

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MINJUVI 200 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. 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.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado).

Polvo liofilizado de blanco a ligeramente amarillento.

4. 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 glucocorticoesteroideos (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

Reacción adversa	Intensidad	Modificación de la dosis
		<p>de 1 hora y las constantes vitales se mantienen estables, es posible aumentar la velocidad de perfusión cada 30 minutos, según se tolere, hasta un máximo del 50 % de la velocidad a la que se produjo la reacción.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
	o Recuento de neutrófilos inferior a 1 000/ μ l con un aumento de la temperatura corporal a 38 °C o más o 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.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el tratamiento combinado con tafasitamab. Los pacientes deben someterse a un seguimiento de los signos o síntomas neurológicos nuevos o del empeoramiento de estos que puedan indicar LMP. Los síntomas de la LMP son inespecíficos y pueden variar en función de la región del cerebro que se vea afectada. Entre estos síntomas cabe mencionar la alteración del estado mental, la pérdida de memoria, dificultades a la hora de hablar, deficiencias motoras (hemiparesia o monoparesia), ataxia de las extremidades, ataxia de la marcha y síntomas visuales, como hemianopsia y diplopía. Ante posibles sospechas de LMP, debe suspenderse de inmediato la administración de tafasitamab. Debe considerarse la derivación del paciente a un neurólogo. Entre las medidas diagnósticas adecuadas cabe mencionar la RM, el análisis del líquido cefalorraquídeo para detectar ADN del virus JC y repetidas valoraciones neurológicas. Si se confirma la LMP, debe interrumpirse el tratamiento con tafasitamab de manera permanente.

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 (40 %), 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 con tafasitamab fueron trastornos de la sangre y del sistema linfático (41 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas 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 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), gamma-glutamiltransferasa 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 ⁺⁺ , edema periférico, pirexia
	Frecuentes	Inflamación de las mucosas
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Pérdida de peso, proteína C reactiva elevada

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
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.

++La astenia incluye astenia, fatiga y malestar general.

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 en 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 nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

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.

5. 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 LDLBG 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 anti-CD20. Ocho pacientes tenían un diagnóstico de LDLBG 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 LDLBG según histopatología local. Sin embargo, de conformidad con la revisión histopatológica central, 10 pacientes no pudieron clasificarse como LDLBG.

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) μ 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) $\mu\text{g}/\text{ml}$. En general, la concentración sérica máxima de tafasitamab se situó en 483 (\pm 109) $\mu\text{g}/\text{ml}$.

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) \geq 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.

6. 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

6 años

Solución reconstituida (antes de la dilución)

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante un máximo de 30 días entre 2 °C y 8 °C o durante un máximo de 24 horas a 25 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, 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 y normalmente no superarían las 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. No congelar ni agitar.

Solución diluida (para perfusión)

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante un máximo de 14 días 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 reconstituidos 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 reconstituida 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 añádalos 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1570/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26/agosto/2021
Fecha de la última renovación: 17/septiembre/2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

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

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

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801-2833
Estados Unidos de América

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPSs cada 6 meses.

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el

Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14-a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
A fin de presentar más pruebas de la eficacia y seguridad de tafasitamab en combinación con lenalidomida en pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes no aptos para TACM, el TAC deberá llevar a cabo y presentar los resultados de un estudio con un solo grupo de tafasitamab en combinación con lenalidomida en la indicación aprobada de conformidad con el protocolo acordado.	Diciembre de 2026
A fin de presentar más pruebas de la eficacia y de confirmar nuevamente el perfil de seguridad de tafasitamab en combinación con lenalidomida el solicitante debe presentar los resultados de un ensayo de fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para comparar tafasitamab con lenalidomida además de R-CHOP frente a R-CHOP en pacientes de riesgo alto-intermedio y riesgo alto con diagnóstico reciente de linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) no tratados anteriormente.	Diciembre de 2026

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

MINJUVI 200 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
tafasitamab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de polvo contiene 200 mg de tafasitamab.
Tras la reconstitución, cada ml de solución contiene 40 mg de tafasitamab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: citrato de sodio dihidrato, ácido cítrico monohidrato, trehalosa dihidrato y polisorbato 20.
Para más información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para vía intravenosa una vez reconstituido y diluido

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1570/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

MINJUVI 200 mg polvo para concentrado
tafasitamab
Vía intravenosa una vez reconstituido y diluido

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

MINJUVI 200 mg polvo para concentrado para solución para perfusión tafasitamab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es MINJUVI y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar MINJUVI
3. Cómo usar MINJUVI
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de MINJUVI
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es MINJUVI y para qué se utiliza

Qué es MINJUVI

MINJUVI contiene el principio activo tafasitamab. Se trata de un tipo de proteína llamada anticuerpo monoclonal y diseñada para destruir las células cancerosas. Esta proteína actúa uniéndose a una diana específica de la superficie de un tipo de glóbulos blancos llamados células B o linfocitos B. Cuando tafasitamab se une a la superficie de estas células, las células mueren.

Para qué se utiliza MINJUVI

MINJUVI se utiliza para tratar a adultos con un cáncer de linfocitos B llamado linfoma difuso de linfocitos B grandes. Se utiliza cuando el cáncer ha reaparecido después de un tratamiento anterior, o no ha respondido a este, si los pacientes no pueden recibir un trasplante de células madre.

Con qué otros medicamentos se administra MINJUVI

MINJUVI se utiliza con otro medicamento para el cáncer, lenalidomida, al inicio del tratamiento, después de lo cual el tratamiento con MINJUVI continúa solo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar MINJUVI

No use MINJUVI

- si es alérgico al tafasitamab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar MINJUVI si tiene una infección o antecedentes de infecciones recidivantes.

Durante el tratamiento con MINJUVI puede notar lo siguiente:

- **Reacciones relacionadas con la perfusión**

Las reacciones relacionadas con la perfusión pueden darse con más frecuencia durante la primera perfusión. El médico le vigilará para detectar reacciones relacionadas con la perfusión durante la perfusión de MINJUVI. Informe a su médico inmediatamente si experimenta reacciones como fiebre, escalofríos, rubor, erupción cutánea o dificultades respiratorias en las 24 horas posteriores a la perfusión.

El médico le dará un tratamiento antes de cada perfusión para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión. Si no experimenta reacciones, el médico puede decidir que no necesita estos medicamentos con las perfusiones posteriores.

- **Reducción del número de células sanguíneas**

El tratamiento con MINJUVI puede reducir el número de algunos tipos de células sanguíneas de su organismo, como los glóbulos blancos llamados neutrófilos, las plaquetas y los glóbulos rojos. Informe a su médico inmediatamente si tiene fiebre de 38 °C o más o presenta algún signo de hematomas o hemorragias, ya que pueden ser signos de esta reducción.

El médico comprobará sus recuentos de células sanguíneas durante todo el tratamiento y antes del inicio de cada ciclo de tratamiento.

- **Infecciones**

Durante el tratamiento con MINJUVI y después de este pueden producirse infecciones graves, que incluyen infecciones potencialmente mortales. Informe a su médico si observa signos de infección, como fiebre de 38 °C o más, escalofríos, tos o dolor al orinar.

- **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)**

La LMP es una infección del cerebro potencialmente mortal y muy poco frecuente. Informe a su médico inmediatamente si tiene síntomas como pérdida de memoria, dificultades a la hora de hablar o de andar, problemas de visión o adormecimiento o debilidad en la zona de la cara, los brazos o las piernas.

Si tiene alguno de estos síntomas antes o durante el tratamiento con MINJUVI u observa algún tipo de cambio, informe a su médico inmediatamente, ya que podrían ser signos de LMP.

- **Síndrome de lisis tumoral**

Algunas personas pueden presentar niveles inusualmente altos de algunas sustancias (como potasio y ácido úrico) en la sangre por causa de la rápida degradación de las células cancerosas durante el tratamiento. Es lo que se denomina síndrome de lisis tumoral. Informe a su médico si tiene síntomas como náuseas, vómitos, falta de apetito o fatiga, orina oscura, disminución de la cantidad de orina dolor en el costado o la espalda, calambres musculares, adormecimiento o palpitaciones. El médico puede darle tratamiento antes de cada perfusión para reducir el riesgo de síndrome de lisis tumoral y realizar análisis de sangre para detectarlo.

Póngase en contacto con su médico inmediatamente si nota cualquiera de estos problemas.

Niños y adolescentes

MINJUVI no se recomienda en niños y adolescentes menores de 18 años, ya que no hay información sobre el uso de este grupo de edad.

Otros medicamentos y MINJUVI

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

No se recomienda el uso de vacunas vivas durante el tratamiento con tafasitamab.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

- **Anticoncepción**

Se recomienda que las mujeres en edad fértil utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con MINJUVI y hasta 3 meses después del fin del tratamiento.

- **Embarazo**

No utilice MINJUVI durante el embarazo si está en edad fértil y no usa métodos anticonceptivos. Es necesario descartar el embarazo antes del tratamiento. Informe a su médico inmediatamente si se queda embarazada o cree que podría estar embarazada durante el tratamiento con MINJUVI.

MINJUVI se administra con lenalidomida durante un máximo de 12 ciclos. **Lenalidomida puede causar daños al feto y no debe usarse durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil**, a menos que se cumplan todas las condiciones del programa de prevención del embarazo con lenalidomida. Su médico le dará más información y recomendaciones.

- **Lactancia**

No dé el pecho durante el tratamiento con MINJUVI hasta al menos 3 meses después de la última dosis. No se sabe si tafasitamab pasa a la leche materna.

Conducción y uso de 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.

MINJUVI contiene sodio

Este medicamento contiene 37,0 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada dosis de 5 viales (la dosis de un paciente con un peso de 83 kg). Esto equivale al 1,85 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo usar MINJUVI

Un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer supervisará su tratamiento. MINJUVI se administrará en vena mediante perfusión (goteo). Durante perfusión y después de esta, le controlarán con frecuencia para detectar efectos adversos relacionados con la perfusión. MINJUVI se le administrará en ciclos de 28 días. La dosis que recibe se basa en su peso y la calculará su médico.

La dosis recomendada es de 12 mg de tafasitamab por kilogramo de peso corporal. Se administra en forma de perfusión en vena 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 y posteriores: perfusión el día 1 y 15 de cada ciclo

Además, su médico le prescribirá que tome cápsulas de lenalidomida durante un máximo de doce ciclos. La dosis inicial recomendada de lenalidomida es de 25 mg una vez al día de los días 1 a 21 de cada ciclo.

El médico ajusta la dosis inicial y la posología posterior en caso necesario.

Después de un máximo de doce ciclos de terapia de combinación, se interrumpe el tratamiento con lenalidomida. A continuación, los ciclos de tratamiento con MINJUVI prosiguen hasta que la enfermedad empeore o usted experimente efectos adversos inaceptables.

Si ha recibido más MINJUVI del que debe

Dado que el medicamento se administra en el hospital bajo la supervisión de un médico, esto es poco probable. Informe a su médico si cree que puede haber recibido demasiado MINJUVI.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico o profesional de enfermería inmediatamente si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves (puede que necesite tratamiento médico urgente). Pueden ser síntomas nuevos o un cambio en sus síntomas actuales.

- infecciones graves, posibles síntomas: fiebre, escalofríos, dolor de garganta, tos, falta de aliento, náuseas, vómitos, diarrea. Estos podrían ser especialmente importantes si le han dicho que tiene un nivel bajo de los glóbulos blancos llamados neutrófilos.
- neumonía (infección pulmonar)
- sepsis (infección en el torrente circulatorio)

Otros efectos adversos

Informe a su médico o enfermero de inmediato si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 persona de cada 10)

- número reducido de células sanguíneas
 - glóbulos blancos, especialmente un tipo denominado neutrófilos; posibles síntomas: fiebre de 38 °C o más o cualquier síntoma de infección
 - plaquetas; posibles síntomas: hematomas o hemorragias inusuales sin lesiones o solo lesiones leves
 - glóbulos rojos; posibles síntomas: piel o labios pálidos, cansancio, falta de aliento
- infecciones bacterianas, víricas o por hongos, como infecciones respiratorias, bronquitis, inflamación pulmonar, infecciones de orina
- erupción cutánea
- nivel bajo de potasio en sangre en los análisis
- calambres musculares
- dolor de espalda
- hinchazón de los brazos o las piernas debido a la acumulación de líquido
- debilidad, cansancio, sensación de malestar general
- fiebre
- diarrea
- estreñimiento
- dolor abdominal
- náuseas
- vómitos
- tos
- falta de aliento
- disminución del apetito

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- empeoramiento de la dificultad respiratoria causado por estrechamiento de las vías respiratorias pulmonares denominado enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- dolor de cabeza
- sensación anormal de la piel, como hormigueo, picor, adormecimiento
- picor
- enrojecimiento de la piel

- reacciones relacionadas con la perfusión
Estas reacciones pueden darse durante perfusión de MINJUVI o en las 24 horas posteriores a la perfusión. Los posibles síntomas son fiebre, escalofríos, rubor o dificultad respiratoria.
- alteración del sentido del gusto
- pérdida de cabello
- sudoración anormal
- dolor en los brazos y las piernas
- dolor en músculos y articulaciones
- pérdida de peso
- congestión nasal
- inflamación de las membranas que recubren órganos como la boca
- falta de unos glóbulos blancos denominados linfocitos en los análisis de sangre
- un problema del sistema inmunitario llamado hipogammaglobulinemia
- en los análisis de sangre, nivel bajo de
 - calcio
 - magnesio
- en los análisis de sangre, nivel elevado de
 - proteína C reactiva, que podría ser consecuencia de una inflamación o infección
 - creatinina sérica, un producto de la degradación del tejido muscular
 - enzimas hepáticas: gamma glutamiltransferasa, transaminasas
 - bilirrubina, una sustancia de degradación amarilla del pigmento de la sangre
- un cáncer de piel llamado carcinoma de células basales

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de MINJUVI

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de MINJUVI

- El principio activo es tafasitamab. Un vial contiene 200 mg de tafasitamab. Tras la reconstitución, cada ml de solución contiene 40 mg de tafasitamab.
- Los demás componentes son citrato de sodio dihidrato, ácido cítrico monohidrato, trehalosa dihidrato, polisorbato 20 (ver sección 2 “MINJUVI contiene sodio”).

Aspecto del producto y contenido del envase

MINJUVI es un polvo para concentrado para solución para perfusión. Es un polvo liofilizado de blanco a ligeramente amarillo en un vial de vidrio transparente con un tapón de goma, precinto de aluminio y cápsula de cierre a presión de plástico.
Cada caja contiene 1 vial.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA.

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

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

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

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).
- Con 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 reconstituidos 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 reconstituida 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.

Forma de administración

- 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.
- No administrar junto con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.
- No administrar MINJUVI en forma de pulso o bolo intravenoso.

Solución reconstituida (antes de la dilución)

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante un máximo de 30 días entre 2 °C y 8 °C o durante un máximo de 24 horas a 25 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, 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 y normalmente no superarían las 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. No congelar ni agitar.

Solución diluida (para perfusión)

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante un máximo de 14 días 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 hasta su uso y las condiciones previas a su empleo serán responsabilidad del usuario y no deberían ser superiores a 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la dilución se haya realizado bajo condiciones asépticas controladas y validadas. No congelar ni 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.