

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

MINJUVI 200 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med pulver innehåller 200 mg tafasitamab.

Efter beredning innehåller varje ml lösning 40 mg tafasitamab.

Tafasitamab är en humaniserad CD19-specifik monoklonal antikropp i undergruppen immunoglobulin G- (IgG) som produceras i däggdjursceller (äggstock från kinesisk hamster) genom rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämne med känd effekt

Varje injektionsflaska med MINJUVI innehåller 7,4 mg natrium. För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Vitt till lätt gulaktigt frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

MINJUVI är indicerat i kombination med lenalidomid följt av MINJUVI monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) som inte är lämpade för autolog stamcellstransplantation (ASCT).

4.2 Dosering och administreringsätt

MINJUVI ska administreras av vårdpersonal med erfarenhet av behandling av cancerpatienter.

Rekommenderad förmedicinering

Förmedicinering för att minska risken för infusionsrelaterade reaktioner bör administreras 30 minuter till 2 timmar före tafasitamab-infusionen. Om patienten inte får infusionsrelaterade reaktioner under de första tre infusionerna, är förmedicinering valfri vid efterföljande infusioner.

Förmedicinering kan innefatta antipyretika (t ex paracetamol), histamin H1-receptorblockerare (t ex difenhydramin), histamin H2-receptorblockerare (t ex cimetidin) eller glukokortikoider (t ex metylprednisolon).

Behandling av infusionsrelaterade reaktioner

Om en infusionsrelaterad reaktion uppstår (av grad 2 eller högre) bör infusionen avbrytas. Dessutom bör lämplig medicinsk behandling av symtomen initieras. När tecken och symtom avtagit eller reducerats till grad 1 kan MINJUVI-infusionen återupptas med lägre infusionshastighet (se Tabell 1).

Om patienten har upplevt infusionsrelaterade reaktioner av grad 1–3 bör förmedicinering administreras inför efterföljande tafasitamab-infusioner.

Dosering

Den rekommenderade dosen av MINJUVI är 12 mg per kg kroppsvikt, administrerat som en intravenös infusion enligt följande schema:

- Cykel 1: infusion dag 1, 4, 8, 15 och 22 av cykeln.
 - Cykel 2 och 3: infusion dag 1, 8, 15 och 22 av varje cykel.
 - Cykel 4 fram till att sjukdomen progredierar: infusion dag 1 och dag 15 av varje cykel
- Varje cykel är 28 dagar.

Patienter bör även självadministrera lenalidomid-kapslar enligt den rekommenderade startdosen på 25 mg dagligen under dag 1 till 21 av varje cykel. Startdosen och efterföljande doser kan justeras enligt lenalidomids produktresumé (SmPC).

MINJUVI och lenalidomid ges i kombination i upp till tolv cykler.

Behandling med lenalidomid skall avslutas efter max tolv cykler av kombinationsterapi. Patienter skall fortsätta få MINJUVI-infusioner som monoterapi dag 1 och 15 av varje 28-dagarscykel till dess sjukdomen progredierar eller till oacceptabel toxicitet.

Dosjusteringar

Tabell 1 anger dosjusteringar vid biverkningar. För dosjusteringar gällande lenalidomid, se lenalidomids SmPC.

Tabell 1: Dosjusteringar vid biverkningar

Biverkning	Allvarlighetsgrad	Dosjustering
Infusionsrelaterade reaktioner	Grad 2 (måttlig)	<ul style="list-style-type: none"> • Avbryt MINJUVI-infusionen omedelbart och hantera tecken och symtom. • När tecken och symtom går över eller reduceras till Grad 1, återuppta MINJUVI-infusionen med maximalt 50 % av hastigheten vid vilken reaktionen uppkom. Om patienten inte upplever fler reaktioner inom 1 timme och vitala tecken är stabila, kan infusionshastigheten höjas var 30:e minut, om det tolereras, till den hastighet vid vilken reaktionen uppkom.
	Grad 3 (allvarlig)	<ul style="list-style-type: none"> • Avbryt MINJUVI-infusionen omedelbart och hantera tecken och symtom. • När tecken och symtom går över eller reduceras till Grad 1, återuppta MINJUVI-infusionen med maximalt 25 % av hastigheten vid vilken reaktionen uppkom. Om patienten inte upplever fler reaktioner inom 1 timme och vitala tecken är stabila, kan infusionshastigheten höjas var 30:e minut, om det tolereras, till max 50 % av hastigheten vid vilken reaktionen uppkom.

Biverkning	Allvarlighetsgrad	Dosjustering
		<ul style="list-style-type: none"> Om reaktionen återkommer efter återinsättning ska infusionen omedelbart avbrytas.
	Grad 4 (livshotande)	<ul style="list-style-type: none"> Stoppa infusionen omedelbart och sätt ut MINJUVI permanent.
Myelosuppression	Trombocytantal mindre än 50 000/mikroliter	<ul style="list-style-type: none"> Avvakta med MINJUVI och lenalidomid och monitorera totalt blodcellsantal veckovis tills trombocytantalet är 50 000/mikroliter eller högre. Återuppta MINJUVI vid samma dos och lenalidomid vid reducerad dos om trombocyter återgår till $\geq 50\ 000$/mikroliter. Se lenalidomids SmPC för dosjustering.
	Neutrofilantal mindre än 1 000/mikroliter i minst 7 dagar eller Neutrofilantal mindre än 1 000/mikroliter med ökning i kroppstemperatur till 38 °C eller mer eller Neutrofilantal mindre än 500/mikroliter	<ul style="list-style-type: none"> Avvakta med MINJUVI och lenalidomid och monitorera totalt blodcellsantal veckovis tills neutrofilantalet är 1 000/mikroliter eller högre. Återuppta MINJUVI vid samma dos och lenalidomid vid reducerad dos om neutrofiler återgår till $\geq 1\ 000$/mikroliter. Se lenalidomids SmPC för dosjustering.

Särskilda populationer

Pediatrik population

Säkerhet och effektivitet för MINJUVI för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Inga dosjusteringar krävs för äldre patienter (≥ 65 år).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (se sektion 5.2). Data saknas för dosrekommendationer till patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (se sektion 5.2). Data saknas för dosrekommendationer till patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion.

Administreringssätt

MINJUVI är avsett för intravenös användning efter beredning och spädning.

- Vid den första infusionen under cykel 1 bör den intravenösa infusionshastigheten vara 70 ml/timme de första 30 minuterna. Därefter bör hastigheten höjas för att slutföra den första infusionen inom en 2,5-timmarsperiod.
- Samtliga efterföljande infusioner bör administreras inom en period av 1,5 till 2 timmar.

- Om biverkningar uppkommer, ta hänsyn till de rekommenderade dosjusteringar som anges i Tabell 1.
- MINJUVI får inte samadministreras med andra läkemedel via samma infusionslinje.
- MINJUVI får inte administreras som intravenös snabbinjektion eller bolusinjektion.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet inför administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel, ska det administrerade läkemedlets namn och tillverkningsnummer tydligt dokumenteras.

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner kan uppkomma och har rapporterats mer frekvent under den första infusionen (se avsnitt 4.8). Patienter bör hållas under noggrann uppsikt under infusionen. Patienter bör rådas att kontakta sina vårdgivare om de upplever tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner som inkluderar feber, frossa, utslag eller andningssvårigheter inom 24 timmar efter infusionen. Förmedicinering bör administreras till patienter innan tafasitamab-infusionen påbörjas. Beroende på reaktionens allvarlighetsgrad bör tafasitamab-infusionen avbrytas eller avslutas och lämplig medicinsk hantering bör sättas in (se avsnitt 4.2).

Myelosuppression

Behandling med tafasitamab kan orsaka allvarlig och/eller svår myelosuppression som inkluderar neutropeni, trombocytopeni och anemi (se avsnitt 4.8). Fullständigt blodcellsantal bör monitoreras under hela behandlingen och före administrering av varje behandlingscykel. Beroende på reaktionens allvarlighetsgrad bör tafasitamab-infusionen skjutas upp (se Tabell 1). Se lenalidomids SmPC för dosjustering.

Neutropeni

Neutropeni, inklusive febril neutropeni, har rapporterats under behandling med tafasitamab. Administrering av granulocyt-kolonistimulerande faktorer (G-CSF) bör övervägas, särskilt för patienter med neutropeni av grad 3 eller 4. Symtom eller tecken på infektion bör förväntas, utvärderas och behandlas.

Trombocytopeni

Trombocytopeni har rapporterats under behandling med tafasitamab. Uppehåll med samtidig läkemedelsbehandling som kan öka risken för blödning (t ex trombocythämmare, antikoagulantia) bör övervägas. Patienter bör rådas att omedelbart rapportera tecken eller symtom på blåmärken eller blödning.

Infektioner

Dödliga och allvarliga infektioner, inklusive opportunistiska infektioner, förekom hos patienter under behandling med tafasitamab. Patienter som har en aktiv infektion bör endast få tafasitamab om infektionen behandlas på lämpligt sätt och är väl kontrollerad. Patienter med historia av återkommande eller kroniska infektioner kan löpa större risk för infektion och bör monitoreras regelbundet. Patienter bör rådas att kontakta vårdgivare vid feber eller andra tecken på potentiell infektion, såsom frossa, hosta eller smärta vid urinering.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats under kombinationsbehandling med tafasitamab. Patienterna ska monitoreras avseende nya eller förvärrade neurologiska symtom eller tecken som kan tyda på PML. Symtomen på PML är specifika och kan variera beroende på vilket

område av hjärnan som påverkas. Symtomen innefattar förändrad mental status, minnesförlust, talsvårigheter, motoriska brister (hemipares eller monopares), ataxi i en extremitet, ataktisk gång och synrubbingar såsom hemianopsi och diplopi. Om PML misstänks ska administreringen av tafasitamab avbrytas omedelbart och remittering till en neurolog övervägas. Lämpliga diagnostiska åtgärder kan innefatta magnetresonanstomografi, analys av cerebrospinalvätskan avseende DNA från JC-virus samt upprepade neurologiska bedömningar. Om PML bekräftas måste tafasitamab sättas ut permanent.

Tumörllyssyndrom

Patienter med stor tumörbörda och högproliferativa tumörer kan löpa större risk för tumörllyssyndrom. Hos patienter med DLBCL har tumörllyssyndrom observerats under tafasitamab-behandling. Lämpliga åtgärder/profylax i enlighet med lokala riktlinjer bör vidtas före behandling med tafasitamab. Patienter bör monitoreras noggrant för tumörllyssyndrom under behandling med tafasitamab.

Immuniseringar

Säkerheten vid immunisering med levande vaccin efter tafasitamab-behandling har inte undersökts och vaccinering med levande vaccin rekommenderas inte i samband med tafasitamab-behandling.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 37,0 mg natrium per 5 injektionsflaskor (dos till patient på 83 kg), vilket motsvarar 1,85 % av det av WHO rekommenderade maximala dagliga intaget på 2 g natrium för vuxna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Behandling med tafasitamab i kombination med lenalidomid bör inte påbörjas hos kvinnor, innan eventuell graviditet har uteslutits. Se även lenalidomids SmPC.

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor

Fertila kvinnor bör rekommenderas att använda effektiva preventivmedel under behandling med tafasitamab och under 3 månader efter avslutad behandling.

Graviditet

Reproduktions- och utvecklingstoxicitetsstudier har inte gjorts med tafasitamab.

Det finns inga data om användning av tafasitamab hos gravida kvinnor. IgG är emellertid känd för att passera moderkakan, och baserat på de farmakologiska egenskaperna kan tafasitamab orsaka utarmning av B-celler (se avsnitt 5.1). Vid exponering under graviditet, bör det nyfödda barnet undersökas med avseende på utarmning av B-celler, och vaccineringar med levande vaccin bör skjutas upp tills spädbarnets B-cellantal har normaliserats (se avsnitt 4.4).

Tafasitamab rekommenderas inte under graviditet och inte heller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Lenalidomid kan orsaka embryo-fetal skada och är kontraindicerad hos gravida samt fertila kvinnor, såvida inte samtliga villkor i lenalidomids program för graviditetsprevention är uppfyllda.

Amning

Det är inte känt om tafasitamab utsöndras i mänsklig bröstmjolk. Det är emellertid känt att moderns IgG utsöndras i mänsklig mjölk. Det finns inga data om användning av tafasitamab hos ammande kvinnor och en risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Kvinnor bör rådas att inte amma under tafasitamab-behandlingen och under åtminstone 3 månader efter den sista dosen.

Fertilitet

Inga specifika studier har gjorts avseende tafasitamabs effekt på fertilitet. Inga biverkningar på manliga- eller kvinnliga fortplantningsorgan har observerats vid toxicitetsstudier med upprepade doser till djur (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

MINJUVI har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har dock rapporterats hos patienter som får tafasitamab och detta bör beaktas vid körning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest förekommande biverkningarna är: infektioner (73 %), neutropeni (51 %), asteni (40 %), anemi (36 %), diarré (36 %), trombocytopeni (31 %), hosta (26 %), perifert ödem (24 %), pyrexia (24 %), minskad aptit (22 %).

De mest förekommande allvarliga biverkningarna var infektion (26 %) inklusive lunginflammation (7 %), och febril neutropeni (6 %).

Permanent utsättning av tafasitamab p g a en biverkning förekom hos 15 % av patienterna. De mest förekommande biverkningarna som ledde till permanent utsättning av tafasitamab var infektioner och infestationer (5 %), störningar i nervsystemet (2,5 %) samt störningar i andningsvägar, bröstorg och mediastinum (2,5 %).

Frekvensen av dosjusteringar eller uppehåll p g a biverkningar uppgick till 65 %. De mest förekommande biverkningarna som ledde till uppehåll i tafasitamab-behandlingen var påverkan på blod- och lymfsystemet (41 %).

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar listas efter MedDRA-organsystemklass och efter frekvens. Frekvensen av biverkningar baseras på den huvudsakliga fas 2-prövningen MOR208C203 (L-MIND) med 81 patienter. Patienter exponerades för tafasitamab under ca 7,7 månader (medianvärde). Frekvensen av biverkningar från kliniska prövningar baseras på biverkningsfrekvens oavsett orsak, vilket innebär att en andel av biverknings-förekomsten kan ha andra orsaker än själva läkemedlet, såsom sjukdomen, andra mediciner eller orelaterade orsaker.

Frekvenser definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna enligt fallande svårighetsgrad.

Tabell 2: Biverkningar hos patienter med recidiverande- eller refraktär DLBCL som fick tafasitamab i den kliniska studien MOR208C203 (L-MIND)

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Bakteriella, virala och svampinfektioner ⁺ , inklusive opportunistiska infektioner med dödlig utgång (t ex lungaspergillos, bronkit, lunginflammation och urinvägsinfektion)
	Vanliga	Sepsis (inklusive neutropen sepsis)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Vanliga	Basalcellscancer
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Febril neutropeni ⁺ , neutropeni ⁺ , trombocytopeni ⁺ , anemi, leukopeni ⁺
	Vanliga	Lymfopeni
Immunsystemet	Vanliga	Hypogammaglobulinemi
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Hypokalemi, minskad aptit
	Vanliga	Hypokalcemi, hypomagnesemi

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk, parestesi, dysgeusi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Dyspné, hosta
	Vanliga	Försämring av kronisk obstruktiv lungsjukdom, nästäppa
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré, förstoppning, kräkning, illamående, buksmärta
Lever och gallvägar	Vanliga	Hyperbilirubinemi, ökat antal transaminaser (inklusive ökat ALAT och/eller ASAT), ökad Gamma-glutamyltransferas
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Utslag (inklusive olika typer av utslag, t ex eksem, parapsoriasis, pruritus, erytem)
	Vanliga	Pruritus, alopeci, erytem, hyperhidros
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Ryggont, muskelspasmer
	Vanliga	Artralgi, smärta i extremiteter, muskuloskeletal smärta
Njurar och urinvägar	Vanliga	Ökad mängd kreatinin i blodet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Asteni ⁺⁺ , perifert ödem, pyrexia
	Vanliga	Slemhinneinflammation
Undersökningar	Vanliga	Viktninskning, ökad C-reaktivt protein
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga	Infusionsrelaterade reaktioner

+Mer information om biverkningar finns i texten nedan.

⁺⁺Asteni innefattar asteni, fatigue och allmän sjukdomskänsla.

Jämfört med incidensen vid kombinationsbehandling med lenalidomid, minskade incidensen av icke-hematologiska biverkningar vid monobehandling med tafasitamab med åtminstone 10 % för minskad aptit, asteni, hypokalemi, förstoppning, illamående, muskelspasmer, dyspné och ökad C-reaktivt protein.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Myelosuppression

Behandling med tafasitamab kan orsaka allvarlig eller svår myelosuppression som inkluderar neutropeni, trombocytopeni och anemi (se avsnitt 4.2 och 4.4).

I L-MIND-studien förekom myelosuppression (d.v.s. neutropeni, febril neutropeni, trombocytopeni, leukopeni, lymfopeni eller anemi) hos 65,4 % av patienterna som behandlats med tafasitamab.

Myelosuppression hanterades genom att reducera eller göra ett upphåll av lenalidomid, upphåll av tafasitamab och/eller administrering av G-CSF (se avsnitt 4.2 och 4.4). Myelosuppression ledde till tillfälligt upphåll av tafasitamab i 41 % respektive permanent utsättning av tafasitamab i 1,2 % av fallen.

Neutropeni/febril neutropeni

Incidensen av neutropeni var 51 %. Incidensen av neutropeni grad 3 eller 4 var 49 %, och incidensen av febril neutropeni grad 3 eller 4 var 12 %. Mediandurationen för neutropeni/febril neutropeni var 8 dagar (intervall 1–222 dagar); mediantiden till uppkomst av första förekomsten av neutropeni var 49 dagar (intervall 1–994 dagar).

Trombocytopeni

Incidensen av trombocytopeni var 31 %. Incidensen av trombocytopeni grad 3 eller 4 var 17 %. Mediandurationen för trombocytopeni var 11 dagar (intervall 1–470 dagar); mediantiden till uppkomst av första förekomsten av trombocytopeni var 71 dagar (intervall 1–358 dagar).

Anemi

Incidensen av anemi var 36 %. Incidensen av anemi grad 3 eller 4 var 7 %. Mediandurationen för anemi var 15 dagar (intervall 1–535 dagar); mediantiden till uppkomst av första förekomsten av anemi var 49 dagar (intervall 1–1129 dagar).

När patienter i L-MIND-studien bytte från tafasitamab och lenalidomid i kombinationsterapifasen till endast tafasitamab i den förlängda monobehandlingsfasen, minskade incidensen av hematologisk påverkan med åtminstone 20 % för neutropeni, trombocytopeni och anemi; ingen incidens av febril neutropeni rapporterades med tafasitamab monobehandling (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Infektioner

I L-MIND-studien förekom infektioner hos 73 % av patienterna. Incidens av infektion grad 3 eller 4 var 28 %. De mest förekommande rapporterade infektionerna av grad 3 eller högre var lunginflammation (7 %), luftvägsinfektioner (4,9 %), urinvägsinfektioner (4,9 %) och sepsis (4,9 %). Infektionen var dödlig hos < 1 % av patienterna (lunginflammation) inom 30 dagar från senaste behandlingen.

Mediantiden till första uppkomst av infektion av grad 3 eller 4 var 62,5 dagar (4–1 014 dagar).

Mediandurationen för samtliga infektioner var 11 dagar (1–392 dagar).

Rekommendationer för hantering av infektioner finns i avsnitt 4.4.

Infektion ledde till tillfälligt uppehåll av tafasitamab i 27 % respektive permanent utsättning av tafasitamab i 4,9 % av fallen.

Infusionsrelaterade reaktioner

I L-MIND-studien förekom infusionsrelaterade reaktioner hos 6 % av patienterna. Samtliga infusionsrelaterade reaktioner var av grad 1 och försvann samma dag som de uppstod. Åttio procent av dessa reaktioner förekom under cykel 1 och 2. Symtomen inkluderade frossa, rodnad, dyspné och högt blodtryck (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Immunogenicitet

Hos 245 patienter som behandlades med tafasitamab observerades inga behandlingsuppkomna eller behandlingsinducerade anti-tafasitamab-antikroppar. Preexisterande anti-tafasitamab-antikroppar upptäcktes hos 17/245 patienter (6,9 %) utan inverkan på farmakokinetik, effektivitet eller säkerhet av tafasitamab.

Särskilda populationer

Äldre

Bland 81 patienter som behandlats i L-MIND-studien var 56 (69 %) av patienterna > 65 år. Patienter > 65 år hade numeriskt högre incidens av allvarliga behandlingsuppkomna biverkningar (TEAE:er) (55 %) än patienter ≤ 65 år (44 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [Bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Vid fall av överdosering bör patienter noggrant övervakas för tecken och symtom på biverkningar och lämplig stödjande behandling bör ges, efter behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01FX12.

Verkningsmekanism

Tafasitamab är en Fc-förstärkt monoklonal antikropp som riktar sig mot CD19-antigenen uttryckt på ytan av pre-B och mogna B-lymfocyter.

När den bundit vid CD19, förmedlar tafasitamab B-cell-lys genom:

- aktivering av immuneffektorceller såsom naturliga mördarceller (NK-celler), $\gamma\delta$ T-celler och fagocyter
- direkt induktion av celldöd (apoptos)

Fc-modifikationen resulterar i förstärkt antikropsberoende cellulär cytotoxicitet och antikropsberoende cellulär fagocytos.

Farmakodynamisk effekt

Hos patienter med recidiverande- eller refraktär DLBCL, ledde behandling med tafasitamab till reducerat B-cellantal i perifert blod. Reduktionen i relation till baslinjens B-cellantal nådde 97 % efter åtta dagars behandling i L-MIND-studien. Maximal B-cellereduktion om ca 100 % (median) nåddes inom 16 veckor efter behandling.

Trots att utplåningen av B-celler i perifert blod är en mätbar farmakodynamisk effekt, är den inte direkt sammankopplat med utplåning av B-celler i solida organ eller i maligna depositioner.

Klinisk effekt

Tafasitamab och lenalidomid i kombination, följt av tafasitamab som monobehandling, studerades i L-MIND-studien, en öppen multicenterstudie med en arm. Denna studie gjordes på vuxna patienter med recidiverande eller refraktär DLBCL efter 1 till 3 tidigare systemiska DLBCL-behandlingar, och som vid tiden då studien gjordes inte var lämpade för kemoterapi i hög dos följt av ASCT eller som vägrat ASCT. En av de tidigare systemiska behandlingarna skulle innehålla CD20-riktad behandling. Studien exkluderade patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubins serum > 3 mg/dl) och patienter med nedsatt njurfunktion (CrCL < 60 ml/min.), såväl som patienter med historia av eller belägg för kliniskt signifikanta kardiovaskulära, CNS- och/eller andra systemiska sjukdomar. Även patienter med känd historia av ”double/triple-hit”-genetisk DLBCL exkluderades från att delta i studien.

De första tre cyklerna fick patienter 12 mg/kg tafasitamab via infusion dag 1, 8, 15 och 22 av varje 28-dagarscykel, samt en laddningsdos dag 4 av cykel 1. Därefter administrerades tafasitamab dag 1 och 15 av varje cykel fram till sjukdomsprogression. Förmedicinering inkluderande antipyretika, histamin H1- och H2-receptorblockerare och glukokortikoider gavs 30 till 120 minuter före de första tre tafasitamab-infusionerna.

Patienter självadministrerade 25 mg lenalidomid dagligen dag 1 till 21 av varje 28-dagarscykel, upp till 12 cykler.

Totalt 81 patienter inkluderades i L-MIND-studien. Medianåldern var 72 år (intervall: 41 till 86 år), 89 % var vita och 54 % var män. Av de 81 patienterna hade 74 (91,4 %) ECOG-resultat på 0 eller 1 och 7 (8,6 %) hade ECOG-poäng på 2. Medianantalet tidigare behandlingar var två (intervall: 1 till 4), där 40 patienter (49,4 %) hade fått en tidigare behandling och 35 patienter (43,2 %) 2 tidigare behandlingslinjer. Fem patienter (6,2 %) hade fått 3 tidigare behandlingslinjer och 1 (1,2 %) hade fått 4 tidigare behandlingslinjer. Alla patienter hade fått en tidigare anti-CD20-innehållande terapi. Åtta patienter hade DLBCL som utvecklats från indolent lymfom. Femton patienter (18,5 %) hade primär refraktär sjukdom, 36 (44,4 %) var refraktära till sin senaste tidigare behandling och 34 (42,0 %) var refraktära mot rituximab. Nio patienter (11,1 %) hade fått tidigare ASCT. De främsta orsakerna till att patienter inte var lämpade för ASCT inkluderade ålder (45,7 %), att de var refraktära mot effektiv kemoterapi (23,5 %), komorbiditet (13,6 %) och vägran att ta hög dos kemoterapi/ASCT (16,0 %).

En patient fick tafasitamab, men inte lenalidomid. De återstående 80 patienterna fick minst en dos tafasitamab och lenalidomid. Alla patienter som var inskrivna i L-MIND-studien hade diagnosen

DLBCL baserat på lokal patologi. Enligt central patologi-översyn kunde dock 10 patienter inte klassificeras som DLBCL.

Mediandurationen för behandlingsexponering var 9,2 månader (intervall: 0,23 till 54,67 månader). Trettio (39,5 %) patienter avslutade 12 cykler av tafasitamab. Trettio (37,0 %) patienter avslutade 12 cykler av lenalidomid.

Det primära effektmåttet var den bästa objektiva responsfrekvensen (ORR), definierad som andelen fullständiga och partiella respondenter, bedömd av en oberoende granskningskommitté (IRC). Andra effektmått inkluderade varaktighet av respons (DoR), progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Effektrésultatet sammanfattas i tabell 3.

Tabell 3: Effektrésultat för patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom i MOR208C203 (L--MIND)-studien

Effektparameter	Tafasitamab + lenalidomid (N = 81 [ITT]*)	
	30-NOV-2019 <i>cut-off</i> (24-månadersanalys)	30-OCT-2020 <i>cut-off</i> (35-månadersanalys)
Primärt effektmått		
Bästa objektiva svarsfrekvens, ORR (per IRC)		
Total svarsfrekvens, n (%) (95 % KI)	46 (56,8) [45,3; 67,8]	46 (56,8) [45,3; 67,8]
Fullständig svarsfrekvens, n (%) (95 % KI)	32 (39,5) [28,8; 51,0]	32 (39,5) [28,8; 51,0]
Partiell svarsfrekvens, n (%) (95 % KI)	14 (17,3) [9,8; 27,3]	14 (17,3) [9,8; 27,3]
Sekundärt effektmått		
Varaktighet av respons, DoR (fullständigt + partiellt svar)		
Median, månader (95 % KI)	34,6 [26,1, NR]	43,9 [26,1; NR]

ITT = Avsikt att behandla

*En patient fick endast tafasitamab

KI: Binomialt exakt konfidensintervall med Clopper Pearson-metoden; NR: inte nått

^a Kaplan Meier-beräkningar

Total överlevnad (OS) var ett sekundärt effektmått i studien. Efter en medianuppföljningstid på 42,7 månader (95 % KI: 38,0; 47,2) var median-OS 31,6 månader (95 % KI: 18,3; inte nått).

Av de åtta patienterna som hade DLBCL som utvecklats från tidigare indolent lymfom, hade sju patienter objektiv respons (tre patienter med CR, fyra patienter med PR) och en patient hade en stabil sjukdom som bästa respons på tafasitamab + lenalidomid-behandlingen.

Äldre

I ITT-underlaget var 32 av 71 patienter ≤ 70 år och 39 av 71 patienter var > 70 år. Ingen väsentlig skillnad i effektivitet observerades för patienter ≤ 70 år mot patienter > 70 år.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för MINJUVI i samtliga undergrupper av den pediatrika populationen vid diffust storcelligt B-cellslymfom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om "villkorat godkännande för försäljning". Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption, distribution, metabolism och eliminering dokumenterades utefter en farmakokinetisk populationsanalys.

Absorption

Enligt analys av tafasitamab i kombination med lenalidomid var den genomsnittliga serumkoncentration (dalvärde) av tafasitamab (\pm standardavvikelse) 179 (\pm 53) mikrogram/ml under veckovis (och ytterligare en dos dag 4 av cykel 1) intravenös administrering av 12 mg/kg. Under administrering var 14:e dag från och med cykel 4 var den genomsnittliga serumkoncentrationen (dalvärde) 153 (\pm 68) mikrogram/ml. Generell maximal serumkoncentration av tafasitamab var 483 (\pm 109) mikrogram/ml.

Distribution

Den totala distributionsvolymen av tafasitamab var 9,3 liter.

Metabolism

Exakt metabolismväg för tafasitamab har inte fastställts. Som en human IgG monoklonal antikropp förväntas tafasitamab brytas ned till små peptider och aminosyror genom katabolism, på samma sätt som endogena immunglobuliner.

Eliminering

Clearance- för tafasitamab var 0,41 liter/dag och terminal elimineringshalvtid var 16,9 dagar. Efter långtidsobservationer fastslogs att clearance för tafasitamab minskade över tid till 0,19 liter/dag efter två år.

Särskilda populationer

Ålder, kroppsvikt, kön, tumörstorlek, sjukdomstyp, B-cellantal eller absoluta lymfocytantal, anti-läkemedelsantikroppar, laktatdehydrogenas och albuminnivåer hade ingen relevant effekt på farmakokinetiken hos tafasitamab. Det är okänt om ras och etnicitet påverkar farmakokinetiken för tafasitamab.

Nedsatt njurfunktion

Effekten av nedsatt njurfunktion testades inte formellt i dedikerade kliniska studier; dock observerades inga betydande skillnader i farmakokinetiken för tafasitamab vid lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatinin-clearance (CrCL) \geq 30 och $<$ 90 ml/min, beräknat enligt Cockcroft-Gault-ekvationen). Effekten av allvarligt nedsatt njurfunktionen till njursvikt i terminalfas (CrCL $<$ 30 ml/min) är inte känd.

Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion testades inte formellt i dedikerade kliniska studier; dock observerades inga betydande skillnader i farmakokinetiken för tafasitamab vid lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin \leq övre normalgräns (ULN) och aspartataminotransferas (ASAT) $>$ ULN, eller totalt bilirubin 1 till 1,5 gånger mer än ULN och ASAT). Effekten av måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin $>$ 1,5 gånger mer än ULN och ASAT) är inte känd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data tyder inte på några särskilda risker för människa.

Toxikologiska studier med upprepad dosering

Tafasitamab har visat sig vara mycket specifik för CD19-antigenen på B-celler. Toxicitetstudier med intravenös administrering till krabbnak har inte visat andra effekter än den förväntade farmakologiska utarmningen av B-celler i perifert blod och i lymfatisk vävnad. Dessa förändringar reverserades efter att behandlingen upphört.

Mutagenicitet/karcinogenicitet

Då tafasitamab är en monoklon antikropp har genotoxicitets- och karcinogenicitetsstudier inte utförts, eftersom sådana studier är irrelevanta för denna molekyl vid föreslagen indikation.

Reproduktionstoxicitet

Inga studier avseende reproduktions-/utvecklingstoxicitet, eller specifika studier för utvärdering av effekter på fertilitet, har utförts för tafasitamab. Dock har inga biverkningar observerats på reproduktionsorganen hos vare sig hanar eller honor, och inte heller på menstruationscykelns längd hos honorna, i den 13 -veckor långa toxicitetsstudien med upprepad dosering hos krabmakaker.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitratdihydrat
Citronsyramonohydrat
Trehalosdihydrat
Polysorbat 20

6.2 Inkompatibilitet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6. Inga inkompatibiliteter har observerats för gängse infusionsmaterial.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

5 år

Rekonstituerad lösning (före spädning)

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har demonstrerats upp till 30 dagar vid 2 °C–8 °C eller upp till 24 timmar vid 25 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska den rekonstituerade lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstider och förvaringsförhållanden användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte beredning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Får ej frysas eller skakas.

Spädd lösning (till infusion)

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har demonstrerats för max 14 dagar vid 2 °C–8 °C, följt av upp till 24 timmar i max 25 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska den spädda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Får ej frysas eller skakas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar injektionsflaska av glas (typ I) med butylgummipropp, aluminiumförsegling och ett flip-off-lock av plast. Injektionsflaskan innehåller 200 mg tafasitamab.
Förpackningsstorlek: en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

MINJUVI tillhandahålls i sterila engångs-injektionsflaskor utan konserveringsmedel.
MINJUVI ska beredas och spädas före intravenös infusion.
Använd lämpliga aseptiska metoder för beredning och spädning.

Beredningsanvisningar

- Bestäm dosen av tafasitamab utifrån patientens vikt genom att multiplicera 12 mg med patientens vikt (kg). Räkna sedan ut antalet tafasitamab-injektionsflaskor som behövs (varje injektionsflaska innehåller 200 mg tafasitamab) (se avsnitt 4.2).
- Tillsätt 5,0 ml sterilt vatten för injektioner till varje MINJUVI-injektionsflaska med hjälp av en steril spruta. Rikta strålen mot väggarna på injektionsflaskan och inte direkt mot det frystorkade pulvret.
- Snurra injektionsflaskan försiktigt för att underlätta upplösningen av det frystorkade pulvret. Undvik att skaka eller snurra flaskan kraftigt. Dra inte upp innehållet förrän alla fasta ämnen har lösts upp helt. Pulvret bör upplösas inom 5 minuter.
- Den beredda lösningen ska vara färglös till lätt gulaktig. Inspektera lösningen visuellt och försäkra dig om att det inte finns partiklar eller missfärgningar. Om lösningen är oklar, missfärgad eller innehåller partiklar, ska injektionsflaskan kasseras.

Spädningssanvisningar

- En infusionspåse som innehåller 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning bör användas.
- Räkna ut den totala volymen av den 40 mg/ml beredda tafasitamablösning som behövs. Dra upp en likvärdig volym från infusionspåsen och kassera den uppdragna volymen.
- Dra upp den uträknade volymen (ml) av beredd tafasitamablösning från injektionsflaskan/-flaskorna och tillsätt långsamt till infusionspåsen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %). Kassera den oanvända mängd tafasitamab som återstår i injektionsflaskan.
- Den färdigblandade koncentrationen av den spädda lösningen bör vara 2 mg/ml till 8 mg/ml tafasitamab.
- Blanda innehållet i infusionspåsen varsamt genom att långsamt vända på påsen. Får ej skakas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1570/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26 augusti 2021

Datum för den senaste förnyelsen: 17 juli 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska Läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>, och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT UPSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT UPSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Incyte Biosciences Technical Operations S.a.r.l.
Avenue Des Sciences 12,
Yverdon Les Bains, 1400,
Schweiz

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i artikel 9 i förordning (EG) nr 507/2006, och i enlighet med denna ska Innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel var sjätte månad.

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom sex månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- På begäran av Europeiska Läkemedelsmyndigheten,
- När riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytto-/riskprofil, eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Då detta är ett villkorat godkännande för försäljning enligt artikel 14-a i förordning (EC) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
För att bekräfta effekten och säkerheten hos Tafasitamab i kombination med lenalidomid hos diffusa stora B-cellslymfom hos patienter som inte är lämpade för ASCT bör innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och lämna in resultaten av en enarmad studie av tafasitamab i kombination med lenalidomid i den godkända indikationen enligt ett överenskommet protokoll.	december 2026
För att på nytt bekräfta tafasitamabs säkerhetsprofil i kombination med lenalidomid bör sökanden lämna in resultaten av en fas 3- multicenter-, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som jämför tafasitamab plus lenalidomid utöver R- CHOP jämfört med R- CHOP hos tidigare obehandlade, högriskpatienter och högriskpatienter med nydiagnostiserat diffust stort B-cellslymfom (DLBCL).	december 2025
För att bekräfta tafasitamabs långsiktiga säkerhet bör sökanden lämna in resultaten av en fas 2/3, randomiserad multicenterstudie av tafasitamab med bendamustin kontra rituximab med bendamustin hos patienter med recidiverande eller refraktärt diffust stort B-cellslymfom (R-R DLBCL), vilka inte är lämpade för högdoskemoterapi (HDC) och autolog stamcellstransplantation (ASCT).	mars 2025

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

MINJUVI 200 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
tafasitamab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska med pulver innehåller 200 mg tafasitamab.
Efter beredning innehåller varje ml lösning 40 mg tafasitamab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumcitratdihydrat, citronsyramonohydrat, trehalosdihydrat och polysorbat 20.
Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH INNEHÅLLFÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning efter beredning och spädning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1570/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

MINJUVI 200 mg pulver till koncentrat
tafasitamab
-Ges intravenöst efter beredning och spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

MINJUVI 200 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning tafasitamab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information. Du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna folder. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad MINJUVI är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder MINJUVI
3. Hur du använder MINJUVI
4. Eventuella biverkningar
5. Hur MINJUVI ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad MINJUVI är och vad det används för

Vad MINJUVI är

MINJUVI innehåller den aktiva substansen tafasitamab. Detta är en typ av protein som kallas monoklonal antikropp och är designad för att döda cancerceller. Det här proteinet verkar genom att fästa sig vid ett särskilt mål på ytan av vita blodceller som kallas B-celler eller B-lymfocyter. När tafasitamab fäster på ytan av dessa celler dör cellerna.

Vad MINJUVI används för

MINJUVI används för att behandla vuxna med cancer av B-cells-typ som kallas diffust storcelligt B-cellslymfom. Det används när canceren har kommit tillbaka efter tidigare behandling, när tidigare behandling inte haft (tillräcklig) effekt och till patienter som inte kan behandlas med stamcellstransplantation istället.

Andra läkemedel som MINJUVI ges tillsammans med

MINJUVI används tillsammans med ett annat cancerläkemedel, lenalidomid, i början av behandlingen. Därefter fortlöper behandlingen med enbart MINJUVI.

2. Vad du behöver veta innan du använder MINJUVI

Använd inte MINJUVI

- om du är allergisk mot tafasitamab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder MINJUVI, om du har en infektion eller om du tidigare har haft återkommande infektioner.

Du kanske upplever följande under behandlingen med MINJUVI:

- **Infusionsrelaterade reaktioner**

Infusionsrelaterade reaktioner kan uppstå mest frekvent under den första infusionen. Din läkare kommer att vara uppmärksam på om du får infusionsrelaterade reaktioner under din MINJUVI-infusion. Informera din läkare omedelbart om du får reaktioner såsom feber, frossa, rodnad, utslag eller andningsbesvär inom 24 timmar efter infusionen.

Din läkare kommer att behandla dig inför varje infusion för att minska risken för infusionsrelaterade reaktioner. Om du inte får några reaktioner, kan din läkare besluta att du inte behöver dessa mediciner vid senare infusioner.

- **Minskat antal blodceller**

Behandling med MINJUVI kan allvarligt minska mängden av vissa typer av blodceller i din kropp, t ex blodceller som kallas neutrofiler, blodplättar eller röda blodkroppar. Informera din läkare omedelbart om du får feber på 38 °C eller högre, eller tecken på blåmärken eller blödning, eftersom detta kan tyda på en sådan minskning.

Din läkare kommer att kontrollera antalet blodceller under hela behandlingen och innan varje ny behandlingscykel påbörjas.

- **Infektioner**

Allvarliga infektioner, även infektioner som kan vara dödliga, kan uppstå under och efter MINJUVI-behandling. Säg till din läkare om du märker tecken på infektion, så som feber på 38 °C eller högre, frossa, hosta eller smärta vid urinering.

- **Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)**

PML är en mycket sällsynt och livshotande infektion i hjärnan. Tala omedelbart om för läkare om du får symtom som minnesförlust, talsvårigheter, svårigheter att gå, synproblem eller domningar eller svaghet i ansiktet, en arm eller ett ben.

Om du får något av dessa symtom före eller under behandlingen med MINJUVI, eller om du noterar några förändringar, tala omedelbart om detta för läkare, eftersom de kan vara tecken på PML.

- **Tumörlyssyndrom**

Vissa personer kan under behandling utveckla ovanligt höga nivåer av vissa substanser (såsom kalium och urinsyra) i blodet på grund av att cancercellerna bryts ner så snabbt. Detta kallas tumörlyssyndrom. Säg till din läkare om du får symtom såsom illamående, kräkning, dålig aptit eller trötthet, mörk urin, minskad urinmängd eller smärta i sidan eller ryggen, muskelkramper, domningar eller hjärtklappning. Din läkare kommer att behandla dig inför varje infusion för att minska risken för tumörlyssyndrom samt ta blodprover för att kontrollera om du har tumörlyssyndrom.

Tala omedelbart om för din läkare om du upplever någon allvarlig biverkning.

Barn och ungdomar

MINJUVI rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år, eftersom det inte finns information om användning i dessa grupper.

Andra läkemedel och MINJUVI

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Användning av levande vaccin under behandling med tafasitamab rekommenderas inte.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

- **Preventivmedel**

Fertila kvinnor rekommenderas att använda effektiva preventivmedel under behandling med MINJUVI och upp till åtminstone 3 månader efter avslutad behandling.

- **Graviditet**

Använd inte MINJUVI under graviditet och inte heller om du är en fertil kvinna som inte använder preventivmedel. Graviditet måste uteslutas innan behandlingen påbörjas. Tala omedelbart om för din läkare om du blir gravid eller tror att du är gravid under behandling med MINJUVI.

MINJUVI ges med lenalidomid i upp till 12 cykler. **Lenalidomid kan skada det ofödda fostret och får inte användas under graviditet eller av fertila kvinnor**, såvida inte alla villkor i lenalidomids program för graviditetsprevention är uppfyllda. Din läkare kommer att ge dig mer information och rekommendationer.

- **Amning**

Amma inte under behandling med MINJUVI och under minst tre månader efter den sista dosen. Det är inte känt om tafasitamab utsöndras i modersmjölk.

Körförmåga och användning av maskiner

MINJUVI har ingen eller obetydlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har dock rapporterats hos patienter som tar tafasitamab och detta bör beaktas vid körning eller användning av maskiner.

MINJUVI innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 37,0 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) i varje dos om 5 injektionsflaskor (dosen till en patient på 83 kg). Detta motsvarar 1,85 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur du använder MINJUVI

En läkare med erfarenhet av cancerbehandling kommer att se över din behandling. MINJUVI kommer att ges i en av dina vener via infusion (dropp). Under och efter infusionen, kommer du att regelbundet kontrolleras för infusionsrelaterade biverkningar.

MINJUVI kommer att ges till dig i cykler på 28 dagar. Dosen du får baseras på din vikt och kommer att beslutas av din läkare.

Rekommenderad dos är 12 mg tafasitamab per kilogram kroppsvikt. Läkemedlet ges som en infusion i en ven i enlighet med följande schema:

- Cykel 1: infusion dag 1, 4, 8, 15 och 22 av cykeln
- Cykel 2 och 3: infusion dag 1, 8, 15 och 22 av varje cykel
- Cykel 4 och framåt: infusion dag 1 och dag 15 av varje cykel

Din läkare kommer även att skriva ut lenalidomid-kapslar i upp till tolv cykler. Den rekommenderade startdosen för lenalidomid är 25 mg dagligen dag 1 till 21 av varje cykel.

Läkaren justerar startdosen och efterföljande doser vid behov.

Behandlingen med lenalidomid avbryts efter max tolv cykler av kombinationsbehandling.

Behandlingscykler med enbart MINJUVI fortsätter sedan tills sjukdomen förvärras eller du får oacceptabla biverkningar.

Om du har fått mer MINJUVI än du borde

Eftersom läkemedlet ges på sjukhus under läkares uppsyn, är överdosering osannolik. Tala om för din läkare om du tror att du kan ha fått för mycket MINJUVI.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta omedelbart din läkare eller sjuksköterska om du märker någon av följande allvarliga biverkningar – du kanske behöver brådskande behandling. Dessa kan vara nya symtom eller en förändring av dina nuvarande symtom.

- allvarliga infektioner, möjliga symtom: feber, frossa, halsont, hosta, andnöd, illamående, kräkningar, diarré. Dessa symtom kan vara särskilt tydliga om du har fått besked att du har låga nivåer av vita blodkroppar som kallas neutrofiler.
- pneumoni (lunginflammation)
- sepsis (blodinfektion)

Andra biverkningar

Tala om för din läkare eller sjuksköterska om du märker någon av följande biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- minskat antal blodkroppar
 - vita blodkroppar, särskilt av typen som kallas neutrofiler, möjliga symtom: feber på 38 °C eller högre, eller andra symtom på infektion
 - blodplättar; möjliga symtom: ovanliga blåmärken eller blödningar, som uppstått utan skada eller obetydlig skada
 - röda blodkroppar; möjliga symtom: blek hy eller läppar, trötthet, andnöd
- infektioner orsakade av bakterier, virus eller svampar, såsom luftvägsinfektioner, luftrörskatarr, lunginflammation, urinvägsinfektion
- utslag
- låg kaliumhalt i blodet (ses vid blodprov)
- muskelkramper
- ryggsmärta
- svullnad i armar och/eller ben p g a vätskeansamling
- svaghet, trötthet, allmän sjukdomskänsla
- feber
- diarré
- förstoppning
- buksmärtor
- illamående
- kräkningar
- hosta
- andnöd
- minskad aptit

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- ökade andningsbesvär hos personer med trånga luftvägar, så kallad kronisk obstruktiv luftvägssjukdom (KOL)
- huvudvärk
- onormal känsla i huden, såsom myrkrypningar, stickningar, domningar
- klåda
- hudrodnad
- infusionsrelaterade reaktioner
Dessa kan uppkomma under infusion av MINJUVI eller inom 24 timmar efter infusion. Möjliga symtom är feber, frossa, rodnad och andningsbesvär.
- förändrad smak
- håravfall

- onormal svettning
- smärta i armarna och benen
- muskel- och ledsmärta
- viktninskning
- nästäppa
- inflammation i slemhinnor, t ex i munslemhinnan
- brist på vissa vita blodkroppar som kallas lymfocyter (ses vid blodprov)
- problem med immunsystemet som kallas hypogammaglobulinemi
- vid blodprov, låga nivåer av
 - kalcium
 - magnesium
- vid blodprov, ökade nivåer av
 - C-reaktivt protein, som kan bero på inflammation eller infektion
 - kreatinin, en nedbrytningsprodukt från muskelvävnad
 - leverenzym: gammaglutamyltransferas, transaminaser
 - bilirubin, ett gult nedbrytningsämne från blodpigment
- en hudcancer som kallas basalcellscancer

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur MINJUVI ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på flaskans etikett och på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är tafasitamab. En injektionsflaska innehåller 200 mg tafasitamab. Efter beredning innehåller varje ml lösning 40 mg tafasitamab.
- Övriga innehållsämnen är natriumcitratdihydrat, citronsyramonohydrat, trehalosdihydrat, polysorbat 20 (se avsnitt 2 "MINJUVI innehåller natrium").

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

MINJUVI är ett pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Det är ett vitt till lätt gulaktigt pulver i en injektionsflaska av klart glas med gummipropp, aluminiumförsegling och plastlock. Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

MINJUVI tillhandahålls i sterila engångs-injektionsflaskor utan konserveringsmedel.

MINJUVI ska beredas och spädas före intravenös infusion.

Använd lämpliga aseptiska metoder för beredning och spädning.

Beredningsanvisningar

- Avgör dosen av tafasitamab utifrån patientens vikt genom att multiplicera 12 mg med patientens vikt (kg). Räkna sedan ut antalet tafasitamab-injektionsflaskor som behövs (varje injektionsflaska innehåller 200 mg tafasitamab).
- Tillsätt 5,0 ml sterilt vatten för injektioner till varje MINJUVI-injektionsflaska med hjälp av en steril spruta. Rikta strålen mot väggarna på injektionsflaskan och inte direkt mot det frystorkade pulvret.
- Snurra injektionsflaskan försiktigt för att underlätta upplösningen av det frystorkade pulvret. Undvik att skaka eller snurra flaskan kraftigt. Dra inte upp innehållet förrän alla fasta partiklar har lösts upp helt. Pulvret bör upplösas inom 5 minuter.
- Den beredda lösningen ska vara färglös till lätt gulaktig. Inspektera lösningen visuellt och försäkra dig om att det inte finns partiklar eller missfärgningar. Om lösningen är oklar, missfärgad eller innehåller partiklar, ska injektionsflaskan kasseras.

Spädningsanvisningar

- En infusionspåse som innehåller 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning bör användas.
- Räkna ut den totala volymen av den 40 mg/ml beredda tafasitamablösning som behövs. Dra upp en likvärdig volym från infusionspåsen och kassera den uppdragna volymen.
- Dra upp den uträknade volymen (ml) av beredd tafasitamablösning från injektionsflaskan/-flaskorna och tillsätt långsamt till infusionspåsen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %). Kassera den oanvända mängd tafasitamablösning som återstår i injektionsflaskan.
- Den färdigblandade koncentrationen av den spädda lösningen bör vara 2 mg/ml till 8 mg/ml tafasitamab.
- Blanda innehållet i infusionspåsen varsamt genom att långsamt vända på påsen. Får ej skakas.

Administreringsmetoder

- Vid den första infusionen under cykel 1 bör den intravenösa infusionshastigheten vara 70 ml/timme de första 30 minuterna. Därefter ska du öka hastigheten för att avsluta den första infusionen inom en 2,5-timmarsperiod.
- Samtliga efterföljande infusioner bör administreras inom en period av 1,5 till 2 timmar.
- Samadministrera inte andra mediciner genom samma infusionslinje.
- Administrera inte MINJUVI som en intravenös snabbinjektion eller bolusinjektion.

Rekonstituerad lösning (före spädning)

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har demonstrerats upp till 30 dagar vid 2 °C–8 °C eller upp till 24 timmar vid 25 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska den rekonstituerade lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstider och förvaringsförhållanden användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte beredning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Får ej frysas eller skakas.

Spädd lösning (till infusion)

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har demonstrerats för max 14 dagar vid 2 °C–8 °C, följt av upp till 24 timmar i max 25 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska den spädda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Får ej frysas eller skakas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande lokala anvisningar.