakt van vermoeidheid. Hiermee moet rekening worden gehouden bij het rijden en bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen zijn: infecties (73%), neutropenie (51%), asthenie (38%), anemie (36%), diarree (36%), trombocytopenie (31%), hoesten (26%), perifere oedeem (24%), pyrexie (24%), verminderde eetlust (22%).

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren infectie (26%), waaronder pneumonie (7%) en febriele neutropenie (6%).

Het definitief staken van tafasitamab als gevolg van een bijwerking vond plaats bij 15% van de patiënten. De meest voorkomende bijwerkingen die leiden tot het definitief staken van tafasitamab waren infecties en parasitaire aandoeningen (5%), zenuwstelselaandoeningen (2,5%) en ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen (2,5%).

De frequentie van dosisaanpassing of onderbreking vanwege bijwerkingen was 65%. De meest voorkomende bijwerkingen die leiden tot onderbreking van de behandeling met tafasitamab waren bloed- en lymfestelselaandoeningen (41%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die zijn gemeld in klinische onderzoeken worden weergegeven per frequentie en systeem/orgaanklasse volgens MedDRA. De frequentie van bijwerkingen is gebaseerd op het centrale fase 2-onderzoek MOR208C203 (L-MIND) met 81 patiënten. Patiënten werden blootgesteld aan tafasitamab voor gemiddeld 7,7 maanden. De frequenties van bijwerkingen in klinische onderzoeken zijn gebaseerd op totale frequenties van bijwerkingen, waar een deel van de gevallen ook andere oorzaken kan hebben dan het geneesmiddel, zoals de ziekte, andere geneesmiddelen of niet-gerelateerde oorzaken.

Frequenties zijn als volgt vastgelegd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de

beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2: Bijwerkingen bij patiënten met recidiverend of refractair DLBCL die tafasitamab ontvingen in klinisch onderzoek MOR208C203 (L-MIND)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Bacteriële, virale en schimmelinfecties ⁺ , waaronder opportunistische infecties met fatale afloop (bijv. bronchopulmonaire aspergillose, bronchitis, pneumonie en urineweginfectie)
	Vaak	Sepsis (met inbegrip van neutropene sepsis)
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Vaak	Basaalcelcarcinoom
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Febriele neutropenie ⁺ , neutropenie ⁺ , trombocytopenie ⁺ , anemie, leukopenie ⁺
	Vaak	Lymfopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Hypogammaglobulinemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Hypokaliëmie, verminderde eetlust
	Vaak	Hypocalciëmie, hypomagnesiëmie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn, paresthesie, dysgeusie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Dyspneu, hoest
	Vaak	Verergering van chronische obstructieve longziekte, neusverstopping
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree, constipatie, braken, nausea, abdominale pijn
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Hyperbilirubinemie, transaminasen verhoogd (inclusief ALT en/of AST verhoogd), gamma-glutamyltransferase verhoogd
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Rash (omvat verschillende typen rash, bijv. rash, rash maculo-papulair, rash pruritus, rash erythemateus)
	Vaak	Pruritus, alopecia, erytheem, hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Rugpijn, spierspasmen
	Vaak	Artralgie, pijn in ledematen, skeletspierstelselpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Stijging bloedcreatinine
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Asthenie (inclusief malaise), vermoeidheid, perifeer oedeem, pyrexie
	Vaak	Slijmvliesontsteking
Onderzoeken	Vaak	Gewichtsverlies, C-actief proteïne verhoogd
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vaak	Infusiegerelateerde reactie

+Meer informatie over deze bijwerkingen vindt u in de onderstaande tekst.

Vergeleken met de incidenties van combinatietherapie met lenalidomide, namen de incidenties van niet-hematologische bijwerkingen bij tafasitamab monotherapie af met ten minste 10% voor verminderde eetlust, asthenie, hypokaliëmie, constipatie, nausea, spierspasmen, dyspneu en verhoogd C-actief proteïne.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Myelosuppressie

De behandeling met tafasitamab kan leiden tot ernstige of zeer ernstige myelosuppressie, waaronder neutropenie, trombocytopenie en anemie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

In het L-MIND-onderzoek trad myelosuppressie (d.w.z. neutropenie, febriele neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, lymfopenie of anemie) op bij 65,4% van patiënten behandeld met

tafasitamab. Myelosuppressie werd behandeld door vermindering of onderbreking van de behandeling met lenalidomide, onderbreking van tafasitamab en/of toediening van G-CSF (zie rubriek 4.2 en 4.4). Myelosuppressie heeft geleid tot onderbreking van tafasitamab in 41% en staken van tafasitamab in 1,2% van de gevallen.

Neutropenie/febriële neutropenie

Incidentie van neutropenie was 51%. Incidentie van graad 3 of 4 neutropenie was 49% en van graad 3 of 4 febriële neutropenie was 12%. De mediane duur van een bijwerking van neutropenie was 8 dagen (spreiding 1 – 222 dagen); mediane tijd tot optreden van eerste voorval van neutropenie was 49 dagen (spreiding 1 - 994 dagen).

Trombocytopenie

Incidentie van trombocytopenie was 31%. Incidentie van graad 3 of 4 trombocytopenie was 17%. De mediane duur van een bijwerking van trombocytopenie was 11 dagen (spreiding 1 – 470 dagen); mediane tijd tot optreden van eerste voorval van trombocytopenie was 71 dagen (spreiding 1 - 358 dagen).

Anemie

Incidentie van anemie was 36%. Incidentie van graad 3 of 4 anemie was 7%. De mediane duur van een bijwerking van anemie was 15 dagen (spreiding 1 – 535 dagen); mediane tijd tot optreden van eerste voorval van anemie was 49 dagen (spreiding 1 - 1129 dagen).

Wanneer patiënten in het L-MIND-onderzoek werden overgezet van tafasitamab en lenalidomide in de combinatietherapie-fase op tafasitamab in de verlengde monotherapie-fase, daalden de incidenties van hematologische bijwerkingen met ten minste 20% voor neutropenie, trombocytopenie en anemie; er werden geen incidenties gemeld van febriële neutropenie bij tafasitamab monotherapie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Infecties

In het L-MIND-onderzoek traden infecties op bij 73% van de patiënten. Incidentie van graad 3 of 4 infecties was 28%. De meest gemelde infecties van graad 3 of hoger waren pneumonie (7%), luchtweginfecties (4,9%), urineweginfecties (4,9%) en sepsis (4,9%). Infectie was fataal bij <1% van de patiënten (pneumonie) binnen 30 dagen na de laatste behandeling.

Mediane tijd tot het eerste optreden van graad 3 of 4 infectie was 62,5 dagen (4 – = 1014 dagen).

Mediane duur van een infectie was 11 dagen (1 – 392 dagen).

Aanbevelingen voor de behandeling van infecties worden gegeven in rubriek 4.4.

Infectie heeft geleid tot onderbreking van tafasitamab in 27% en stopzetting van tafasitamab in 4,9% van de gevallen.

Infusiegerelateerde reacties

In het L-MIND-onderzoek traden infusiegerelateerde reacties op bij 6% van de patiënten. Alle infusiegerelateerde reacties waren graad 1 en verdwenen op de dag van het voorval. Tachtig procent van deze reacties trad op tijdens cyclus 1 of 2. Symptomen omvatten koude rillingen, blozen, dyspneu en hypertensie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Immunogeniciteit

Bij 245 patiënten die werden behandeld met tafasitamab werden geen tijdens de behandeling optredende of door behandeling gestimuleerde anti-tafasitamab antilichamen waargenomen. Reeds bestaande anti-tafasitamab antilichamen werden gedetecteerd bij 17/245 patiënten (6,9%); deze waren niet van invloed op de farmacokinetiek, werkzaamheid of veiligheid van tafasitamab.

Speciale populaties

Ouderen

Onder 81 patiënten behandeld in het L-MIND onderzoek, waren 56 (69%) patiënten >65 jaar.

Patiënten >65 jaar had een numeriek hogere incidentie van ernstige tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE's) (55%) dan patiënten ≤65jaar (44%).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In het geval van een overdosis moeten patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd op tekenen of symptomen van bijwerkingen en moet ondersteunende zorg worden toegediend, indien van toepassing.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen, ATC-code: L01FX12.

Werkingsmechanisme

Tafasitamab is een Fc-verrijkt monoklonaal antilichaam dat zich richt op het CD19-antigeen dat aanwezig is op het oppervlak van pre-B- en rijpe B-lymfocyten.

Na binding aan CD19 medieert tafasitamab B-cel-lyse via:

- betrokkenheid van immuun-effectorcellen zoals natuurlijke killercellen, $\gamma\delta$ T-cellen en fagocyten
- directe inductie van celdood (apoptose)

De Fc-verrijking resulteert in verhoogde antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit en antilichaamafhankelijke cellulaire fagocytose.

Farmacodynamische effecten

Bij patiënten met recidiverend of refractair DLBCL leidde tafasitamab tot verminderde B-celaantallen in perifeer bloed. De vermindering ten opzichte van de baseline B-celaantallen bereikte 97% acht dagen na de behandeling in het L-MIND-onderzoek. De maximale vermindering in B-celaantallen van ongeveer 100% (mediaan) werd bereikt binnen 16 weken behandeling.

Hoewel de depletie van B-cellen in het perifeer bloed een meetbaar farmacodynamische effect is, is er geen directe correlatie met de depletie van B-cellen in solide organen of in maligne afzettingen.

Klinische werkzaamheid

Tafasitamab plus lenalidomide gevolgd door tafasitamab monotherapie werd onderzocht in de L-MIND-studie, een open-label, multicenter, eenarmig onderzoek. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij volwassen patiënten met recidiverend of refractair DLBCL na 1 tot 3 eerdere systemische DLBCL behandelingen, die op het moment van het onderzoek niet in aanmerking kwamen voor hoge dosis chemotherapie gevolgd door ASCT of die ASCT weigerden. Een van de eerdere systemische therapieën moest een CD20-gerichte behandeling omvatten. Het onderzoek sloot patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (totaal serumbilirubine >3 mg/dl) en patiënten met nierinsufficiëntie (CrCL <60 ml/min.) uit, evenals patiënten met een voorgeschiedenis of bewijs van klinisch significante cardiovasculaire, CZS en/of andere systemische ziekte. Patiënten met een bekende voorgeschiedenis van “dubbel-/triple-hit” genetische DLBCL waren ook uitgesloten bij aanvang in het onderzoek.

Voor de eerste drie cycli kregen patiënten 12 mg/kg tafasitamab via infusie op dag 1, 8, 15 en 22 van elke 28-daagse cyclus, plus een oplaaddosis op dag 4 van cyclus 1. Daarna werd tafasitamab toegediend op dag 1 en 15 van elke cyclus tot ziekteprogressie. Premedicatie, waaronder antipyretica, histamine H1-, H2-receptorblokkers en glucocorticosteroiden, werd toegediend 30 tot 120 minuten vóór de eerste drie tafasitamab-infusies.

Patiënten namen zelf lenalidomide 25 mg per dag in op dag 1 tot 21 van elke 28-daagse cyclus, gedurende maximaal 12 cycli.

In totaal werden 81 patiënten opgenomen in het L-MIND-onderzoek. De mediane leeftijd was 72 jaar (spreiding: 41 tot 86 jaar), 89% was blank en 54% was man. Van de 81 patiënten hadden er 74 (91,4%) een ECOG performansescore van 0 of 1, en 7 (8,6%) hadden een ECOG-score van 2. Het mediane aantal eerdere behandelingen kwam op twee (spreiding: 1 tot 4), met 40 patiënten (49,4%) die één eerdere behandeling ontvingen en 35 patiënten (43,2%) met 2 eerdere behandelingslijnen. Vijf patiënten (6,2%) hadden 3 voorafgaande behandelingslijnen en 1 (1,2%) had 4 eerdere behandelingslijnen. Alle patiënten hadden een eerdere CD20 bevattende behandeling gekregen. Acht patiënten had een diagnose van DLBCL getransformeerd vanuit een laaggradig lymfoom. Vijftien patiënten (18,5%) hadden primaire refractaire ziekte, 36 (44,4%) waren ongevoelig geweest voor hun laatste voorafgaande behandeling, en 34 (42,0%) waren refractair met rituximab. Negen patiënten (11,1%) hadden voordien ASCT ontvangen. De hoofdredenen voor patiënten om niet in aanmerking te komen voor ASCT waren leeftijd (45,7%), ongevoelig voor palliatieve chemotherapie (23,5%), comorbiditeiten (13,6%) en weigering van hoge dosis chemotherapie/ASCT (16,0%).

Eén patiënt ontving tafasitamab, maar geen lenalidomide. De overige 80 patiënten ontvingen minstens één dosis tafasitamab en lenalidomide. Alle patiënten ingeschreven in het L-MIND-onderzoek hadden de diagnose DLBCL gebaseerd op lokale pathologie. Echter konden 10 patiënten niet geclassificeerd worden als DLBCL na centrale pathologische beoordeling.

De mediane duur van blootstelling aan de behandeling was 9,2 maanden (spreiding 0,23, 54,67 maanden). Tweeëndertig (39,5%) patiënten voltooiden 12 cycli van tafasitamab. Dertig (37%) patiënten voltooiden 12 cycli lenalidomide.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was het beste objectieve responspercentage (ORR), gedefinieerd als het percentage volledige en gedeeltelijke responders, zoals beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingscommissie (IRC). Andere werkzaamheidseindpunten omvatten duur van respons (DoR), progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS). De werkzaamheidsresultaten staan samengevat in tabel 3.

Tabel 3: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom in onderzoek MOR208C203 (L-MIND)

Werkzaamheidsparameter	Tafasitamab + lenalidomide (N = 81 [ITT]*)	
	30-NOV-2019 <i>cut-off</i> (24-maanden analyse)	30-OKT-2020 <i>cut-off</i> (35-maanden analyse)
Primair eindpunt		
Beste objectief responspercentage (per IRC)		
Totaal responspercentage, n (%) (95%-BI)	46 (56,8) [45,3; 67,8]	46 (56,8) [45,3; 67,8]
Percentage volledige respons, n (%) (95%-BI)	32 (39,5) [28,8; 51,0]	32 (39,5) [28,8; 51,0]
Percentage gedeeltelijke respons, n(%) (95%-BI)	14 (17,3) [9,8; 27,3]	14 (17,3) [9,8; 27,3]
Secundair eindpunt		
Totale duur van respons (complete + gedeeltelijke respons) ^a		
Mediaan, maanden (95%-BI)	34,6 [26,1; NB]	43,9 [26,1; NB]

ITT = intention to treat, NB = niet bereikt

*Eén patiënt kreeg alleen tafasitamab

BI: Binomiaal exacte betrouwbaarheidsinterval met Clopper Pearson methode

^a Kaplan-Meierschattingen

Totale overleving (OS) was een secundair eindpunt van het onderzoek. Na een mediane opvolging van 42,7 maanden (95%-BI: 38,0; 47,2), was de gemiddelde OS 31,6 maanden (95%-BI: 18,3; niet bereikt).

Onder de acht patiënten met een DLBCL getransformeerd vanuit een eerder indolent lymfoom, hadden zeven patiënten een objectieve respons (drie patiënten een CR, vier patiënten een PR) en één patiënt had stabiele ziekte als beste respons op tafasitamab + lenalidomide behandeling.

Ouderen

In de ITT-set waren 36 van 81 patiënten ≤ 70 jaar en 45 van 81 patiënten waren >70 jaar. Geen algemene verschillen in werkzaamheid werden waargenomen voor patiënten ≤ 70 jaar t.o.v. patiënten >70 jaar.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met MINJUVI in alle subgroepen van pediatrische patiënten met diffuus grootcellig B-cellymfoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De absorptie, distributie, biotransformatie en eliminatie werden gedocumenteerd op basis van een populatiefarmacokinetische analyse.

Absorptie

Op basis van een analyse van tafasitamab in combinatie met lenalidomide waren de gemiddelde dalconcentraties van tafasitamab in serum (\pm standaardafwijking) 179 (\pm 53) $\mu\text{g/ml}$ tijdens de wekelijkse (plus een extra dosis op dag 4 van cyclus 1) intraveneuze toedieningen van 12 mg/kg. Tijdens toediening om de 14 dagen vanaf cyclus 4 en verder, waren gemiddelde dalconcentraties in serum 153 (\pm 68) $\mu\text{g/ml}$. Algemene maximale tafasitamab serumconcentraties waren 483 (\pm 109) $\mu\text{g/ml}$.

Distributie

Het totale distributievolume voor tafasitamab was 9,3 l.

Biotransformatie

Het exacte route hoe tafasitamab wordt gemetaboliseerd werd niet beschreven. Als humaan monoklonaal IgG-antilichaam wordt verwacht dat tafasitamab wordt afgebroken in kleine peptiden en aminozuren via katabole routes, op dezelfde manier als endogeen IgG.

Eliminatie

De klaring van tafasitamab was 0,41 l/dag en de terminale eliminatiehalfwaardetijd was 16,9 dagen. Na langdurige observaties werd waargenomen dat de klaring van tafasitamab na verloop van tijd afneemt naar 0,19 l/dag na twee jaar.

Speciale populaties

Leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht, tumorgrootte, ziektype, B-cel- of absolute lymfocytenaantallen, antilichamen tegen het geneesmiddel, lactaatdehydrogenase en serumalbumineconcentraties hadden geen relevant effect op de farmacokinetiek van tafasitamab. De invloed van ras en etnische afkomst op de farmacokinetiek van tafasitamab is niet bekend.

Nierfunctiestoornis

De invloed van nierinsufficiëntie werd niet formeel getest in specifieke klinische onderzoeken; er werden echter geen klinisch betekenisvolle verschillen in de farmacokinetiek van tafasitamab waargenomen bij een geringe tot matige verminderde nierfunctie (creatinineklaring (CrCL) ≥ 30 en < 90 ml/min berekend m.b.v. de Cockcroft-Gault-formule). Het effect van ernstige nierfunctiestoornis tot terminale nierinsufficiëntie (CrCL < 30 ml/min) is niet bekend.

Leverfunctiestoornis

De invloed van leverinsufficiëntie is niet formeel getest in specifieke klinische onderzoeken; er werden echter geen klinisch betekenisvolle verschillen in de farmacokinetiek van tafasitamab waargenomen voor lichte leverinsufficiëntie (totaal bilirubine \leq bovengrens van normaal (ULN) en aspartaataminotransferase (AST) $>ULN$, of totaal bilirubine 1 tot 1,5 keer ULN en AST). Het effect van matige tot ernstige leverinsufficiëntie (totale bilirubine $>1,5$ keer ULN en AST) is niet bekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen.

Toxiciteitsonderzoek bij herhaalde dosering

Aangetoond is dat tafasitamab zeer specifiek is voor het CD19-antigeen op B-cellen. Toxiciteitsonderzoeken volgend op intraveneuze toediening bij cynomolgusapen hebben geen andere effecten aangetoond dan de verwachte farmacologische depletie van B-cellen in perifere bloed en in lymfweefsel. Deze wijzigingen toonden zich omkeerbaar na het staken van de behandeling.

Mutageniciteit/carcinogeniciteit

Aangezien tafasitamab een monoklonaal antilichaam is, is geen onderzoek gedaan naar genotoxiciteit en carcinogeniciteit, omdat deze testen niet relevant zijn voor dit molecuul in de voorgestelde indicatie.

Reproductietoxiciteit

Onderzoeken naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit, evenals specifieke onderzoeken ter evaluatie van de effecten op de vruchtbaarheid, zijn niet uitgevoerd met tafasitamab. Er werden echter geen nadelige effecten op de voortplantingsorganen bij mannen en vrouwen en geen uitwerking op de lengte van de menstruatiecyclus bij vrouwen waargenomen in het 13 weken durend toxiciteitsonderzoek bij herhaalde dosering bij cynomolgusapen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcitraatdihydraat
Citroenzuurmonohydraat
Trehalosedihydraat
Polysorbaat 20

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

Er werden geen onverenigbaarheden waargenomen met standaard infusiematerialen.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

4 jaar

Gereconstitueerde oplossing (vóór verdunning)

Chemische en fysische in-use stabiliteit is aangetoond tot 24 uur bij 2 °C - 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de reconstitutiemethode het risico van microbiële contaminatie uitsluit. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijd en -condities tijdens het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Niet schudden of in de vriezer bewaren.

Verdunde oplossing (voor infusie)

Chemische en fysische stabiliteit van de verdunde oplossing is aangetoond voor maximaal 36 uur bij 2 °C - 8 °C gevolgd door maximaal 24 uur bij maximaal 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet de verdunde oplossing onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens het gebruik en de omstandigheden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker; normaliter mogen deze niet langer zijn dan 24 uur bij 2 – 8 °C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. Niet schudden of in de vriezer bewaren.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere type I glazen injectieflacon met een butylrubberen stop, aluminium sluiting en een plastic flip off dop met 200 mg tafasitamab. Verpakkingsgrootte van één injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

MINJUVI wordt geleverd in steriele injectieflacons voor eenmalig gebruik, vrij van conserveermiddelen.

MINJUVI moet worden gereconstitueerd en verdund voorafgaand aan intraveneuze infusie.

Gebruik geschikte aseptische techniek voor reconstitutie en verdunning.

Instructies voor reconstitutie

- Bepaal de dosis tafasitamab op basis van het gewicht van de patiënt door vermenigvuldiging van 12 mg met het gewicht van de patiënt (kg). Bereken daarna het aantal tafasitamab flacons dat nodig is (elke flacon bevat 200 mg tafasitamab) (zie rubriek 4.2).
- Voeg met behulp van een steriele spuit voorzichtig 5,0 ml steriel water voor injecties toe aan elke MINJUVI flacon. Richt de stroom naar de wand van elke flacon en spuit niet rechtstreeks op het gelyofiliseerde poeder.
- Maak langzame zwenkbewegingen met de gereconstitueerde flacon(s) om het oplossen van het gelyofiliseerde poeder te bevorderen. Niet schudden of te snel draaien. De inhoud niet verwijderen totdat alle vaste stoffen volledig zijn opgelost. Het gelyofiliseerde poeder moet binnen 5 minuten oplossen.
- De gereconstitueerde oplossing moet eruitzien als een kleurloze tot lichtgele oplossing. Voordat u verdergaat, zorg ervoor dat er geen deeltjes of verkleuring aanwezig zijn door de oplossing visueel te inspecteren. Als de oplossing troebel of verkleurd is of zichtbare deeltjes bevat, gooi de flacon(s) dan weg.

Instructies voor verdunning

- Gebruik een infusiezak met 250 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.
- Bereken het totale volume van 40 mg/ml gereconstitueerde tafasitamab-oplossing dat nodig is. Trek eenzelfde volume op uit de infusiezak en gooi het opgetrokken volume weg.
- Trek het totale berekende volume (ml) gereconstitueerd tafasitamab-oplossing op uit de flacon(s) en breng deze vervolgens over in de infusiezak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%). Gooi alle ongebruikte tafasitamab dat nog in de flacon zit weg.

- De uiteindelijke concentratie van de verdunde oplossing moet tussen 2 mg/ml tot 8 mg/ml tafasitamab zijn.
- Meng voorzichtig de intraveneuze zak door deze langzaam om te draaien. Niet schudden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1570/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 augustus 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE VAN partij

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologische werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14a, van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de werkzaamheid en veiligheid van tafasitamab in combinatie met lenalidomide bij diffuus grootcellig B-cellymfoom te bevestigen bij patiënten die niet in aanmerking komen voor ASCT, dient de vergunninghouder een onderzoek uit te voeren met één groep naar tafasitamab in combinatie met lenalidomide bij de goedgekeurde indicatie volgens een overeengekomen protocol, en de resultaten daarvan in te dienen.	december 2026
Om het veiligheidsprofiel van tafasitamab in combinatie met lenalidomide opnieuw te bevestigen, dient de aanvrager de resultaten in te dienen van een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek ter vergelijking van tafasitamab plus lenalidomide naast R-CHOP versus R-CHOP bij voorheen onbehandelde middelhoog- en hoogrisicopatiënten met nieuw gediagnosticeerd diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL).	december 2025
Om de veiligheid van tafasitamab op de lange termijn te bevestigen, dient de aanvrager de resultaten in te dienen van een gerandomiseerd, multicenter fase 2/3 onderzoek naar tafasitamab met bendamustine versus rituximab met bendamustine onder patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (R-R DLBCL) die niet in aanmerking komen voor hoge dosis chemotherapie (HDC) en autologe stamceltransplantatie (ASCT)	maart 2025

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MINJUVI 200 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
tafasitamab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon poeder bevat 200 mg tafasitamab.
Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 40 mg tafasitamab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumcitraatdihydraat, citroenzuurmonohydraat, trehalosedihydraat en polysorbaat 20.
Zie de bijsluiters voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiters.
Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1570/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

MINJUVI 200 mg poeder voor concentraat
tafasitamab
Voor i.v. gebruik na reconstitutie en verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

MINJUVI 200 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie tafasitamab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan. Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is MINJUVI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is MINJUVI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat MINJUVI is

MINJUVI bevat de werkzame stof tafasitamab. Dit is een soort eiwit dat een monoklonaal antilichaam wordt genoemd en dient om kankercellen doden. Dit eiwit werkt doordat het zich hecht aan een specifiek doel op het oppervlak van een type witte bloedcel, genaamd B-cellen of B-lymfocyten. Wanneer tafasitamab zich hecht aan het oppervlak van deze cellen, gaan de cellen dood.

Waarvoor MINJUVI wordt gebruikt

MINJUVI wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met kanker van B-cellen met de naam diffuus grootcellig B-cellymfoom. Het wordt gebruikt als de kanker terugkomt na of niet reageerde op een eerdere behandeling, als patiënten niet kunnen worden behandeld met een stamceltransplantatie.

Welke andere medicijnen worden gegeven naast MINJUVI

MINJUVI wordt gebruikt met een andere kankergeneesmiddel, lenalidomide, aan het begin van de behandeling; daarna wordt de behandeling met alleen MINJUVI voortgezet.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt als u een infectie heeft of een voorgeschiedenis van terugkerende infecties.

U kunt het volgende merken tijdens de behandeling met MINJUVI:

- **Infusiegerelateerde reacties**
Infusiegerelateerde reacties kunnen het vaakst voorkomen tijdens de eerste infusie. Uw arts zal u controleren op infusiegerelateerde reacties tijdens uw infusie met MINJUVI. Vertel het uw arts onmiddellijk als u reacties heeft zoals koorts, koude rillingen, blozen, rash of moeite met ademen binnen 24 uur na infusie.
Uw arts zal u behandelen vóór elke infusie om het risico op infusiegerelateerde reacties te verkleinen. Als u geen reacties heeft, kan uw arts besluiten dat u deze geneesmiddelen niet nodig heeft bij latere infusies.
- **Vermindering van het aantal bloedcellen**
De behandeling met MINJUVI kan leiden tot sterke vermindering van het aantal van bepaalde typen bloedcellen in uw lichaam, zoals witte bloedcellen genaamd neutrofielen, bloedplaatjes en rode bloedcellen. Vertel het uw arts onmiddellijk als u koorts heeft van 38 °C of hoger, of tekenen van blauwe plekken of bloedingen, want dit kunnen tekenen zijn van een dergelijke afname.
Uw arts zal uw bloedbeeld controleren tijdens de gehele behandeling en voor het begin van elke behandelingscyclus.
- **Infecties**
Ernstige infecties, waaronder infecties die kunnen leiden tot de dood, kunnen optreden tijdens en na de behandeling met MINJUVI. Vertel het uw arts als u tekenen heeft van een infectie, zoals koorts van 38 °C of meer, koude rillingen, hoesten of pijn bij het plassen.
- **Tumorlysisyndroom**
Sommige mensen kunnen ongewoon hoge concentraties van bepaalde stoffen (zoals kalium en urinezuur) in het bloed krijgen door de snelle afbraak van kankercellen tijdens de behandeling. Dit wordt tumorlysisyndroom genoemd. Vertel het uw arts als u symptomen heeft zoals misselijkheid, overgeven, gebrek aan eetlust of vermoeidheid, donkere urine, afgenomen urineproductie of pijn aan uw zijkant of rug, spierkrampen, gevoelloosheid of hartkloppingen.
Uw arts kan u vóór elke infusie behandelen zodat er minder gevaar is voor tumorlysisyndroom en bloedtesten uitvoeren om te controleren of u tumorlysisyndroom heeft.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van deze problemen opmerkt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

MINJUVI wordt niet aanbevolen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar, want er is geen informatie over het gebruik in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast MINJUVI nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het gebruik van levende vaccins tijdens de behandeling met tafasitamab wordt niet aanbevolen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- **Anticonceptie**
Het wordt aanbevolen dat vruchtbare vrouwen tijdens de behandeling met MINJUVI en nog ten minste 3 maanden na de behandeling effectieve anticonceptie toepassen.
- **Zwangerschap**
Gebruik geen MINJUVI tijdens de zwangerschap en als u een vrouw bent die zwanger kan worden en geen anticonceptie gebruikt. Zwangerschap moet worden uitgesloten vóór start van de behandeling. Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger wordt of denkt dat u zwanger bent tijdens de behandeling met MINJUVI.

MINJUVI wordt gegeven met lenalidomide voor maximaal 12 cycli. **Lenalidomide kan schadelijk zijn voor de ongeboren baby en mag niet worden gebruikt bij zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden**, tenzij aan alle voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma voor lenalidomide wordt voldaan. Uw arts zal u meer informatie en aanbevelingen geven.

- **Borstvoeding**

Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met MINJUVI en tot ten minste 3 maanden na de laatste dosis. Het is niet bekend of tafasitamab in de moedermelk komt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

MINJUVI heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die tafasitamab gebruiken hebben echter melding gemaakt van vermoeidheid. Hiermee moet rekening worden gehouden bij het rijden en bedienen van machines.

MINJUVI bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 37,0 mg natrium (het belangrijkste bestanddeel van keukenzout/tafelzout) in elke dosis van 5 injectieflacons (de dosis van een patiënt met een gewicht van 83 kg). Dit komt overeen met 1,85% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Een arts met ervaring in het behandelen van kanker houdt toezicht op uw behandeling. MINJUVI wordt toegediend in een ader via infusie (druppelinfuus). Tijdens en na de infusie wordt u regelmatig gecontroleerd op infusiegerelateerde bijwerkingen.

U krijgt MINJUVI in cycli van 28 dagen. De dosis die u krijgt, hangt af van uw gewicht en zal worden berekend door uw arts.

De aanbevolen dosering is 12 mg tafasitamab per kilogram lichaamsgewicht. Dit wordt toegediend als infusie in een ader overeenkomstig het volgende schema:

- Cyclus 1: infusie op dag 1, 4, 8, 15 en 22 van de cyclus
- Cyclus 2 en 3: infusie op dag 1, 8, 15 en 22 van elke cyclus
- Cyclus 4 en verder: infusie op dag 1 en 15 van elke cyclus

In aanvulling daarop zal uw arts u capsules lenalidomide voorschrijven, in te nemen tot maximaal 12 cycli. De aanbevolen aanvangsdosis van lenalidomide is 25 mg per dag op dag 1 tot 21 van elke cyclus.

De arts past zo nodig de aanvangsdosis en verdere dosering aan.

De behandeling met lenalidomide wordt stopgezet na maximaal twaalf cycli combinatietherapie. De behandelingscycli met alleen MINJUVI gaan vervolgens door tot de ziekte erger wordt of u onaanvaardbare bijwerkingen krijgt.

Hebt u te veel MINJUVI toegediend gekregen?

Omdat het geneesmiddel wordt gegeven in het ziekenhuis onder toezicht van een arts, is dit onwaarschijnlijk. Vertel het uw arts als u denkt dat u misschien te veel MINJUVI heeft gekregen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk als u een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt – u heeft misschien dringend medische zorg nodig. Dit kunnen nieuwe symptomen zijn of een verandering in uw huidige symptomen.

- ernstige infecties, mogelijke symptomen: koorts, koude rillingen, keelpijn, hoesten, kortademigheid, misselijkheid, overgeven, diarree. Deze kunnen vooral belangrijk zijn als u is verteld dat u een laag aantal witte bloedcellen genaamd neutrofielen heeft.
- infectie in het bloed (sepsis)
- longontsteking (pneumonie)

Andere bijwerkingen

Vertel het uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Zeer vaak (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- verminderd aantal bloedcellen
 - witte bloedcellen, met name een type genaamd neutrofielen; mogelijke symptomen: koorts van 38 °C of hoger, of symptomen van een infectie
 - bloedplaatjes; mogelijke symptomen: ongebruikelijke blauwe plekken of bloeding zonder of met slechts lichte verwonding
 - rode bloedcellen; mogelijke symptomen: bleke huid of lippen, vermoeidheid, kortademigheid
- bacteriële, virale en schimmelinfecties, zoals luchtweginfecties, ontsteking van een deel van de luchtwegen (bronchitis), longontsteking, urineweginfecties
- uitslag
- laag kaliumgehalte bij testen
- spierkrampen
- rugpijn
- zwelling van armen en/of benen door ophoping van vocht
- zwakte, vermoeidheid, zich in het algemeen onwel voelen
- koorts
- diarree
- verstopping (constipatie)
- buikpijn
- misselijkheid
- overgeven
- hoesten
- kortademigheid
- verminderde eetlust

Vaak (kan optreden bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- verslechtering van ademhalingsproblemen door vernauwde luchtwegen in de longen, genaamd chronische obstructieve longziekte (COPD)
- hoofdpijn
- abnormaal gevoel van de huid, zoals tintelingen, prikkelingen, gevoelloosheid
- jeuk
- roodheid van de huid
- infusiegerelateerde reacties
Deze reacties kunnen optreden tijdens infusie van MINJUVI of binnen 24 uur na infusie. Mogelijke symptomen zijn koorts, koude rillingen, blozen of moeite met ademen.
- veranderde smaakzin
- haaruitval
- abnormaal zweten

- pijn in de armen en benen
- spier- en gewrichtspijn
- gewichtsverlies
- neusverstopping
- ontsteking van de slijmvliezen van organen zoals de mond
- gebrek aan bepaalde witte bloedcellen die lymfocyten worden genoemd in bloedtesten
- een probleem met het immuunsysteem, genaamd hypogammaglobulinemie
- bij bloedtesten, laag bloedgehalte van
 - calcium
 - magnesium
- bij bloedtesten, verhoogd bloedgehalte van
 - C-reactief proteïne, wat het gevolg kan zijn van ontsteking of infectie
 - creatinine, een afbraakproduct van spierweefsel
 - leverenzymen: gamma-glutamyltransferase, transaminasen
 - bilirubine, een gele afbraakstof van het bloedpigment
- een huidkanker genaamd basaalcelcarcinoom

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tafasitamab. Eén injectieflacon bevat 200 mg tafasitamab. Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 40 mg tafasitamab.
- De andere stoffen zijn natriumcitraatdihydraat, citroenzuurmonohydraat, trehalosedihydraat, polysorbaat 20 (zie rubriek 2 “MINJUVI bevat natrium”).

Hoe ziet MINJUVI eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

MINJUVI is een poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie. Het is een wit tot licht gelig gevriesdroogd poeder in een heldere glazen injectieflacon met een rubberen stop, aluminium sluiting en plastic flip-off dop.

Elke doos bevat 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

MINJUVI wordt geleverd in steriele flacons vrij van conserveermiddelen, voor eenmalig gebruik. MINJUVI moet worden gereconstitueerd en verdund voorafgaand aan intraveneuze infusie. Gebruik geschikte aseptische techniek voor reconstitutie en verdunding.

Instructies voor reconstitutie

- Bepaal de dosis tafasitamab op basis van het gewicht van de patiënt, door vermenigvuldiging van 12 mg met het gewicht van de patiënt (kg). Bereken daarna het aantal tafasitamab flacons dat nodig is (elke flacon bevat 200 mg tafasitamab).
- Voeg met behulp van een steriele spuit voorzichtig 5,0 ml steriel water voor injecties toe aan elke MINJUVI flacon. Richt de stroom naar de wand van elke flacon en spuit niet rechtstreeks op het gelyofiliseerde poeder.
- Maak langzame zwenkbewegingen met de gereconstitueerde flacon(s) om het oplossen van het gelyofiliseerde poeder te bevorderen. Niet schudden of te snel draaien. De inhoud niet verwijderen totdat alle vaste stoffen volledig zijn opgelost. Het gelyofiliseerde poeder moet binnen 5 minuten oplossen.
- De gereconstitueerde oplossing moet eruitzien als een kleurloze tot lichtgele oplossing. Voordat u verdergaat, zorg ervoor dat er geen deeltjes of verkleuring aanwezig zijn door de oplossing visueel te inspecteren. Als de oplossing troebel of verkleurd is of zichtbare deeltjes bevat, gooi de flacon(s) dan weg.

Instructies voor verdunding

- Gebruik een infusiezak met 250 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.
- Bereken het totale volume van 40 mg/ml gereconstitueerde tafasitamab-oplossing dat nodig is. Trek eenzelfde volume op uit de infusiezak en gooi het opgetrokken volume weg.
- Trek het totale berekende volume (ml) gereconstitueerd tafasitamab-oplossing op uit de flacon(s) en breng deze vervolgens over in de infusiezak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%). Gooi alle ongebruikte tafasitamab dat nog in de flacon zit weg.
- De uiteindelijke concentratie van de verdunde oplossing moet tussen 2 mg/ml tot 8 mg/ml tafasitamab zijn.
- Meng voorzichtig de intraveneuze zak door deze langzaam om te draaien. Niet schudden.

Wijze van toediening

- Voor de eerste infusie van cyclus 1 dient de snelheid van intraveneuze infusie 70 ml/u te zijn voor de eerste 30 minuten. Vervolgens moet de snelheid worden verhoogd om de eerste infusie binnen een 2,5-uur durende periode toe te dienen.
- Alle volgende infusies moeten worden toegediend binnen 1,5 tot 2 uur.
- Niet tegelijkertijd andere geneesmiddelen toedienen door dezelfde infusielijn.
- Dien MINJUVI niet toe als een intraveneuze push of bolus.

Gereconstitueerde oplossing (vóór verdunning)

Chemische en fysische in-use stabiliteit is aangetoond tot 24 uur bij 2 °C - 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de reconstitutiemethode het risico van microbiële contaminatie uitsluit. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijd en -condities tijdens het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Verdunde oplossing (voor infusie)

Chemische en fysische stabiliteit van de verdunde oplossing is aangetoond voor maximaal 36 uur bij 2 °C - 8 °C gevolgd door maximaal 24 uur bij maximaal 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet de verdunde oplossing onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens het gebruik en de omstandigheden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen niet langer zijn dan 24 uur tussen 2 en 8 °C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.