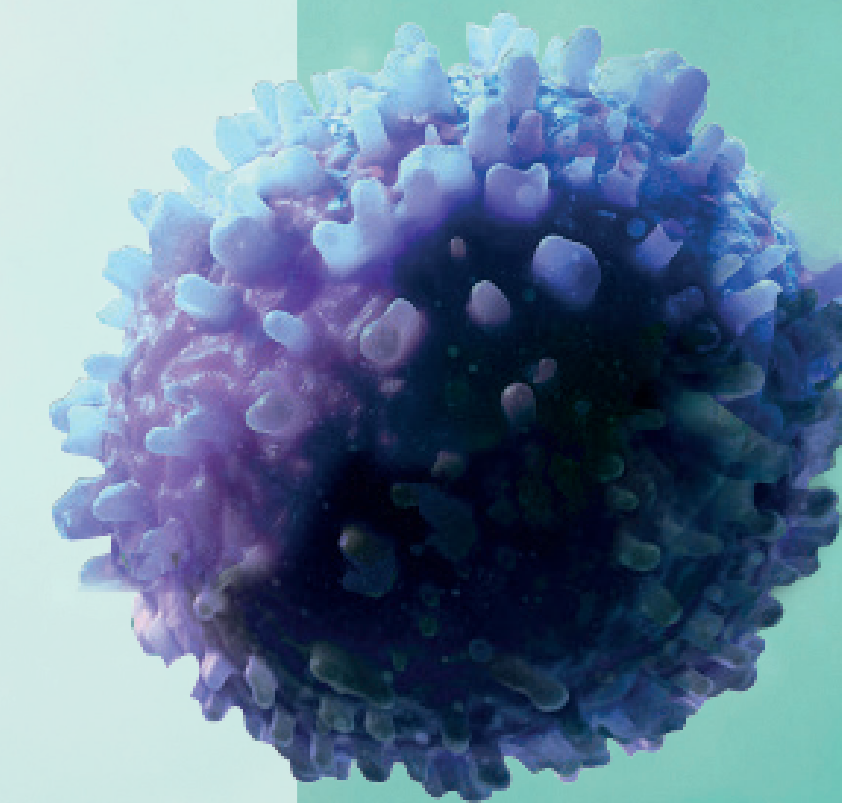




FICHA TÉCNICA MINJUVI®

MINJUVI® en combinación con lenalidomida, seguido de MINJUVI® en monoterapia, está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) recidivante o resistente al tratamiento que no son aptos para trasplante autólogo de células madre (TACM)¹



**SOLVE
ON.**

MINJUVI®
tafasitamab | 200mg
Polvo para solución para perfusión

ÍNDICE



-
- 01 NOMBRE DEL MEDICAMENTO. >
 - 02 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. >
 - 03 FORMA FARMACÉUTICA. >
 - 04 DATOS CLÍNICOS. >
 - 05 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. >
 - 06 DATOS FARMACÉUTICOS. >
 - 07 TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. >
 - 08 NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. >
 - 09 FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN. >
 - 10 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO. >
 - 11 CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN. >

01

NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MINJUVI 200 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

02

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de polvo contiene 200 mg de tafasitamab. Tras la reconstitución, cada mililitro de la solución contiene 40 mg de tafasitamab. Tafasitamab es un anticuerpo monoclonal humanizado específico para CD19 de la subclase de las inmunoglobulinas G (IgG) producido en células de mamífero (ovario de hámster chino) mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido. Cada vial de MINJUVI contiene 7,4 mg de sodio. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

03

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado). Polvo liofilizado de blanco a ligeramente amarillento.

04

DATOS CLÍNICOS



4.1 Indicaciones terapéuticas.

MINJUVI en combinación con lenalidomida, seguido de MINJUVI en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) recidivante o resistente al tratamiento que no son aptos para trasplante autólogo de células madre (TACM).



4.2 Posología y forma de administración.

MINJUVI debe ser administrado por un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes oncológicos.

Premedicación recomendada. Debe administrarse una premedicación para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión entre 30 minutos y 2 horas antes de la perfusión de tafasitamab. En los pacientes que no experimenten reacciones relacionadas con la perfusión durante las primeras 3 perfusiones, la premedicación es opcional en las perfusiones posteriores. La premedicación puede incluir antipiréticos (p. ej., paracetamol), bloqueantes de los receptores de la histamina H1 (p. ej. difenhidramina), antagonistas de los receptores de la histamina H2 (p. ej., cimetidina) o glucocorticoesteroides (p. ej., metilprednisolona).

Tratamiento de las reacciones relacionadas con la perfusión. Si se produce una reacción relacionada con la perfusión (Grado 2 y superiores), es necesario interrumpir la perfusión. Además, debe iniciarse un tratamiento médico adecuado de los síntomas. Una vez que los signos y síntomas se hayan resuelto o reducido a Grado 1, es posible reiniciar la perfusión de MINJUVI a una velocidad reducida (ver Tabla 1). Si un paciente ha experimentado una reacción relacionada con la perfusión de Grado 1 a 3, es necesario administrar una premedicación antes de las perfusiones posteriores de tafasitamab.

Posología. La dosis recomendada de MINJUVI es de 12 mg por kg de peso corporal administrados en forma de perfusión intravenosa de acuerdo con el calendario siguiente:

- **Ciclo 1:** perfusión el día 1, 4, 8, 15 y 22 del ciclo.
- **Ciclos 2 y 3:** perfusión el día 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo.
- **Ciclo 4 hasta la progresión de la enfermedad:** perfusión el día 1 y 15 de cada ciclo.

Cada ciclo tiene 28 días. Además, los pacientes deben autoadministrarse las cápsulas de lenalidomida a la dosis inicial recomendada de 25 mg al día de los días 1 a 21 de cada ciclo. La dosis inicial y la posología posterior puede ajustarse de acuerdo con la ficha técnica o el resumen de características del producto (RCP) de lenalidomida. MINJUVI se administra en combinación con lenalidomida durante un máximo de doce ciclos. El tratamiento con lenalidomida debe interrumpirse después de un máximo de 12 ciclos de terapia de combinación. Los pacientes deben continuar recibiendo las perfusiones de MINJUVI en monoterapia el día 1 y 15 de cada ciclo de 28 días, hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

Ajustes de dosis. En la Tabla 1 se indican las modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas. Para las modificaciones de la dosis de lenalidomida, consulte también la Ficha Técnica de lenalidomida.

Tabla 1: Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas.

Reacción adversa	Intensidad	Modificación de la dosis
Reacciones relacionadas con la perfusión	Grado 2 (moderada)	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir la perfusión de MINJUVI inmediatamente y tratar los signos y síntomas. Una vez que los signos y los síntomas se hayan resuelto o reducido a Grado 1, reanudar la perfusión de MINJUVI a no más del 50 % de la velocidad a la que se produjo la reacción. Si el paciente no experimenta más reacciones en el plazo de 1 hora y las constantes vitales se mantienen estables, es posible aumentar la velocidad de perfusión cada 30 minutos, según se tolere, hasta la velocidad a la que se produjo la reacción.
	Grado 3 (grave)	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir la perfusión de MINJUVI inmediatamente y tratar los signos y síntomas. Una vez que los signos y los síntomas se hayan resuelto o reducido a Grado 1, reanudar la perfusión de MINJUVI a no más del 25 % de la velocidad a la que se produjo la reacción. Si el paciente no experimenta más reacciones en el plazo de 1 hora y las constantes vitales se mantienen estables, es posible aumentar la velocidad de perfusión cada 30 minutos hasta un máximo del 50 % de la velocidad a la que se produjo la reacción. Si la reacción reaparece después de la reexposición, detener la perfusión inmediatamente.
	Grado 4 (potencialmente mortal)	<ul style="list-style-type: none"> Detener la perfusión inmediatamente y suspender de manera permanente la administración de MINJUVI.
Mielosupresión	Recuento de trombocitos inferior a 50 000/ μ l	<ul style="list-style-type: none"> Aplazar MINJUVI y lenalidomida y vigilar el hemograma completo semanalmente hasta que el recuento de trombocitos sea 50 000/μl o superior. Reanudar MINJUVI a la misma dosis y lenalidomida a una dosis reducida si los trombocitos vuelven a ser \geq 50 000/μl. Consulte la Ficha Técnica de lenalidomida para ver las modificaciones de la dosis.
	Recuento de neutrófilos inferior a 1 000/ μ l durante al menos 7 días	<ul style="list-style-type: none"> Aplazar MINJUVI y lenalidomida y vigilar el hemograma completo semanalmente hasta que el recuento de neutrófilos sea 1 000/μl o superior. Reanudar MINJUVI a la misma dosis y lenalidomida a una dosis reducida si los neutrófilos vuelven a ser \geq 1 000/μl. Consulte la Ficha Técnica de lenalidomida para ver las modificaciones de la dosis.
	Recuento de neutrófilos inferior a 1 000/ μ l con un aumento de la temperatura corporal a 38 °C o más	
	Recuento de neutrófilos inferior a 500/ μ l	

Poblaciones especiales.

Población pediátrica. No se ha establecido la seguridad y eficacia de MINJUVI en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (\geq 65 años).

Insuficiencia renal. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección 5.2). No hay datos de pacientes con insuficiencia renal grave para emitir recomendaciones posológicas.

Insuficiencia hepática. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 5.2). No hay datos de pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave para emitir recomendaciones posológicas.

Forma de administración. MINJUVI se administra por vía intravenosa una vez reconstituido y diluido.

- En la primera perfusión del ciclo 1, la velocidad de la perfusión intravenosa debe ser de 70 ml/h durante los 30 primeros minutos. Después, la velocidad debe incrementarse para terminar la primera perfusión en un periodo de 2,5 horas.
- Todas las perfusiones posteriores deben administrarse en un periodo de entre 1,5 y 2 horas.
- En caso de reacciones adversas, considerar las recomendaciones de modificaciones de la dosis que se indican en la Tabla 1.
- MINJUVI no debe administrarse conjuntamente con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.
- MINJUVI no debe administrarse en forma de pulso o bolo intravenoso.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.



4.3 Contraindicaciones.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.



4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

Trazabilidad. Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones relacionadas con la perfusión. Pueden producirse reacciones relacionadas con la perfusión, que se han notificado con más frecuencia durante la primera perfusión (ver sección 4.8). Es necesario observar con atención a los pacientes durante la perfusión. Debe aconsejarse a los pacientes que contacten con un profesional sanitario si experimentan signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión, que

incluyen fiebre, escalofríos, erupción cutánea o problemas respiratorios en las 24 horas posteriores a la perfusión. Debe administrarse premedicación a los pacientes antes de iniciar la perfusión de tafasitamab. En función de la intensidad de la reacción relacionada con la perfusión, es necesario interrumpir o suspender la perfusión de tafasitamab e instituir un tratamiento médico adecuado (ver sección 4.2).

Mielosupresión. El tratamiento con tafasitamab puede causar mielosupresión grave o intensa, que incluye neutropenia, trombocitopenia y anemia (ver sección 4.8). Es necesario vigilar el hemograma completo durante todo el tratamiento y antes de la administración de cada ciclo de tratamiento. En función de la intensidad de la reacción adversa, debe aplazarse la perfusión de tafasitamab (ver Tabla 1). Consulte la Ficha Técnica de lenalidomida para ver las modificaciones de la dosis. **Neutropenia.** Se ha notificado neutropenia, incluido neutropenia febril, durante el tratamiento con tafasitamab. Debe considerarse la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), especialmente en los pacientes con neutropenia de Grado 3 o 4. Es necesario prever, evaluar y tratar cualquier signo o síntoma de infección. **Trombocitopenia.** Se ha notificado trombocitopenia durante el tratamiento con tafasitamab. Debe considerarse aplazar los medicamentos concomitantes que pueden aumentar el riesgo de hemorragia (p. ej., inhibidores antiplaquetarios, anticoagulantes). Debe advertirse a los pacientes que notifiquen los signos o síntomas de hematoma o hemorragia de manera inmediata.

Infecciones. Se han producido infecciones mortales y graves, que incluyen infecciones oportunistas, en pacientes durante el tratamiento con tafasitamab. Tafasitamab solo debe administrarse a pacientes con una infección activa si la infección se trata de manera adecuada y está bien controlada. Los pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recidivantes pueden presentar un mayor riesgo de infección y deben ser objeto de la debida vigilancia. Debe aconsejarse a los pacientes que contacten con un profesional sanitario si aparece fiebre u otros signos de posible infección, como escalofríos, tos o dolor al orinar.

Síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con una alta carga tumoral y un tumor de proliferación rápida pueden presentar un riesgo elevado de síndrome de lisis tumoral. En pacientes con LDLBG, se ha observado síndrome de lisis tumoral durante el tratamiento con tafasitamab. Deben tomarse las medidas/profilaxis adecuadas de acuerdo con las directrices locales antes del tratamiento con tafasitamab. Es necesario observar con atención a los pacientes para detectar síndrome de lisis tumoral durante el tratamiento con tafasitamab.

Inmunizaciones. No se ha investigado la seguridad de la inmunización con vacunas vivas tras el tratamiento con tafasitamab y no se recomienda vacunar con vacunas vivas de forma concomitante con el tratamiento con tafasitamab.

Excipiente. Este medicamento contiene 37,0 mg de sodio por cada 5 viales (la dosis de un paciente de 83 kg de peso) equivalente a 1,85 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.



4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

No se han realizado estudios de interacciones.



4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.

El tratamiento con tafasitamab en combinación con lenalidomida no debe iniciarse en pacientes de sexo femenino, a menos que se haya descartado un embarazo. Consulte también la Ficha Técnica de lenalidomida.

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres. Debe aconsejarse a las mujeres en edad fértil que utilicen un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con tafasitamab y durante al menos 3 meses después de finalizar el tratamiento con tafasitamab.

Embarazo. No se han llevado a cabo estudios de toxicidad reproductiva y del desarrollo con tafasitamab. No hay datos relativos al uso de tafasitamab en mujeres embarazadas. Sin embargo, se sabe que la IgG atraviesa la placenta y, según sus propiedades farmacológicas, tafasitamab puede causar depleción fetal de linfocitos B (ver sección 5.1). En caso de exposición durante el embarazo, es necesario controlar a los recién nacidos para detectar depleción de linfocitos B y posponer la vacunación con vacunas con virus vivos hasta que se haya recuperado el recuento de linfocitos B del lactante (ver sección 4.4). No se recomienda utilizar tafasitamab durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Lenalidomida puede causar daños embriofetales y está contraindicada en el embarazo y en las mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan todas las condiciones del programa de prevención del embarazo de lenalidomida.

Lactancia. Se desconoce si tafasitamab se excreta en la leche materna. Sin embargo, se sabe que la IgG de la madre se excreta en la leche materna. No hay datos relativos al uso de tafasitamab en mujeres en periodo de lactancia y no se puede excluir el riesgo para los niños lactantes. Debe aconsejarse a las mujeres que no den el pecho durante el tratamiento y hasta al menos 3 meses después de la última dosis de tafasitamab.

Fertilidad. No se han realizado estudios específicos para evaluar los posibles efectos sobre la fertilidad. No se han observado efectos adversos en los órganos reproductores masculinos y femeninos en un estudio de toxicidad de dosis repetidas en animales (ver sección 5.3).



4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La influencia de MINJUVI sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se ha notificado fatiga en pacientes que toman tafasitamab y esto debe tenerse en cuenta en la conducción y uso de máquinas.



4.8 Reacciones adversas.

Resumen del perfil de seguridad. Las reacciones adversas más frecuentes son: infecciones (73 %), neutropenia (51 %), astenia (38 %), anemia (36 %), diarrea (36 %) y trombocitopenia (31 %), tos (26 %), edema periférico (24 %), pirexia (24 %) y disminución del apetito (22 %). Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron infección (26 %), incluyendo neumonía (7 %) y neutropenia febril (6 %). Tafasitamab se suspendió de manera permanente debido a una reacción adversa en el 15 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes causantes de la suspensión permanente de tafasitamab fueron infecciones e infestaciones (5 %), trastornos del sistema nervioso (2,5 %) y trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (2,5 %). La frecuencia de modificación o interrupción de la dosis debido a reacciones adversas fue del 65 %. Las reacciones adversas más frecuentes causantes de la interrupción del tratamiento fueron tafasitamab trastornos de la sangre y del sistema linfático (41 %).

Tabla de reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos se enumeran según el sistema de clasificación de órganos de MedDRA y la frecuencia. Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el ensayo fundamental de fase II MOR208C203

(L-MIND), con 81 pacientes. Los pacientes fueron expuestos a tafasitamab durante 7,7 meses de mediana. Las frecuencias de las reacciones adversas en los ensayos clínicos se basan en las frecuencias de los acontecimientos adversos por cualquier causa, en que una parte de los acontecimientos de una reacción adversa puede tener causas distintas del medicamento, como la enfermedad, otros medicamentos o causas no relacionadas. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2: Reacciones adversas en pacientes con LDLBG recidivante o resistente al tratamiento que recibieron de tafasitamab en el ensayo clínico MOR208C203 (L-MIND).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas*, incluyendo infecciones oportunistas con resultado mortal (p. ej., aspergilosis broncopulmonar, bronquitis, neumonía, infección de las vías urinarias)
	Frecuentes	Sepsis (incluida sepsis neutropénica)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Frecuentes	Carcinoma basocelular
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia febril*, neutropenia*, trombocitopenia*, anemia, leucocitopenia*
	Frecuentes	Linfopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipogammaglobulinemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipopotasemia, disminución del apetito
	Frecuentes	Hipocalcemia, hipomagnesemia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea, parestesia, disgeusia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disnea, tos
	Frecuentes	Exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, estreñimiento, vómitos, náuseas, dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia, transaminasas elevadas (incluye ALT o AST elevadas), gammaglutamiltransferasa elevada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción cutánea (incluye diferentes tipos de erupción cutánea, p. ej., erupción cutánea, erupción maculopapular, erupción pruriginosa, erupción eritematosa)
	Frecuentes	Prurito, alopecia, eritema, hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor dorsal, espasmos musculares
	Frecuentes	Artralgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Creatinina en sangre elevada
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia (incluye malestar general), fatiga, edema periférico, pirexia
	Frecuentes	Inflamación de las mucosas
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Pérdida de peso, proteína C reactiva elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Reacción relacionada con la perfusión

+En el texto de abajo se da más información sobre esta reacción adversa.

En comparación con la incidencia con el tratamiento de combinación con lenalidomida, la incidencia de reacciones adversas no hematológicas con tafasitamab en monoterapia descendió al menos el 10 % en disminución del apetito, astenia, hipopotasemia, estreñimiento, náuseas, espasmos musculares, disnea y proteína C reactiva elevada.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas. Mielosupresión. El tratamiento con tafasitamab puede causar mielosupresión grave o intensa, que incluye neutropenia, trombocitopenia y anemia (ver secciones 4.2 y 4.4). En el estudio L-MIND, se observó mielosupresión (es decir, neutropenia, neutropenia febril, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia o anemia) en el 65,4 % de los pacientes tratados con tafasitamab. La mielosupresión se trató con la reducción o interrupción de lenalidomida, la interrupción de tafasitamab o la administración de G-CSF (ver secciones 4.2 y 4.4.). La mielosupresión provocó la interrupción de tafasitamab en el 41 % y su suspensión en el 1,2 %.

Neutropenia/Neutropenia febril. La incidencia de neutropenia fue del 51 %. La incidencia de neutropenia de Grado 3 o 4 fue de 49 % y de neutropenia febril de Grado 3 o 4, del 12 %. La mediana de duración de cualquier reacción adversa de neutropenia fue de 8 días (intervalo 1 a 222 días); la mediana de tiempo hasta el inicio de la primera aparición de neutropenia fue de 49 días (intervalo de 1 a 994 días).

Trombocitopenia. La incidencia de trombocitopenia fue del 31 %. La incidencia de trombocitopenia de Grado 3 o 4 se situó en el 17 %. La mediana de duración de cualquier reacción adversa de trombocitopenia fue de 11 días (intervalo de 1 a 470 días); la mediana de tiempo hasta el inicio de la primera aparición de trombocitopenia fue de 71 días (intervalo de 1 a 358 días).

Anemia. La incidencia de la anemia fue del 36 %. La incidencia de la anemia de Grado 3 o 4 fue del 7 %. La mediana de duración de cualquier reacción adversa de anemia fue de 15 días (intervalo de 1 a 535 días); la mediana de tiempo hasta el inicio de la primera aparición de anemia fue de 49 días (intervalo de 1 a 1 129 días). Cuando los pacientes del estudio L-MIND pasaron de tafasitamab y lenalidomida en la fase de tratamiento de combinación a tafasitamab solo en la fase de monoterapia ampliada, la incidencia de acontecimientos hematológicos descendió al menos en el 20 % en el caso de la neutropenia, trombocitopenia y anemia; no se notificaron casos de neutropenia febril con tafasitamab en monoterapia (ver secciones 4.2 y 4.4.).

Infecciones. En el estudio L-MIND, el 73 % de los pacientes contrajeron infecciones. La incidencia de infecciones de Grado 3 o 4 fue del 28 %. Las infecciones de Grado 3 o superior notificadas con más frecuencia fueron neumonía (7 %), infecciones de las vías respiratorias (4,9 %), infecciones urinarias (4,9 %) y sepsis (4,9 %). La infección fue mortal en < 1 % de los pacientes (neumonía) en los 30 días posteriores al último tratamiento. La mediana de tiempo hasta la primera aparición de infección de Grado 3 o 4 fue de 62,5 días (4 a 1014 días). La mediana de duración de cualquier infección fue de 11 días (1 a 392 días). En la sección 4.4 se dan recomendaciones para el tratamiento de las infecciones. La infección provocó la interrupción de las dosis de tafasitamab en el 27 % y la suspensión de tafasitamab en el 4,9 %.

Reacciones relacionadas con la perfusión. En el estudio L-MIND, el 6 % de los pacientes experimentaron reacciones relacionadas con la perfusión. Todas las reacciones relacionadas con la perfusión fueron de Grado 1 y se resolvieron en el día de aparición. El 80 % de estas reacciones se produjeron durante el ciclo 1 o 2. Los síntomas incluyeron escalofríos, rubor, disnea e hipertensión (ver secciones 4.2 y 4.4.).

Inmunogenicidad. En los 245 pacientes tratados con tafasitamab, no se observaron anticuerpos surgidos durante el tratamiento ni anticuerpos anti-tafasitamab potenciados por el tratamiento. Se detectaron anticuerpos anti-tafasitamab preexistentes 17/245 pacientes (6,9 %) sin que afectaran a la farmacocinética, eficacia o seguridad de tafasitamab.

Poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada. De los 81 pacientes tratados en el estudio L-MIND, 56 (69 %) tenían > 65 años de edad. Los pacientes > 65 años de edad experimentaron una incidencia numéricamente superior de acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento (AAST) graves (55 %) que los pacientes ≤ 65 años (44 %).

Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.



4.9 Sobredosis.

En caso de sobredosis, es necesario observar atentamente a los pacientes para detectar signos o síntomas de reacciones adversas y administrar un tratamiento sintomático, si procede.

05

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.



5.1 Propiedades farmacodinámicas.

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01FX12.

Mecanismo de acción. Tafasitamab es un anticuerpo monoclonal con Fc potenciada selectivo para el antígeno de CD19 expresado en la superficie de los linfocitos pre-B y B maduros. Tras la unión a CD19, tafasitamab media la lisis de linfocitos B a través de: • la intervención de células inmunitarias efectoras como linfocitos natural killer (NK), linfocitos T $\gamma\delta$ y fagocitos. • la inducción directa de muerte celular (apoptosis). La modificación de Fc dar lugar a un aumento de la citotoxicidad celular y fagocitosis celular dependientes de anticuerpos.

Efectos farmacodinámicos. En pacientes con LDLBG recidivante o resistente al tratamiento, tafasitamab produjo una reducción de los recuentos de linfocitos B en sangre periférica. La reducción del recuento de linfocitos B con respecto al inicio alcanzó el 97 % después de ocho días de tratamiento en el estudio L-MIND. La máxima reducción de linfocitos B en aproximadamente el 100 % (mediana) se alcanzó en 16 semanas de tratamiento. Aunque la depleción de linfocitos B en la sangre periférica es un efecto farmacodinámico medible, no está directamente correlacionada con la depleción de linfocitos B en los órganos sólidos ni en los depósitos malignos.

Eficacia clínica. El tratamiento con tafasitamab más lenalidomida, seguido de tafasitamab en monoterapia, se ha estudiado en el estudio L-MIND, un estudio multicéntrico abierto de un solo grupo. El estudio se realizó en pacientes adultos con LDLBG recidivante o resistente al tratamiento después de entre 1 y 3 tratamientos sistémicos previos para el LDLBG que en el momento del ensayo no eran candidatos para quimioterapia en dosis altas seguida de TACM o que habían rechazado el TACM. Uno de los tratamientos sistémicos anteriores tenía que incluir un tratamiento

selectivo para CD20. El estudio excluyó a los pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total en suero > 3 mg/dl) y a los pacientes con insuficiencia renal (CrCL < 60 ml/min), así como a los pacientes con antecedentes o signos de enfermedad cardiovascular, del SNC u otra enfermedad sistémica clínicamente significativa. Los pacientes con antecedentes conocidos de DLBCL con genética de “doble o triple hit” también fueron excluidos en el estudio. Durante los tres primeros ciclos, los pacientes recibieron 12 mg/kg de tafasitamab mediante perfusión el día 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días, además de una dosis de carga el día 4 del ciclo 1. Posteriormente, tafasitamab se administró los días 1 y 15 de cada ciclo hasta la progresión de la enfermedad. La premedicación, que incluía antipiréticos, antagonistas de los receptores H1 y H2 de la histamina y glucocorticosteroides se administró de 30 a 120 minutos antes de las tres primeras infusiones de tafasitamab. Los pacientes se autoadministraron 25 mg de lenalidomida al día de los días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días, hasta un máximo de 12 ciclos. Un total de 81 pacientes fueron incluidos en el estudio L-MIND. La mediana de edad era de 72 años (intervalo, de 41 a 86 años), el 89 % eran de raza blanca y el 54 %, de sexo masculino. De los 81 pacientes, 74 (91,4 %) obtuvieron una puntuación del rendimiento ECOG de 0 o 1 y 7 (8,6 %), una puntuación ECOG de 2. La mediana del número de tratamientos previos fue de dos (intervalo, de 1 a 4), con 40 pacientes (49,4 %) que recibieron un tratamiento previo y 35 pacientes (43,2 %) que recibieron 2 líneas de tratamiento anteriores. Cinco pacientes (6,2 %) recibieron 3 líneas de terapia anteriores y 1 (1,2 %), 4 líneas de tratamiento anteriores. Todos los pacientes habían recibido con anterioridad un tratamiento con CD20. Ocho pacientes tenían un diagnóstico de DLBCL transformado desde linfoma de Grado bajo. Quince pacientes (18,5 %) presentaban enfermedad primaria resistente al tratamiento, 36 (44,4 %) tenían enfermedad resistente al último tratamiento previo y 34 (42,0 %) eran resistentes al rituximab. Nueve pacientes (11,1 %) habían recibido antes TACM. Los motivos principales de los pacientes que no eran candidatos para TACM incluyeron la edad (45,7 %), la resistencia a la quimioterapia de rescate (23,5 %), las enfermedades concurrentes (13,6 %) y el rechazo de la quimioterapia en dosis altas/TACM (16,0 %). Un paciente recibió tafasitamab, pero no lenalidomida. Los 80 pacientes restantes recibieron al menos una dosis de tafasitamab y lenalidomida. Todos los pacientes inscritos en el estudio L-MIND tenían un diagnóstico de DLBCL según histopatología local. Sin embargo, de conformidad con la revisión histopatológica central, 10 pacientes no pudieron clasificarse como DLBCL. La mediana de duración de la exposición a tratamiento fue de 9,2 meses (intervalo: 0,23; 54,67 meses). Treinta y dos (39,5 %) pacientes recibieron 12 ciclos de tafasitamab. Treinta (37,0 %) pacientes, 12 ciclos de lenalidomida. La variable primaria de eficacia fue la tasa de mejor respuesta objetiva (TRO), definida como la proporción de pacientes con respuesta completa y parcial, evaluada por un comité de revisión independiente (CRI). Otras variables de valoración de la eficacia fueron la duración de la respuesta (DR), supervivencia sin progresión (SSP) y la supervivencia general (SG). Los resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3: Resultados de la eficacia en pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes en el estudio MOR208C203 (L-MIND)

Parámetro de la eficacia	Tafasitamab + lenalidomida (N = 81 [IT]*)	
	Fecha límite del 30-NOV-2019 (Análisis de 24 meses)	Fecha límite del 30-OCT-2020 (Análisis de 35 meses)
Variable primaria		
Mejor tasa de respuesta objetiva (según el CRI)		
Tasa de respuesta global, n (%) (IC del 95 %)	46 (56,8) [45,3; 67,8]	46 (56,8) [45,3; 67,8]
Tasa de respuesta completa, n (%) (IC del 95 %)	32 (39,5) [28,8; 51,0]	32 (39,5) [28,8; 51,0]
Tasa de respuesta parcial, n (%) (IC del 95 %)	14 (17,3) [9,8; 27,3]	14 (17,3) [9,8; 27,3]
Variable secundaria		
Duración total de la respuesta (respuesta completa + parcial) a		
Mediana, meses (IC del 95 %)	34,6 [26,1; NA]	43,9 [26,1; NA]

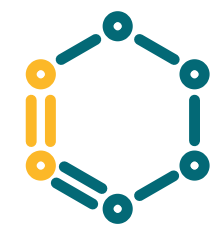
IT = intención de tratar; NA = no alcanzado. *Un paciente recibió solo tafasitamab. IC: intervalo de confianza exacto binomial mediante el método de Clopper Pearson; a Estimaciones de Kaplan-Meier.

La supervivencia general (SG) fue una variable secundaria en el estudio. Después de un seguimiento de 42,7 meses de mediana (IC del 95 %: 38,0; 47,2), la mediana de la SG se situó en 31,6 meses (IC del 95 %: 18,3; no alcanzado). De los ocho pacientes con linfoma indolente transformado en LDLBG, siete obtuvieron una respuesta objetiva (tres pacientes una RC, cuatro pacientes una RP) y un paciente presentó enfermedad estable como la mejor respuesta al tafasitamab + tratamiento con lenalidomida.

Pacientes de edad avanzada. En el grupo de IT, 36 de 81 pacientes tenían ≤ 70 años y 45 de 81 pacientes, >70 años. No se observaron diferencias en la eficacia entre los pacientes ≤ 70 años y los pacientes > 70 años.

Población pediátrica. La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con MINJUVI en todos los grupos de la población pediátrica en el linfoma difuso de linfocitos B grandes (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.



5.2 Propiedades farmacocinéticas.

La absorción, distribución, biotransformación y eliminación se documentaron a partir de un análisis farmacocinético poblacional.

Absorción. Según un análisis de tafasitamab en combinación con lenalidomida, la media de las concentraciones mínimas de tafasitamab (\pm desviación estándar) fue de 179 (\pm 53) $\mu\text{g/ml}$ con la administración semanal por vía intravenosa de 12 mg/kg (más una dosis adicional el día 4 del ciclo 1). Con la administración cada 14 días a partir del ciclo 4, la media de las concentraciones séricas mínimas fue de 153 (\pm 68) $\mu\text{g/ml}$. En general, la concentración sérica máxima de tafasitamab se situó en 483 (\pm 109) $\mu\text{g/ml}$.

Distribución. El volumen total de distribución de tafasitamab fue 9,3 l.

Biotransformación. No se ha descrito la vía exacta por la cual se metaboliza tafasitamab. Como anticuerpo monoclonal de IgG humana, se prevé que tafasitamab se degrade en péptidos pequeños y aminoácidos a través de las vías catabólicas de la misma manera que las IgG endógenas.

Eliminación. La eliminación de tafasitamab fue de 0,41 l/día y la semivida de eliminación terminal, de 16,9 días. Tras las observaciones a largo plazo, se halló que el aclaramiento de tafasitamab disminuye con el tiempo hasta 0,19 l/día después de dos años.

Poblaciones especiales. La edad, el peso corporal, el sexo, el tamaño del tumor, el tipo de enfermedad, el recuento de linfocitos B o el recuento absoluto de linfocitos, los anticuerpos antifármaco y los niveles de lactato deshidrogenasa y albúmina en suero no tuvieron ningún efecto relevante en la farmacocinética de tafasitamab. Se desconoce la influencia de la raza y el origen étnico en la farmacocinética de tafasitamab.

Insuficiencia renal. El efecto de la insuficiencia renal no se ha estudiado formalmente en ensayos clínicos; sin embargo, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de tafasitamab con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina

(CrCL) ≥ 30 y < 90 ml/min calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault). Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave de la enfermedad renal terminal (CrCL < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática. El efecto de la insuficiencia hepática no se ha estudiado formalmente en ensayos clínicos; sin embargo no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de tafasitamab con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq límite superior de la normalidad [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST] $>$ LSN, o bilirrubina total 1 a 1,5 veces el LSN y cualquier AST). Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática de moderada a grave (bilirrubina total $>$ 1,5 veces el LSN y la AST).



5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos.

Estudios toxicológicos de dosis repetidas. Se ha observado que tafasitamab es muy específico para el antígeno CD19 en los linfocitos B. Los estudios de toxicidad tras la administración intravenosa a macacos no han revelado más efectos farmacológicos que la depleción prevista de los linfocitos B en sangre periférica y en los tejidos linfoides. Estas alteraciones se revirtieron tras el cese del tratamiento.

Mutagenicidad/Carcinogenicidad. Dado que tafasitamab es un anticuerpo monoclonal, no se han realizado estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad, ya que dichos estudios no son pertinentes para esta molécula en la indicación propuesta.

Toxicidad para la reproducción. No se han llevado a cabo estudios de toxicidad reproductiva y del desarrollo, ni estudios específicos para evaluar los efectos sobre la fertilidad, con tafasitamab. Sin embargo, en el estudio de toxicidad de dosis repetidas de 13 semanas en macacos no se observaron efectos adversos en los órganos reproductivos en hembras y machos ni efectos en ciclo menstrual en las hembras.

06

DATOS FARMACÉUTICOS



6.1 Lista de excipientes.

Citrato de sodio dihidrato. Ácido cítrico monohidrato. Trehalosa dihidrato. Polisorbato 20.



6.2 Incompatibilidades.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6. No se han observado incompatibilidades con los materiales de perfusión habituales.



6.3 Periodo de validez.

Vial sin abrir. 4 años.

Solución reconstituida (antes de la dilución). Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante un máximo de 24 horas entre 2 °C y 25 °C. Desde el punto de vista microbiológico, salvo que el método de reconstitución descarte el riesgo de contaminación microbiana, la solución reconstituida debe usarse de manera inmediata. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario. No congelar ni agitar.

Solución diluida (para perfusión). Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante un máximo de 36 horas entre 2 °C y 8 °C, seguido de hasta 24 horas a un máximo de 25 °C. Desde el punto de vista microbiológico, la solución diluida debe usarse de manera inmediata. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no superarían las 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. No congelar ni agitar.



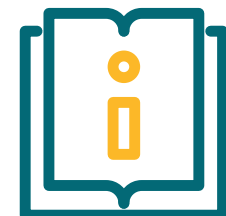
6.4 Precauciones especiales de conservación.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.



6.5 Naturaleza y contenido del envase.

Vial de vidrio transparente de tipo I con tapón de goma de butilo, precinto de aluminio y cápsula de cierre a presión de plástico que contiene 200 mg tafasitamab. Tamaño de envase de un vial.



6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

MINJUVI se suministra en viales de un solo uso estériles sin conservantes. MINJUVI debe reconstituirse y diluirse antes de la perfusión intravenosa. Utilice una técnica aséptica adecuada para la reconstitución y dilución.

Instrucciones para la reconstitución:

- Determine la dosis de tafasitamab según en el peso del paciente multiplicando 12 mg por el peso (kg) del paciente. A continuación, calcule el número de viales de tafasitamab necesarios (cada vial contiene 200 mg de tafasitamab) (ver sección 4.2).
- Usando una jeringa estéril, añada con cuidado 5,0 ml de agua estéril para preparaciones inyectables en cada vial de MINJUVI. Dirija el flujo hacia las paredes de cada vial y no directamente sobre el polvo liofilizado.
- Agite suavemente el vial o los viales reconstituídos para facilitar la disolución del polvo liofilizado. No lo agite ni mueva con fuerza. No extraiga el contenido hasta que todas las partes sólidas se hayan disuelto por completo. El polvo liofilizado debería disolverse en el plazo de 5 minutos.
- La solución reconstituída debería tener aspecto de solución de incolora a ligeramente amarilla. Antes de continuar, asegúrese de que no haya partículas ni coloración con una inspección visual. Si la solución está turbia, coloreada o contiene partículas visibles, deseche el vial.

Instrucciones para la dilución:

- Debe utilizarse una bolsa de perfusión con 250 ml de solución inyectable de cloruro de sodio a 9 mg/ml (0,9 %).
- Calcule el volumen total necesario de solución de tafasitamab reconstituida a 40 mg/ml. Extraiga el mismo volumen de la bolsa de perfusión y deséchelo.
- Extraiga el total del volumen calculado (ml) de solución de tafasitamab reconstituida del vial o viales y añádalo lentamente a la bolsa de perfusión de cloruro de sodio al 9 mg/ml (0,9 %). Deseche la parte no utilizada de tafasitamab que quede en el vial.
- La concentración final de la solución diluida debe ser de entre 2 mg/ml y 8 mg/ml de tafasitamab.
- Mezcle con cuidado la bolsa intravenosa invirtiéndola lentamente. No agitar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.



07

TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.

Incyte Biosciences Distribution B.V. Paasheuvelweg 25. 1105 BP Ámsterdam. Países Bajos.

08

NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.

EU/1/21/1570/001.

09

FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.

Fecha de la primera autorización: 26/agosto/2021.

10

FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.

03/2022. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

11

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.

Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario y dispensación hospitalaria. Minjuvi 200 mg polvo para concentrado para solución para perfusión (C.N. 731606.0). PRECIO INDUSTRIAL NOTIFICADO 782€.



MINJUVI [®]
tafasitamab | 200mg
Polvo para solución para perfusión



SOLVE
ON.

