

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

MINJUVI 200 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass med pulver inneholder 200 mg tafasitamab.

Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 40 mg tafasitamab.

Tafasitamab er et humanisert CD19-spesifikt monoklonalt antistoff av immunoglobulin G (IgG)-underklassen produsert i pattedyrceller (kinesiske hamster ovarier) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hvert hetteglass med MINJUVI inneholder 7,4 mg natrium. For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat).

Hvitt til lett gulaktig lyofilisert pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

MINJUVI er indisert i kombinasjon med lenalidomid etterfulgt av MINJUVI-monoterapi til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

MINJUVI må administreres av helsepersonell med erfaring i behandling av kreftpasienter.

Anbefalt premedikasjon

Premedikasjon for å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner bør gis 30 minutter til 2 timer før tafasitamab-infusjon. For pasienter som ikke opplever infusjonsrelaterte reaksjoner under de første 3 infusjonene, er premedikasjon valgfritt for påfølgende infusjoner.

Premedikasjonen kan omfatte antipyretika (f.eks. paracetamol), histamin H1-reseptorblokkere (f.eks. difenhydramin), histamin H2-reseptorblokkere (f.eks. cimetidin) eller glukokortikosteroider (f.eks. metylprednisolon).

Behandling av infusjonsrelaterte reaksjoner

Hvis en infusjonsrelatert reaksjon oppstår (grad 2 og høyere), bør infusjonen avbrytes. I tillegg bør passende medisinsk behandling av symptomer innledes. Etter at tegn og symptomer er løst eller redusert til grad 1, kan MINJUVI-infusjon gjenopptas med redusert infusjonshastighet (se tabell 1).

Hvis en pasient har opplevd en infusjonsrelatert reaksjon av grad 1 til 3, bør premedikasjon administreres før påfølgende tafasitamab-infusjoner.

Dosering

Den anbefalte dosen av MINJUVI er 12 mg per kg kroppsvekt administrert som en intravenøs infusjon i henhold til følgende tidsplan:

- Syklus 1: infusjon på dag 1, 4, 8, 15 og 22 i syklusen.
- Syklus 2 og 3: infusjon på dag 1, 8, 15 og 22 i hver syklus.
- Syklus 4 til sykdomsprogresjon: infusjon på dag 1 og 15 i hver syklus.

Hver syklus varer i 28 dager.

I tillegg bør pasienter administrere lenalidomid-kapsler selv ved anbefalt startdose på 25 mg daglig på dag 1 til 21 i hver syklus. Startdosen og påfølgende dosering kan justeres i henhold til preparatomtalen for lenalidomid (SmPC).

MINJUVI pluss lenalidomid i kombinasjon er gitt i opptil tolv sykluser.

Behandling med lenalidomid skal stoppes etter maksimalt tolv sykluser med kombinasjonsbehandling. Pasienter skal fortsette å motta MINJUVI-infusjoner som monoterapi på dag 1 og 15 i hver 28-dagers syklus, til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Dosemodifikasjoner

Tabell 1 gir dosejusteringer i tilfelle bivirkninger. For dosejusteringer angående lenalidomid, se også preparatomtalen for lenalidomid.

Tabell 1: Dosejusteringer i tilfelle bivirkninger

Bivirkning	Alvorlighetsgrad	Dosejustering
Infusjonsrelaterte reaksjoner	Grad 2 (moderat)	<ul style="list-style-type: none">• Avbryt MINJUVI-infusjonen umiddelbart og behandle tegn og symptomer.• Når tegn og symptomer løser seg eller reduseres til grad 1, kan MINJUVI-infusjonen fortsettes med ikke mer enn 50 % av hastigheten reaksjonen skjedde med. Hvis pasienten ikke opplever ytterligere reaksjon innen 1 time og vitale tegn er stabile, kan infusjonshastigheten økes hvert 30. minutt, om tolerert, til hastigheten reaksjonen skjedde med.

Bivirkning	Alvorlighetsgrad	Dosejustering
	Grad 3 (alvorlig)	<ul style="list-style-type: none"> • Avbryt MINJUVI-infusjonen umiddelbart og behandle tegn og symptomer. • Når tegn og symptomer løser seg eller reduseres til grad 1, kan MINJUVI-infusjonen fortsettes med ikke mer enn 25 % av hastigheten reaksjonen skjedde med. Hvis pasienten ikke opplever ytterligere reaksjon innen 1 time og vitale tegn er stabile, kan infusjonshastigheten økes hvert 30. minutt, om tolerert, til maksimalt 50 % av hastigheten reaksjonen skjedde med. • Hvis reaksjonen kommer tilbake på nytt, må infusjonen stoppes umiddelbart.
	Grad 4 (livstruende)	<ul style="list-style-type: none"> • Stopp infusjonen umiddelbart og avslutt MINJUVI permanent.
Myelosuppresjon	Blodplateantall på mindre enn 50 000/mikroliter	<ul style="list-style-type: none"> • Hold tilbake MINJUVI og lenalidomid og overvåk fullstendig blodtelling ukentlig til antall blodplater er 50 000/mikroliter eller høyere. • Gjenoppta MINJUVI i samme dose og lenalidomid i redusert dose hvis blodplater går tilbake til $\geq 50\,000$/mikroliter. Henvis til lenalidomids preparatomtale for dosejusteringer.
	Nøytrofilantall på mindre enn 1000/mikroliter i minst 7 dager eller Nøytrofilantall på mindre enn 1000/mikroliter med en økning i kroppstemperatur til 38 °C eller høyere eller Nøytrofilantall mindre enn 500/mikroliter	<ul style="list-style-type: none"> • Hold tilbake MINJUVI og lenalidomid og overvåk fullstendig blodtelling ukentlig til antall nøytrofiler er 1000/mikroliter eller høyere. • Gjenoppta MINJUVI i samme dose og lenalidomid i redusert dose hvis nøytrofiler går tilbake til ≥ 1000/mikroliter. Henvis til lenalidomids preparatomtale for dosejusteringer.

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av MINJUVI hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter (≥ 65 år).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se avsnitt 5.2). Det finnes ingen data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon for doseringsanbefalinger.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Det finnes ingen data fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon for doseringsanbefalinger.

Administrasjonsmåte

MINJUVI er til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortykning.

- For den første infusjonen av syklus 1, bør intravenøs infusjonshastighet være 70 ml/time de første 30 minuttene. Deretter bør hastigheten økes for å fullføre den første infusjonen innen en 2,5-timers periode.
- Alle påfølgende infusjoner skal administreres innen en periode på 1,5 til 2 timer.
- Ved bivirkninger, vurder anbefalte dosejusteringer gitt i tabell 1.
- MINJUVI må ikke administreres samtidig med andre legemidler via samme infusjonslinje.
- MINJUVI må ikke gis som en intravenøs støtdose eller bolus.

For instruksjoner om rekonstituering og fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner kan forekomme og har blitt rapportert oftere under den første infusjonen (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes nøye gjennom infusjonen. Pasienter bør rådes til å kontakte helsepersonell hvis de opplever tegn og symptomer på infusjonsrelaterte reaksjoner, inkludert feber, frysninger, utslett eller pusteproblemer innen 24 timer etter infusjonen. En premedikasjon bør gis til pasienter før tafasitamab-infusjon startes. Basert på alvorlighetsgraden av den infusjonsrelaterte reaksjonen, bør tafasitamab-infusjonen avbrytes, og passende medisinsk behandling bør iverksettes (se pkt. 4.2).

Myelosuppresjon

Behandling med tafasitamab kan forårsake alvorlig og/eller kraftig myelosuppresjon inkludert nøytropeni, trombocytopeni og anemi (se pkt. 4.8). Fullstendig blodtelling bør overvåkes gjennom hele behandlingen og før administrering av hver behandlingssyklus. Basert på alvorlighetsgraden av bivirkningen, bør tafasitamab-infusjon holdes tilbake (se tabell 1). Henvis til lenalidomids preparatomtale for dosejusteringer.

Nøytropeni

Nøytropeni, inkludert febril nøytropeni, er rapportert under behandling med tafasitamab. Administrasjon av granulocyt-kolonistimulerende faktorer (G-CSF) bør vurderes, spesielt hos pasienter med grad 3 eller 4 av nøytropeni. Eventuelle symptomer eller tegn på utvikling av infeksjon bør forventes, vurderes og behandles.

Trombocytopeni

Trombocytopeni er rapportert under behandling med tafasitamab. Tilbakeholdelse av samtidig bruk av legemidler som kan øke blødningsrisikoen (f.eks. blodplatehemmere, antikoagulantia) bør vurderes. Pasienter bør rådes til å rapportere tegn eller symptomer på blåmerker eller blødninger umiddelbart.

Infeksjoner

Dødelige og alvorlige infeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner, skjedde hos pasienter under behandling med tafasitamab. Tafasitamab skal kun administreres til pasienter med en aktiv infeksjon hvis infeksjonen behandles riktig og er godt kontrollert. Pasienter med tidligere tilbakevendende eller kroniske infeksjoner kan ha økt risiko for infeksjon og bør overvåkes på riktig måte.

Pasienter bør rådes til å kontakte helsepersonell hvis det utvikles feber eller andre tegn på potensiell infeksjon, som frysninger, hoste eller smerter ved vannlating.

Tumorlysesyndrom

Pasienter med høy tumorbyrde og tumor med rask proliferasjon kan ha økt risiko for tumorlysesyndrom. Hos pasienter med DLBCL har tumorlysesyndrom blitt observert under behandling med tafasitamab. Passende tiltak/profylakse i samsvar med lokale retningslinjer bør tas før behandling med tafasitamab. Pasienter bør overvåkes nøye for tumorlysesyndrom under behandling med tafasitamab.

Immunisering

Sikkerheten ved vaksiner med levende vaksiner etter behandling med tafasitamab er ikke undersøkt, og vaksiner med levende vaksiner anbefales ikke samtidig med terapi med tafasitamab.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 37,0 mg natrium per 5 hetteglass (dosen til en pasient som veier 83 kg). Dette tilsvarer 1,85 % av Verdens helseorganisasjons (WHO) anbefalte maksimale daglige inntak av 2 g natrium for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Behandling med tafasitamab i kombinasjon med lenalidomid bør ikke startes hos kvinnelige pasienter med mindre graviditet er ekskludert. Se også preparatomtalen for lenalidomid.

Kvinner i fertil alder/prevensjon hos kvinner

Fertile kvinner bør rådes til å bruke effektiv prevensjon under og i minst 3 måneder etter avsluttet behandling med tafasitamab.

Graviditet

Reproduksjons- og utviklingstoksisitetsstudier har ikke blitt utført med tafasitamab.

Det er ingen data på bruk av tafasitamab hos gravide kvinner. Imidlertid er det kjent at IgG krysser morkaken, og tafasitamab kan forårsake fosterets B-celleutarmning basert på de farmakologiske egenskapene (se pkt. 5.1). I tilfelle eksponering under graviditet, bør nyfødte overvåkes for uttømming av B-celler, og vaksinasjoner med levende virusvaksiner bør utsettes til spedbarnets B-celle-antall er gjenopprettet (se pkt. 4.4).

Tafasitamab er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Lenalidomid kan forårsake fosterskader og er kontraindisert for bruk under graviditet og hos kvinner i fertil alder, med mindre alle vilkårene i det graviditetsforebyggende programmet for lenalidomid er oppfylt.

Amming

Det er ikke kjent om tafasitamab utskilles i morsmelk. Det er imidlertid kjent at mors IgG utskilles i morsmelk. Det er ingen data om bruk av tafasitamab hos ammende kvinner, og en risiko for ammende

barn kan ikke utelukkes. Kvinner bør rådes til ikke å amme under og i minst 3 måneder etter den siste dosen tafasitamab.

Fertilitet

Ingen spesifikke dyrestudier er gjennomført for å vurdere effekten på fertilitet. Ingen bivirkninger på reproduksjonsorganer hos menn og kvinner ble observert i en toksisitetstudie med gjentatt dose på dyr (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

MINJUVI har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Tretthet (fatigue) har imidlertid blitt rapportert hos pasienter som tar tafasitamab. Dette bør tas i betraktning under kjøring eller ved bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

De vanligste bivirkningene er: infeksjoner (73 %), nøytropeni (51 %), asteni (38 %), anemi (36 %), diaré (36 %), trombocytopeni (31 %), hoste (26 %), perifert ødem (24 %), feber (24 %), nedsatt appetitt (22 %).

De vanligste alvorlige bivirkningene var infeksjon (26 %) inkludert lungebetennelse (7 %) og febril nøytropeni (6 %).

Permanent seponering av tafasitamab på grunn av en bivirkning skjedde hos 15 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som førte til permanent seponering av tafasitamab var infeksjøs og parasittære sykdommer (5 %), nevrologiske sykdommer (2,5 %) og sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum (2,5 %).

Hyppigheten av dosejusteringer eller avbrudd på grunn av bivirkninger var 65 %. De vanligste bivirkningene som førte til avbrudd i tafasitamab var blod- og lymfesykdommer (41 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningene er oppført nedenfor etter MedDRA-systemorganklasse og etter frekvens. Frekvensen av bivirkninger er basert på den pivotale fase 2-studien MOR208C203 (L-MIND) med 81 pasienter. Pasienter ble eksponert for tafasitamab i en median på 7,7 måneder. Bivirkningsfrekvensene fra kliniske studier er basert på bivirkningsfrekvenser av alle årsaker, der en andel av hendelsene for en bivirkning kan ha andre årsaker enn legemidlet, slik som sykdommen, andre medisiner eller ikke-relaterte årsaker.

Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter fallende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Bivirkninger hos pasienter med residiverende eller refraktær DLBCL som fikk tafasitamab i den kliniske studien MOR208C203 (L-MIND)

Organklassesystem	Hypighet	Bivirkninger
Infeksjøs og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Bakterielle, virale og soppinfeksjoner ⁺ , inkludert opportunistiske infeksjoner med dødelig utfall (f.eks. bronkopulmonal aspergillose, bronkitt, lungebetennelse og urinveisinfeksjon)
	Vanlige	Sepsis (inkludert nøytroppen sepsis)
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Vanlige	Basalcellekarsinom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Febril nøytropeni ⁺ , nøytropeni ⁺ , trombocytopeni ⁺ , anemi, leukopeni ⁺
	Vanlige	Lymfopeni

Organklasser	Hyppighet	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Hypogammaglobulinemi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Hypokalemi, nedsatt appetitt
	Vanlige	Hypokalsemi, hypomagneseми
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine, parestesi, dysgeusi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Dyspné, hoste
	Vanlige	Forverring av kronisk obstruktiv lungesykdom, tett nese
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré, forstoppelse, oppkast, kvalme, magesmerter
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Hyperbilirubinemi, økte transaminaser (inkluderer økt ALAT og/eller ASAT), økt gammaglutamyltransferase
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett (inkluderer forskjellige typer utslett, f.eks. utslett, makulopapulært utslett, pruritisks utslett, erytematøst utslett)
	Vanlige	Pruritus, alopecia, erytem, hyperhidrose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Ryggsmerter, muskelspasmer
	Vanlige	Artralgi, smerter i ekstremiteter, smerter i muskler og skjelett
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Økt blodkreatinin
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Asteni (inkluderer ubehag), tretthet, perifert ødem, feber
	Vanlige	Mukosal inflammasjon
Undersøkelser	Vanlige	Redusert vekt, økt C-reaktivt protein
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Vanlige	Infusjonsrelaterte reaksjoner

+Ytterligere informasjon om denne bivirkningen er gitt i teksten nedenfor.

Sammenlignet med forekomsten ved kombinasjonsbehandling med lenalidomid, var forekomsten av ikke-hematologiske bivirkninger ved tafasitamab monoterapi redusert med minst 10 % for nedsatt appetitt, asteni, hypokalemi, forstoppelse, kvalme, muskelspasmer, økt dyspné og C-reaktivt protein.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Myelosuppresjon

Behandling med tafasitamab kan forårsake alvorlig eller kraftig myelosuppresjon inkludert nøytropeni, trombocytopeni og anemi (se pkt. 4.2 og 4.4).

I L-MIND-studien forekom myelosuppresjon (dvs. nøytropeni, febril nøytropeni, trombocytopeni, leukopeni, lymfopeni eller anemi) hos 65,4 % av pasientene behandlet med tafasitamab.

Myelosuppresjon ble håndtert ved reduksjon eller avbrudd av lenalidomid, avbrudd av tafasitamab og/eller administrering av G-CSF (se pkt. 4.2 og 4.4). Myelosuppresjon førte til avbrudd av tafasitamab hos 41 % og til tafasitamab-seponering hos 1,2 %.

Nøytropeni/febril nøytropeni

Forekomsten av nøytropeni var 51 %. Forekomst av grad 3 eller 4 nøytropeni var 49 % og forekomst av grad 3 eller 4 febril nøytropeni var 12 %. Median varighet av en hvilken som helst bivirkning av nøytropeni var 8 dager (område 1 – 222 dager); median tid til første forekomst av nøytropeni var 49 dager (område 1 – 994 dager).

Trombocytopeni

Forekomsten av trombocytopeni var 31 %. Forekomsten av grad 3 eller 4 trombocytopeni var 17 %. Median varighet av en hvilken som helst bivirkning av trombocytopeni var 11 dager

(område 1 – 470 dager); median tid til første forekomst av trombocytopeni var 71 dager (område 1 – 358 dager).

Anemi

Forekomsten av anemi var 36 %. Forekomsten av grad 3 eller 4 anemi var 7 %. Median varighet av en hvilken som helst bivirkning av anemi var 15 dager (område 1 – 535 dager); median tid til første forekomst av anemi var 49 dager (område 1 – 1129 dager).

Når pasienter i L-MIND-studien skiftet fra tafasitamab og lenalidomid i kombinasjonsbehandlingsfasen til tafasitamab alene i den utvidede monoterapifasen, ble forekomsten av hematologiske hendelser redusert med minst 20 % for nøythropeni, trombocytopeni og anemi; ingen forekomster av febril nøythropeni ble rapportert med tafasitamab monoterapi (se pkt. 4.2 og 4.4).

Infeksjoner

I L-MIND-studien forekom infeksjoner hos 73 % av pasientene. Forekomsten av grad 3- eller 4-infeksjoner var 28 %. De hyppigst rapporterte grad 3 eller høyere infeksjonene var lungebetennelse (7 %), luftveisinfeksjoner (4,9 %), urinveisinfeksjoner (4,9 %) og sepsis (4,9 %). Infeksjonen var dødelig hos < 1 % av pasientene (lungebetennelse) innen 30 dager etter siste behandling.

Median tid til første debut av grad 3- eller 4-infeksjon var 62,5 dager (4 – 1014 dager). Median varighet av hvilken som helst infeksjon var 11 dager (1 – 392 dager).

Anbefalinger for behandling av infeksjoner er gitt i avsnitt 4.4.

Infeksjon førte til doseavbrudd av tafasitamab hos 27 % og seponering av tafasitamab hos 4,9 %.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

I L-MIND-studien forekom infusjonsrelaterte reaksjoner hos 6 % av pasientene. Alle infusjonsrelaterte reaksjoner var grad 1 og ble løst på dagen for forekomst. Åtti prosent av disse reaksjonene skjedde i syklus 1 eller 2. Symptomene inkluderte frysninger, rødme, dyspné og hypertensjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Immunogenisitet

Hos 245 pasienter behandlet med tafasitamab ble det ikke observert noen behandlingsrelaterte eller behandlingsinduserte anti-tafasitamab-antistoffer. Eksisterende anti-tafasitamab-antistoffer ble påvist hos 17/245 pasienter (6,9 %) uten innvirkning på farmakokinetikk, effekt eller sikkerhet av tafasitamab.

Spesielle populasjoner

Eldre

Blant 81 pasienter behandlet i L-MIND-studien var 56 (69 %) pasienter > 65 år. Pasienter > 65 år hadde en numerisk høyere forekomst av alvorlige bivirkninger ved behandling (TEAE) (55 %) enn pasienter ≤ 65 år (44 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å kontinuerlig overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet i [Vedlegg V](#).

4.9 Overdosering

Ved overdosering bør pasienter observeres nøye for tegn eller symptomer på bivirkninger, og støttende behandling bør gis, etter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01FX12.

Virkningsmekanisme

Tafasitamab er et Fc-forsterket monoklonalt antistoff som retter seg mot CD19-antigenet uttrykt på overflaten av pre-B- og modne B-lymfocytter.

Ved binding til CD19 medierer tafasitamab B-celle-lysis gjennom:

- engasjement av immuneffektorceller som naturlige dreperceller (NK-celler), $\gamma\delta$ T-celler og fagocytter
- direkte induksjon av celledød (apoptose)

Fc-modifiseringen resulterer i forbedret antistoffavhengig cellulær cytotoxicitet og antistoffavhengig cellulær fagocytose.

Farmakodynamiske effekter

Hos pasienter med residiverende eller refraktær DLBCL førte tafasitamab til reduksjon i antall perifere B-celler. Reduksjonen i forhold til baseline-B-celletallet nådde 97 % etter åtte dagers behandling i L-MIND-studien. Maksimal reduksjon av B-celler på omtrent 100 % (median) ble nådd innen 16 uker etter behandling.

Selv om utarmning av B-celler i perifert blod er en målbar farmakodynamisk effekt, er det ikke direkte korrelert med utarmning av B-celler i faste organer eller i ondartede avleiringer.

Klinisk effekt

Tafasitamab pluss lenalidomid etterfulgt av monoterapi av tafasitamab ble studert i L-MIND-studien, en ikke-blindet, multisenter, enkeltarmstudie. Denne studien ble utført hos voksne pasienter med residiverende eller refraktær DLBCL etter 1 til 3 tidligere systemiske DLBCL-behandlinger, som på tidspunktet for forsøket ikke var kandidater for høydose cellegift fulgt av ASCT eller som hadde nektet ASCT. En av de tidligere systemiske behandlingene måtte inkludere en CD20-måltrettet behandling. Studien ekskluderte pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (totalt serum bilirubin > 3 mg/dl) og pasienter med nedsatt nyrefunksjon (CrCL < 60 ml/min.), samt pasienter med historie eller bevis på klinisk signifikant kardiovaskulær, CNS og/eller annen systemisk sykdom. Pasienter med kjent historie med «dobbel-/trippel-hit»-genetisk DLBCL ble også ekskludert fra å delta i studien.

I de tre første syklusene fikk pasientene 12 mg/kg tafasitamab via infusjon på dag 1, 8, 15 og 22 i hver 28-dagers syklus, pluss en laddningsdose på dag 4 i syklus 1. Deretter ble tafasitamab administrert på dag 1 og 15 i hver syklus frem til sykdomsprogresjon. Premedikasjon inkludert antipyretika, histamin H1- og H2-reseptorblokkere og glukokortikosteroider ble gitt 30 til 120 minutter før de første tre tafasitamab-infusjonene.

Pasienter administrerte selv 25 mg lenalidomid daglig på dagene 1 til 21 i hver 28-dagers syklus, opptil 12 sykluser.

Totalt 81 pasienter ble inkludert i L-MIND-studien. Medianalderen var på 72 år (fra 41 til 86 år), 89 % var hvite og 54 % var menn. Av 81 pasienter hadde 74 (91,4 %) ECOG-score på 0 eller 1, og 7 (8,6 %) hadde ECOG-score på 2. Medianantallet av tidligere behandlinger var to (fra 1 til 4), hvor 40 pasienter (49,4 %) fikk én tidligere behandling og 35 pasienter (43,2 %) fikk 2 tidligere behandlingslinjer. Fem pasienter (6,2 %) hadde 3 tidligere behandlingslinjer og 1 (1,2 %) hadde 4 tidligere behandlingslinjer. Alle pasienter hadde tidligere fått CD20-holdig behandling. Åtte pasienter hadde en DLBCL-diagnose transformert fra lavgradig lymfom. Femten pasienter (18,5 %) hadde primær refraktær sykdom, 36 (44,4 %) var refraktære til deres siste tidligere behandling, og 34 (42,0 %) var refraktære mot rituksimab. Ni pasienter (11,1 %) hadde tidligere fått ASCT. De viktigste årsakene til at pasienter ikke var kandidater for ASCT inkluderte alder (45,7 %),

refraktær mot lindrende kjemoterapi (23,5 %), komorbiditeter (13,6 %) og avslag på høydose kjemoterapi/ASCT (16,0 %).

Én pasient fikk tafasitamab, men ikke lenalidomid. De resterende 80 pasientene fikk minst én dose tafasitamab og lenalidomid. Alle pasienter inkludert i L-MIND-studien hadde en DLBCL-diagnose basert på lokal patologi. Ti pasienter kunne imidlertid ikke bli klassifisert som DLBCL per sentral patologivurdering.

Medianvarigheten av behandlingseksposering for tafasitamab og lenalidomid var 9,2 måneder (fra 0,23 til 54,67 måneder). Trettito (39,5 %) pasienter fullførte 12 sykluser med tafasitamab og tretti (37,0 %) pasienter fullførte 12 sykluser med lenalidomid.

Det primære effektendepunktet var best objektiv responsrate (ORR), definert som andelen fullstendige og delvise respondenter, som vurdert av en uavhengig vurderingskomité (IRC). Andre effektendepunkter inkluderte varighet av respons (DoR), progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS). Effekteresultatene er oppsummert i tabell 3.

Tabell 3: Effekteresultater hos pasienter med residiverende eller refraktært diffust stort B-cellelymfom i MOR208C203 (L-MIND) studien

Effektparameter	Tafasitamab + lenalidomid (N = 81 [ITT]*)	
	30-NOV-2019 <i>cut-off</i> (24-måneders analyse)	30-OCT-2020 <i>cut-off</i> (35-måneders analyse)
Primært endepunkt		
Best objektiv responsrate (per IRC)		
Total responsrate, n (%) (95 % KI)	46 (56,8) [45,3; 67,8]	46 (56,8) [45,3; 67,8]
Komplett responsrate, n (%) (95 % KI)	32 (39,5) [28,8; 51,0]	32 (39,5) [28,8; 51,0]
Delvis responsrate, n (%) (95 % KI)	14 (17,3) [9,8; 27,3]	14 (17,3) [9,8; 27,3]
Sekundære endepunkter		
Total varighet på respons (komplett + delvis respons)^a		
Median, måneder (95 % KI)	34,6 [26,1; NR]	43,9 [26,1; NR]

ITT = intention to treat; NR = ikke nådd

*En pasient fikk kun tafasitamab

KI: Binomial eksakt konfidensintervall ved bruk av Clopper Pearson-metoden; NR: ikke nådd

^a Kaplan-Meier-beregninger

Total overlevelse (OS) var et sekundært endepunkt i studien. Etter en median oppfølgingstid på 42,7 måneder (95 % KI: 38,0; 47,2), var median OS 31,6 måneder (95 % KI: 18,3; ikke nådd). Blant de åtte pasientene som hadde en DLBCL transformert fra et tidligere indolent lymfom, hadde syv pasienter en objektiv respons (tre pasienter: en CR, fire pasienter: en PR) og én pasient hadde stabil sykdom som den beste responsen på tafasitamab + lenalidomid-behandling.

Eldre

I ITT-settet var 36 av 81 pasienter ≤ 70 år og 45 av 81 pasienter var > 70 år. Ingen generelle forskjeller i effekt ble observert for pasienter ≤ 70 år versus pasienter > 70 år.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med MINJUVI i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen i diffust stort B-cellelymfom (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon, distribusjon, biotransformasjon og eliminasjon ble dokumentert basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse.

Absorpsjon

Basert på en analyse av tafasitamab i kombinasjon med lenalidomid, var laveste gjennomsnittlige serumkonsentrasjoner til tafasitamab (\pm standardavvik) 179 (\pm 53) mikrog/ml i løpet av ukentlige (pluss en ekstra dose på dag 4 i syklus 1) intravenøse administrasjoner på 12 mg/kg. Ved administrering hver 14. dag, fra syklus 4 og utover, var laveste gjennomsnittlige serumkonsentrasjoner 153 (\pm 68) mikrog/ml. Alt i alt var maksimale serumkonsentrasjoner av tafasitamab 483 (\pm 109) mikrog/ml.

Distribusjon

Det totale distribusjonsvolumet for tafasitamab var 9,3 l.

Biotransformasjon

Den nøyaktige veien som tafasitamab metaboliseres gjennom har ikke blitt karakterisert. Som et humant monoklonalt IgG-antistoff er tafasitamab forventet å nedbrytes til små peptider og aminosyrer via katabolske baner på samme måte som endogen IgG.

Eliminasjon

Clearance av tafasitamab var 0,41 l/dag og terminal eliminasjonshalveringstid var 16,9 dager. Etter langtidsobservasjoner ble tafasitamab-clearance funnet å avta over tid til 0,19 l/dag etter to år.

Spesielle populasjoner

Alder, kroppsvekt, kjønn, tumorstørrelse, sykdomstype, antall B-celler eller absolutt antall lymfocytter, antistoffer mot legemidler, laktatdehydrogenase og serumalbuminnivåer hadde ingen relevant effekt på farmakokinetikken til tafasitamab. Påvirkningen av rase og etnisitet på farmakokinetikken til tafasitamab er ukjent.

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten av nedsatt nyrefunksjon ble ikke formelt testet i dedikerte kliniske studier; Imidlertid ble det ikke observert noen klinisk betydningsfulle forskjeller i tafasitamabs farmakokinetikk for lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance (CrCL) \geq 30 og $<$ 90 ml/min estimert av Cockcroft-Gault-ligningen). Effekten av alvorlig nedsatt nyrefunksjon til terminal nyresykdom (CrCL $<$ 30 ml/min) er ukjent.

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon ble ikke formelt testet i dedikerte kliniske studier; imidlertid ble det ikke observert noen klinisk betydningsfulle forskjeller i farmakokinetikken til tafasitamab for lett nedsatt leverfunksjon (total bilirubin \leq øvre normalgrense (ULN) og aspartataminotransferase (ASAT) $>$ ULN, eller total bilirubin 1 til 1,5 ganger ULN og hvilken som helst ASAT). Effekten av moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (total bilirubin $>$ 1,5 ganger ULN og hvilken som helst ASAT) er ukjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data avslører ingen spesielle farer for mennesker.

Toksisitetsstudier med gjentatt dosering

Tafasitamab har vist seg å være svært spesifikk for CD19-antigenet på B-celler. Toksisitetsstudier etter intravenøs administrering til cynomolgusaper har ikke vist noen annen effekt enn forventet

farmakologisk utarmning av B-celler i perifert blod og i lymfoide vev. Disse endringene gikk tilbake etter avsluttet behandling.

Mutagenisitet/karsinogenitet

Siden tafasitamab er et monoklonalt antistoff, er ikke gentoksisitet og kreftfremkallende studier utført siden slike tester ikke er relevante for dette molekylet i den foreslåtte indikasjonen.

Reproduktiv toksisitet

Reproduksjons- og utviklingstoksisitetsstudier samt spesifikke studier for å evaluere effekten på fruktbarhet er ikke utført med tafasitamab. Imidlertid ble ingen bivirkninger på reproduktive organer hos menn og kvinner og ingen effekter på menstruasjonssykluslengden hos kvinner observert i en 13-ukers toksisitetsstudie med gjentatt dose hos cynomolgusaper.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumsitratdihydrat
Sitronsyremonohydrat
Trehalosedihydrat
Polysorbat 20

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i avsnitt 6.6. Ingen inkompatibiliteter er observert med standard infusjonsmaterialer.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass
4 år

Rekonstituert oppløsning (før fortynning)

Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk har blitt påvist i 24 timer ved 2 – 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre rekonstitusjonsmetoden utelukker risikoen for mikrobiell forurensning, bør den rekonstituerte oppløsningen brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstider og forhold før bruk brukerens ansvar. Skal ikke fryses eller ristes.

Fortynnet oppløsning (for infusjon)

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk har blitt demonstrert i maksimalt 36 timer ved 2 °C – 8 °C etterfulgt av opptil 24 timer ved opptil 25 °C.

Fra et mikrobiologisk standpunkt skal den fortynnete oppløsningen brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er lagringstid og betingelser før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 – 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Skal ikke fryses eller ristes.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevar hetteglasset i den ytre kartongen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av klar type I-glass med butylgummi-propp, aluminiumsførsegling og avtrekkbar plasthette, som inneholder 200 mg tafasitamab. Pakningsstørrelse er ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

MINJUVI leveres i sterile, konserveringsfrie engangs-hetteglass.
MINJUVI skal rekonstitueres og fortynnes før intravenøs infusjon.
Bruk passende aseptisk teknikk for rekonstituering og fortynning.

Rekonstitusjonsinstruksjoner

- Bestem dosen tafasitamab basert på pasientvekt ved å multiplisere 12 mg med pasientens vekt (kg). Beregn deretter antall tafasitamab hetteglass som trengs (hvert hetteglass inneholder 200 mg tafasitamab) (se pkt. 4.2).
- Bruk en steril sprøyte, og tilsett forsiktig 5,0 ml sterilt vann til injeksjon i hvert MINJUVI-hetteglass. Led strømmen mot veggene på hvert hetteglass og ikke direkte på det frysetørkede pulveret.
- Roter forsiktig det rekonstituerte hetteglasset(ene) for å hjelpe til med oppløsningen av det frysetørkede pulveret. Ikke rist eller roter kraftig. Ikke fjern innholdet før alle faste stoffer er fullstendig oppløst. Det frysetørkede pulveret skal oppløses innen 5 minutter.
- Den rekonstituerte oppløsningen er en klar, fargeløs eller litt gul oppløsning. Før du fortsetter må du forsikre deg om at det ikke er partikler eller misfarging ved å inspisere visuelt. Hvis oppløsningen er uklar, misfarget eller inneholder synlige partikler, kast hetteglasset.

Instrukser om fortynning

- En infusjonspose med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon skal brukes.
- Beregn det totale volumet av den nødvendige rekonstituerte tafasitamab-oppløsningen på 40 mg/ml. Trekk et volum som tilsvarer dette fra infusjonsposen og kast det uttrukne volumet.
- Trekk det totale beregnede volumet (ml) av rekonstituert tafasitamab oppløsning fra hetteglasset(ene) og tilsett sakte til natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonspose. Kast ubrukt del av tafasitamab som er igjen i hetteglasset.
- Den endelige konsentrasjonen av den fortyndede oppløsningen bør være mellom 2 mg/ml til 8 mg/ml tafasitamab.
- Bland forsiktig intravenøs-posen ved å snu posen sakte. Skal ikke ristes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1570/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. august 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen (MAH) skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å bekrefte effekten og sikkerheten til tafasitamab kombinert med lenalidomid i diffust stort B-cellelymfom hos pasienter som ikke er kandidater for ASCT, må innehaveren av markedsføringstillatelsen gjennomføre og levere resultatene fra en enkeltarmstudie av tafasitamab kombinert med lenalidomid i den godkjente indikasjonen ifølge en avtalt protokoll.	Desember 2026
For å bekrefte på nytt sikkerhetsprofilen av tafasitamab kombinert med lenalidomid må søkeren inkludere resultatene fra en fase 3, multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie som sammenligner tafasitamab pluss lenalidomid i tillegg til R-CHOP versus R-CHOP hos tidligere ubehandlede, høy-intermediære- og høyrisikopasienter med nylig diagnostisert diffust stort B-cellelymfom (DLBCL)	Desember 2025
For å bekrefte langtidssikkerheten av tafasitamab må søkeren levere resultatene fra en fase2/3, multisenter, randomisert studie som sammenligner tafasitamab med bendamustin og rituksimab med bendamustin hos pasienter med residiverende eller refraktær diffust storcellet B-cellelymfom (R-R DLBCL) som ikke er kandidater for høydose cellegift (HDC) og autolog stamcelletransplantasjon (ASCT)	Mars 2025

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

MINJUVI 200 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
tafasitamab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass med pulver inneholder 200 mg tafasitamab.
Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 40 mg tafasitamab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumsitratdihydrat, sitronsyremonohydrat, trehalose-dihydrat og polysorbat 20.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortykning

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Oppbevar hetteglasset i den ytre kartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1570/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

2D strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

MINJUVI 200 mg pulver til konsentrat
tafasitamab
IV-bruk etter rekonstituering og fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

MINJUVI 200 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning tafasitamab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva MINJUVI er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker MINJUVI
3. Hvordan du bruker MINJUVI
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer MINJUVI
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva MINJUVI er og hva det brukes mot

Hva MINJUVI er

MINJUVI inneholder virkestoffet tafasitamab. Dette er en type protein kalt et monoklonalt antistoff som er designet for å drepe kreftceller. Dette proteinet virker ved å feste seg til et bestemt mål på overflaten av en type hvite blodlegemer kalt B-celler eller B-lymfocytter. Når tafasitamab fester seg til overflaten av disse cellene, dør cellene.

Hva MINJUVI brukes til

MINJUVI brukes til å behandle voksne med kreft i B-celler som kalles diffust storcellet B-cellelymfom. Det brukes når kreften har kommet tilbake etter, eller ikke har respondert på, tidligere behandling, hvis pasienter ikke kan behandles med stamcelletransplantasjon i stedet.

Hvilke andre medisiner MINJUVI brukes sammen med

MINJUVI brukes sammen med en annen kreftmedisin, lenalidomid, i begynnelsen av behandlingen, hvoretter MINJUVI-behandlingen fortsetter alene.

2. Hva du må vite før du bruker MINJUVI

Bruk ikke MINJUVI

- dersom du er allergisk overfor tafasitamab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apoteket før du bruker MINJUVI hvis du har en infeksjon eller har hatt tilbakevendende infeksjoner.

Du vil kanskje legge merke til følgende under behandling med MINJUVI:

- **Infusjonsrelaterte reaksjoner**
Infusjonsrelaterte reaksjoner kan forekomme hyppigst under den første infusjonen. Legen vil overvåke deg for infusjonsrelaterte reaksjoner under infusjonen av MINJUVI. Informer legen umiddelbart hvis du har reaksjoner som feber, frysninger, rødme, utslett eller pustevansker innen 24 timer etter infusjon.
Legen vil gi deg behandling før hver infusjon for å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner. Hvis du ikke har reaksjoner, kan legen bestemme at du ikke trenger disse medisinene med senere infusjoner.
- **Redusert antall blodceller**
Behandling med MINJUVI kan redusere antallet av noen typer blodceller i kroppen din, for eksempel hvite blodlegemer som kalles nøytrofiler, blodplater og røde blodlegemer. Fortell legen umiddelbart hvis du har feber på 38 °C eller mer, eller noen tegn på blåmerker eller blødninger, da dette kan være tegn på en slik reduksjon.
Legen vil kontrollere antall blodceller i løpet av behandlingen og før du starter hver behandlingssyklus.
- **Infeksjoner**
Alvorlige infeksjoner, inkludert infeksjoner som kan forårsake død, kan oppstå under og etter MINJUVI-behandling. Fortell legen dersom du merker tegn på en infeksjon, som feber på 38 °C eller mer, frysninger, hoste eller smerter ved vannlating.
- **Tumorlysesyndrom**
Enkelte personer kan utvikle unormalt høye verdier av noen substanser (slik som kalium og urinsyre) på grunn av den raske nedbrytingen av kreftceller under behandling. Dette kalles tumorlysesyndrom. Fortell legen dersom du har symptomer som kvalme, oppkast, mangel på matlyst eller tretthet, mørk urin, redusert urin eller smerter i siden eller ryggen, muskelkramper, nummenhet eller hjertebank. Legen kan gi deg behandling før hver infusjon for å redusere risikoen for tumorlysesyndrom og utføre blodprøver for å kontrollere deg for tumorlysesyndrom.

Fortell legen umiddelbart hvis du oppdager noen av disse problemene.

Barn og ungdom

MINJUVI anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år, da det ikke er informasjon om bruken i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og MINJUVI

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Bruk av levende vaksiner under behandling med tafasitamab anbefales ikke.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- **Prevensjon**
Bruk av effektiv prevensjon under behandling med MINJUVI og i minst 3 måneder etter avsluttet behandling anbefales for kvinner i fertil alder.
- **Graviditet**
Ikke bruk MINJUVI under graviditet, og hvis du er i fertil alder og ikke bruker prevensjon. Graviditet må utelukkes før behandling. Fortell legen umiddelbart hvis du blir gravid eller tror du kan være gravid under behandling med MINJUVI.

MINJUVI gis med lenalidomid i opptil 12 sykluser. **Lenalidomid kan skade det ufødte barnet og må ikke brukes under graviditet og hos kvinner i fertil alder**, med mindre alle vilkårene i det graviditetsforebyggende programmet for lenalidomid er oppfylt. Legen vil gi deg mer informasjon og anbefalinger.

- **Amming**

Du må ikke amme under behandling med MINJUVI og i minst 3 måneder etter siste dose. Det er ikke kjent om tafasitamab kan overføres til morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

MINJUVI har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Tretthet har imidlertid blitt rapportert hos pasienter som tar tafasitamab. Dette bør tas i betraktning under kjøring eller ved bruk av maskiner.

MINJUVI inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 37,0 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver dose med 5 hetteglass (dosen til en pasient som veier 83 kg). Dette tilsvarer 1,85 % av det anbefalte daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du bruker MINJUVI

En lege med erfaring i kreftbehandling vil føre tilsyn med behandlingen din. MINJUVI vil bli gitt i én av venene dine via infusjon (drypp). Under og etter infusjonen vil du bli sjekket jevnlig for infusjonsrelaterte bivirkninger.

MINJUVI vil bli gitt til deg i sykluser på 28 dager. Dosen du får er basert på vekten din og vil bli utarbeidet av din lege.

Den anbefalte dosen er 12 mg tafasitamab per kg kroppsvekt. Dette gis som en infusjon i en vene i henhold til følgende tidsplan:

- Syklus 1: infusjon på dag 1, 4, 8, 15 og 22 i syklusen
- Syklus 2 og 3: infusjon på dag 1, 8, 15 og 22 i hver syklus
- Syklus 4 og videre: infusjon på dag 1 og 15 i hver syklus

I tillegg vil legen foreskrive at du skal ta lenalidomid-kapsler i opptil tolv sykluser. Den anbefalte startdosen av lenalidomid er 25 mg daglig på dag 1 til 21 i hver syklus.

Legen justerer startdosen og påfølgende dosering om nødvendig.

Etter maksimalt tolv sykluser med kombinasjonsbehandling stoppes behandlingen med lenalidomid. Behandlingscykluser med MINJUVI alene fortsetter deretter til sykdommen blir verre eller du får uakseptable bivirkninger.

Hvis du har fått mer MINJUVI enn du burde

Fordi medisinen blir gitt på sykehus under legetilsyn, er dette lite sannsynlig. Fortell legen dersom du tror du kan ha fått for mye MINJUVI.

Spør lege eller apotek dersom du har flere spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Fortell det til legen eller sykepleieren umiddelbart hvis du merker noen av de følgende alvorlige bivirkningene – du kan trenge øyeblikkelig medisinsk behandling. Dette kan være nye symptomer eller en endring i dine nåværende symptomer.

- alvorlige infeksjoner, mulige symptomer: feber, frysninger, sår hals, hoste, kortpustethet, kvalme, oppkast, diaré. Disse kan være spesielt viktige hvis du har blitt fortalt at du har et lavt nivå av hvite blodlegemer som kalles nøytrofiler.
- lungebetennelse (lungeinfeksjon)
- sepsis (infeksjon i blodet)

Andre bivirkninger

Rådfør deg med lege eller sykepleier hvis du merker noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- redusert antall blodceller
 - hvite blodlegemer, spesielt en type som kalles nøytrofiler; mulige symptomer: feber på 38 °C eller mer, eller symptomer på en infeksjon
 - blodplater; mulige symptomer: uvanlig blåmerke eller blødning uten eller bare på lettere skade
 - røde blodceller; mulige symptomer: blek hud eller lepper, tretthet, kortpustethet
- bakterielle, virale eller soppinfeksjoner, slik som luftveisinfeksjoner, bronkitt, lungebetennelse, urinveisinfeksjoner
- utslett
- lavt blodkaliumnivå i tester
- muskelkramper
- ryggsmarter
- hevelse i armer og/eller ben på grunn av væskeansamling
- svakhet, tretthet, føler deg generelt dårlig
- feber
- diaré
- forstoppelse
- magesmerter
- kvalme
- oppkast
- hoste
- kortpustethet
- nedsatt appetitt

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- forverring av pustevansker forårsaket av smalere luftveier kalt kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)
- hodepine
- unormal følelse i huden, slik som prikking, nummenhet
- kløe
- rødhet i huden
- infusjonsrelaterte reaksjoner
Disse reaksjonene kan forekomme under infusjon av MINJUVI eller innen 24 timer etter infusjon. Mulige symptomer er feber, frysninger, rødme eller pustevansker.
- smaksforandring
- hårtap
- unormal svetting
- smerter i armer eller bein
- muskel- og leddsmerter
- vektnedgang
- tett nese
- betennelse i membranene som omgir organer som munnen
- mangel på visse hvite blodlegemer kalt lymfocytter i blodprøver

- et problem med immunforsvaret som kalles hypogammaglobulinemi
- i blodprøver, lavt nivå av
 - kalsium
 - magnesium
- i blodprøver, økt nivå av
 - C-reaktivt protein, som kan være et resultat av betennelse eller infeksjon
 - kreatinin, et nedbrytningsprodukt fra muskelvev
 - leverenzymene: gamma-glutamyltransferase, transaminaser
 - bilirubin, et gult nedbrytningsstoff i blodpigmentet
- en hudkreft kalt basalcellekarsinom

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Vedlegg V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer MINJUVI

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglassets etikett og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevar hetteglasset i den ytre kartongen for å beskytte mot lys.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av MINJUVI

- Virkestoffet er tafasitamab. Hvert hetteglass inneholder 200 mg tafasitamab. Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 40 mg tafasitamab.
- Andre innholdsstoffer er natriumsitratdihydrat, sitronsyremonohydrat, trehalose-dihydrat, polysorbat 20 (se avsnitt 2, «MINJUVI inneholder natrium»).

Hvordan MINJUVI ser ut og innholdet i pakningen

MINJUVI er et pulver for konsentrat til oppløsning til infusjon. Det er et hvitt til lett gulaktig frysetørket pulver i et hetteglass av klart glass med en gummi-propp, aluminiumsforsegling og avtrekkbar plasthette.

Hver kartong inneholder 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

MINJUVI leveres i sterile, konserveringsfrie hetteglass.
MINJUVI bør rekonstitueres og fortynnes før intravenøs infusjon.
Bruk passende aseptisk teknikk for rekonstituering og fortynning.

Rekonstitusjonsinstruksjoner

- Bestem dosen tafasitamab basert på pasientvekt ved å multiplisere 12 mg med pasientens vekt (kg). Deretter beregner du antall tafasitamab-hetteglass som trengs (hvert hetteglass inneholder 200 mg tafasitamab).
- Bruk en steril sprøyte, og tilsett forsiktig 5,0 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker i hvert MINJUVI-hetteglass. Led strømmen mot veggene på hvert hetteglass og ikke direkte på det frysetørkede pulveret.
- Roter forsiktig det rekonstituerte hetteglasset(ene) for å hjelpe til med oppløsningen av det frysetørkede pulveret. Ikke rist eller roter kraftig. Ikke fjern innholdet før alle faste stoffer er fullstendig oppløst. Det frysetørkede pulveret skal oppløses innen 5 minutter.
- Den rekonstituerte oppløsningen er en klar, fargeløs eller litt gul oppløsning. Før du fortsetter må du forsikre deg om at det ikke er partikler eller misfarging ved å inspisere visuelt. Hvis oppløsningen er uklar, misfarget eller inneholder synlige partikler, kast hetteglasset.

Instrukser om fortynning

- En infusjonspose med 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon skal brukes.
- Beregn det totale volumet av den nødvendige rekonstituerte tafasitamab-oppløsningen på 40 mg/ml. Trekk et volum som tilsvarer dette fra infusjonsposen og kast det uttrukne volumet.
- Trekk det totale beregnede volumet (ml) av rekonstituert tafasitamab oppløsning fra hetteglasset(ene) og tilsett sakte til natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonspose. Kast ubrukt del av tafasitamab som er igjen i hetteglasset.
- Den endelige konsentrasjonen av den fortynnede oppløsningen bør være mellom 2 mg/ml til 8 mg/ml tafasitamab.
- Bland forsiktig intravenøs-posen ved å snu posen sakte. Skal ikke ristes.

Administrasjonsmåte

- For den første infusjonen i syklus 1, bør intravenøs infusjonshastighet være 70 ml/time de første 30 minuttene. Deretter øker du hastigheten for å fullføre den første infusjonen innen en 2,5-timers periode.
- Alle påfølgende infusjoner skal administreres innen en periode på 1,5 til 2 timer.
- Ikke administrer andre medisiner samtidig gjennom den samme infusjonslinjen.
- Ikke administrer MINJUVI som intravenøs støtdose eller bolusinjeksjon.

Rekonstituert oppløsning (før fortynning)

Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk har blitt påvist i 24 timer ved 2 °C – 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre rekonstitusjonsmetoden utelukker risikoen for mikrobiell forurensning, bør den rekonstituerte oppløsningen brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstider og forhold før bruk brukerens ansvar.

Fortynnet oppløsning (for infusjon)

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk har blitt demonstrert i maksimalt 36 timer ved 2 °C – 8 °C etterfulgt av opptil 24 timer ved opptil 25 °C.

Fra et mikrobiologisk standpunkt skal den fortynnede oppløsningen brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er i-bruk oppbevaringstider og forhold før bruk, brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.