



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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 200 mg Tafasitamab.

Nach Rekonstitution enthält jeder ml der Lösung 40 mg Tafasitamab.

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

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

3. DARREICHUNGSFORM

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

Weißes bis leicht gelbliches lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

MINJUVI wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer MINJUVI-Monotherapie für die Behandlung bei er-

wachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Empfohlene Prämedikation

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

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

Behandlung infusionsbedingter Reaktionen

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

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis von MINJUVI beträgt 12 mg pro kg Körpergewicht, verabreicht als

intravenöse Infusion gemäß dem folgenden Zeitplan:

- Zyklus 1: Infusion an Tag 1, 4, 8, 15 und 22 des Zyklus.
- Zyklen 2 und 3: Infusion an Tag 1, 8, 15 und 22 jedes Zyklus.
- Zyklus 4 bis zur Krankheitsprogression: Infusion an Tag 1 und 15 jedes Zyklus. Jeder Zyklus dauert 28 Tage.

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

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

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

Dosisanpassungen

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

Siehe Tabelle 1

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von MINJUVI bei Kindern im Alter unter 18 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Tabelle 1: Dosisanpassungen im Fall von Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Dosierung
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 2 (mittelschwer)	<ul style="list-style-type: none"> • Die MINJUVI-Infusion unterbrechen und sofort Anzeichen und Symptome behandeln. • Sobald die Anzeichen und Symptome abgeklungen sind oder sich auf Grad 1 verringert haben, die MINJUVI-Infusion bei einer Infusionsrate von nicht mehr als 50 % der Rate, bei der die Reaktion aufgetreten ist, fortsetzen. Wenn bei dem Patienten keine weitere Reaktion innerhalb von 1 Stunde auftritt und die Vitalzeichen stabil sind, kann die Infusionsrate alle 30 Minuten je nach Verträglichkeit bis zu der Rate erhöht werden, bei der die Reaktion aufgetreten ist.
	Grad 3 (schwer)	<ul style="list-style-type: none"> • Die MINJUVI-Infusion unterbrechen und sofort Anzeichen und Symptome behandeln. • Sobald die Anzeichen und Symptome abgeklungen sind oder sich auf Grad 1 verringert haben, die MINJUVI-Infusion bei einer Infusionsrate von nicht mehr als 25 % der Rate, bei der die Reaktion aufgetreten ist, fortsetzen. Wenn bei dem Patienten keine weitere Reaktion innerhalb von 1 Stunde auftritt und die Vitalzeichen stabil sind, kann die Infusionsrate alle 30 Minuten je nach Verträglichkeit bis zu maximal 50 % der Rate erhöht werden, bei der die Reaktion aufgetreten ist. • Wenn nach Reexposition die Reaktion erneut auftritt, ist die Infusion sofort zu beenden.
	Grad 4 (lebensbedrohlich)	<ul style="list-style-type: none"> • Die Infusion sofort beenden und MINJUVI dauerhaft absetzen.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 2



Fortsetzung der Tabelle

Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Dosierung
Myelosuppression	Thrombozytenzahl geringer als 50.000/ μ l	<ul style="list-style-type: none"> • MINJUVI und Lenalidomid aussetzen und das große Blutbild wöchentlich überwachen, bis die Thrombozytenzahl 50.000/μl oder höher beträgt. • MINJUVI in der gleichen Dosis und Lenalidomid in einer geringeren Dosis wieder aufnehmen, wenn die Thrombozyten auf \geq 50.000/μl zurückgekehrt sind. Entnehmen Sie Dosisanpassungen der Fachinformation von Lenalidomid.
	Neutrophilenzahl geringer als 1.000/ μ l für mindestens 7 Tage	<ul style="list-style-type: none"> • MINJUVI und Lenalidomid aussetzen und das große Blutbild wöchentlich überwachen, bis die Neutrophilenzahl 1.000/μl oder höher beträgt. • MINJUVI in der gleichen Dosis und Lenalidomid in einer geringeren Dosis wieder aufnehmen, wenn die Neutrophilen wieder auf \geq 1.000/μl angestiegen sind. Entnehmen Sie Dosisanpassungen der Fachinformation von Lenalidomid.
	oder	
	Neutrophilenzahl geringer als 1.000/ μ l mit einem Anstieg der Körpertemperatur auf 38 °C oder höher	
oder	Neutrophilenzahl geringer als 500/ μ l	

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Art der Anwendung

MINJUVI ist zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung bestimmt.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Char-

genbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

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

Myelosuppression

Die Behandlung mit Tafasitamab kann zu schwerwiegender und/oder schwerer Myelosuppression, einschließlich Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie, führen (siehe Abschnitt 4.8). Das große Blutbild sollte während der gesamten Behandlung und vor der Verabreichung jedes Behandlungszyklus überwacht werden. Basierend auf der Schwere der unerwünschten Reaktion sollte die Tafasitamab-Infusion ausgesetzt werden (siehe Tabelle 1). Entnehmen Sie Dosisanpassungen der Fachinformation von Lenalidomid.

Neutropenie

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

Thrombozytopenie

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

Infektionen

Tödlich verlaufende und schwerwiegende Infektionen, einschließlich opportunistische Infektionen, traten bei Patienten während der Behandlung mit Tafasitamab auf. Tafasitamab sollte Patienten mit einer aktiven Infektion nur verabreicht werden, wenn die Infektion angemessen behandelt und gut kontrolliert ist. Bei Patienten mit wiederkehrenden oder chronischen Infektionen in der Vorgeschichte kann ein erhöhtes Infektionsrisiko vorliegen, sie sollten angemessen überwacht werden.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihr medizinisches Fachpersonal zu kontaktieren, wenn sich Fieber oder andere Hinweise auf eine mögliche Infektion, wie Schüttelfrost, Husten oder Schmerzen beim Wasserlassen, entwickeln.

Tumorlysesyndrom

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

Immunisierungen

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



Sonstiger Bestandteil

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

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

Schwangerschaft

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

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

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

Nervensystems (2,5 %) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (2,5 %).

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

Siehe Tabelle 2

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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Bakterielle, Virus- und Pilzinfektionen*, einschließlich opportunistische Infektionen mit tödlichem Ausgang (z. B. bronchopulmonale Aspergillose, Bronchitis, Pneumonie und Harnwegsinfektion)
	Häufig	Sepsis (einschließlich neutropenische Sepsis)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig	Basalzellkarzinom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Febrile Neutropenie*, Neutropenie*, Thrombozytopenie*, Anämie, Leukopenie*
	Häufig	Lymphopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Hypogammaglobulinämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hypokaliämie, Appetit vermindert
	Häufig	Hypokalzämie, Hypomagnesiämie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen, Parästhesie, Dysgeusie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Dyspnoe, Husten
	Häufig	Exazerbation einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung, Nasenverstopfung

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4



Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe, Obstipation, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hyperbilirubinämie, Transaminasen erhöht (beinhaltet ALT und/oder AST erhöht), Gamma-Glutamyltransferase erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Ausschlag (beinhaltet verschiedene Arten von Ausschlag, z. B. Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, erythematöser Hautausschlag)
	Häufig	Pruritus, Alopezie, Erythem, Hyperhidrosis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Rückenschmerzen, Muskelspasmen
	Häufig	Arthralgie, Schmerz in einer Extremität, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Kreatinin im Blut erhöht
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie (einschließlich Unwohlsein), Ermüdung, Ödem peripher, Fieber
	Häufig	Schleimhautentzündung
Untersuchungen	Häufig	Gewicht erniedrigt, C-reaktives Protein erhöht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Myelosuppression

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

Neutropenie/febrile Neutropenie

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

Thrombozytopenie

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

erstmaligen Auftretens der Thrombozytopenie betrug 71 Tage (Bereich 1–358 Tage).

Anämie

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

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

Infektionen

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

Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von Infektionen Grad 3 oder 4 betrug 62,5 Tage (4–1.014 Tage). Die mediane

Dauer einer Infektion betrug 11 Tage (1–392 Tage).

Empfehlungen zur Behandlung von Infektionen sind in Abschnitt 4.4 aufgeführt. Infektionen führten bei 27 % zu einer Dosisunterbrechung von Tafasitamab und bei 4,9 % zum Absetzen von Tafasitamab.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

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

Immunogenität

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Deutschland

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51–59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sollten die Patienten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen beobachtet



tet werden. Ggf. sollte eine unterstützende Behandlung erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC Code: L01XC35.

Wirkmechanismus

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

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

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL führte Tafasitamab zu einer Reduktion der B-Zell-Zahl im peripheren Blut. In der L-MIND-Studie erreichte die relative Reduktion der B-Zell-Zahl gegenüber Baseline nach acht Behandlungstagen 97 %. Die maximale B-Zell-Reduktion bei ca. 100 % (Median) wurde innerhalb von 16 Behandlungswochen erreicht.

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

Klinische Wirksamkeit

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

Bei den ersten drei Zyklen erhielten die Patienten 12 mg/kg Tafasitamab als Infusion an Tag 1, 8, 15 und 22 jedes 28-tägigen Zyklus, plus eine Aufsättigungsdosis an Tag 4 von Zyklus 1. Danach wurde Tafasitamab an den Tagen 1 und 15 jedes Zyklus

bis zur Krankheitsprogression verabreicht. Prämedikation, einschließlich Antipyretika, Histamin-H1- und Histamin-H2-Rezeptorenblocker und Glukokortikosteroide, wurde 30 bis 120 Minuten vor den ersten drei Tafasitamab-Infusionen verabreicht.

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

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

Ein Patient erhielt Tafasitamab, aber nicht Lenalidomid. Die übrigen 80 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Tafasitamab und Lenalidomid. Alle Patienten, die in die L-MIND-Studie aufgenommen wurden, hatten eine auf lokaler Pathologie basieren-

de DLBCL-Diagnose. Im Einklang mit der zentralen Pathologie-Prüfung konnte die Erkrankung von 10 Patienten jedoch nicht als DLBCL klassifiziert werden.

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

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die beste objektive Ansprechrate (objective response rate, ORR), definiert als der Anteil der vollständigen und partiellen Responder gemäß Beurteilung durch eine unabhängige Prüfkommision (independent review committee, IRC). Andere Wirksamkeitsendpunkte umfassten Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR), progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) und Gesamtüberleben (overall survival, OS). Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 3

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

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

Ältere Patienten

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

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

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

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

* Ein Patient erhielt nur Tafasitamab.

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

^a Kaplan-Meier-Schätzungen

Kinder und Jugendliche

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

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

Verteilung

Das gesamte Verteilungsvolumen für Tafasitamab betrug 9,3 l.

Biotransformation

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

Elimination

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

Besondere Patientengruppen

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

Nierenfunktionsstörung

Die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung wurden nicht formal in spezifischen klinischen Studien untersucht; es wurden jedoch

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

Leberfunktionsstörung

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Toxizitätsstudien bei wiederholter Gabe

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

Mutagenität/Karzinogenität

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

Reproduktionstoxizität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es wurden keine Inkompatibilitäten mit Standard-Infusionsmaterialien beobachtet.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

4 Jahre

Rekonstituierte Lösung (vor der Verdünnung)

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

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

Verdünnte Lösung (für die Infusion)

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

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

MINJUVI wird in sterilen, konservierungsmittelfreien Durchstechflaschen zum Einmalgebrauch bereitgestellt.

MINJUVI muss vor der intravenösen Infusion rekonstituiert und verdünnt werden.

Zur Rekonstitution und Verdünnung ist ein aseptisches Verfahren anzuwenden.

Hinweise zur Rekonstitution

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



rechnen (jede Durchstechflasche enthält 200 mg Tafasitamab) (siehe Abschnitt 4.2).

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

Hinweise zur Verdünnung

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1570/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26.08.2021

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2022

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

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND:

Verschreibungspflichtig.

VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH:

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt