

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

MINJUVI 200 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis de pó contém 200 mg de tafasitamab.

Após a reconstituição, cada ml de solução contém 40 mg tafasitamab.

Tafasitamab é um anticorpo monoclonal humanizado específico de CD19 da subclasse de imunoglobulina G (IgG) produzido em células de mamíferos (ovário de hamster chinês) por tecnologia de ADN recombinante.

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de MINJUVI contém 7,4 mg de sódio. Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).
Pó liofilizado branco a ligeiramente amarelado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

MINJUVI é indicado em combinação com lenalidomida, seguido por monoterapia com MINJUVI para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário que não são elegíveis para transplante autólogo de células estaminais (TACE).

4.2 Posologia e modo de administração

MINJUVI tem de ser administrado por um profissional de saúde com experiência no tratamento de doentes com cancro.

Pré-medicação recomendada

Deve ser administrada uma pré-medicação para reduzir o risco de reações relacionadas com a perfusão 30 minutos a 2 horas antes da perfusão de tafasitamab. Para doentes que não tenham reações relacionadas com a perfusão durante as primeiras 3 perfusões, a pré-medicação é opcional para as perfusões subsequentes.

A pré-medicação pode incluir antipiréticos (por exemplo, paracetamol), bloqueadores do recetor H1 da histamina (por exemplo, difenidramina), bloqueadores do recetor H2 da histamina (por exemplo, cimetidina), ou glucocorticoides (por exemplo, metilprednisolona).

Tratamento de reações relacionadas com a perfusão

Se ocorrer uma reação relacionada com a perfusão (Grau 2 e superior), a perfusão deve ser interrompida. Além disso, o tratamento médico adequado de sintomas deve ser iniciado. Depois dos

sinais e sintomas estarem resolvidos ou reduzidos para Grau 1, pode ser retomada a perfusão de MINJUVI a uma velocidade de perfusão reduzida (ver Tabela 1).

Se um doente teve uma reação relacionada com a perfusão de Grau 1 a 3, deve ser administrada pré-medicação antes das perfusões subsequentes de tafasitamab.

Posologia

A dose recomendada de MINJUVI é de 12 mg por kg de peso corporal administrada como uma perfusão intravenosa de acordo com o seguinte esquema:

- Ciclo 1: perfusão nos dias 1, 4, 8, 15 e 22 do ciclo.
- Ciclos 2 e 3: perfusão nos dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo.
- Ciclo 4 até progressão da doença: perfusão nos dias 1 e 15 de cada ciclo.

Cada ciclo tem 28 dias.

Além disso, os doentes devem autoadministrar as cápsulas de lenalidomida na dose inicial recomendada de 25 mg diariamente nos dias 1 a 21 de cada ciclo. A dose inicial e a dosagem subsequente podem ser ajustadas de acordo com o Resumo das Características do Medicamento (RCM) da lenalidomida.

A associação de MINJUVI mais lenalidomida é administrada até doze ciclos.

O tratamento com lenalidomida deve ser interrompido após um máximo de doze ciclos de associação terapêutica. Os doentes devem continuar a receber perfusões de MINJUVI como agente único nos dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias, até progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

Modificações da dose

A Tabela 1 fornece modificações de dose no caso de reações adversas. Para modificações de dose relativamente à lenalidomida, consulte também o RCM da lenalidomida.

Tabela 1: Modificações da dose no caso de reações adversas

| Reações adversas | Gravidade | Modificação de dosagem |
|-------------------------------------|-------------------|--|
| Reações relacionadas com a perfusão | Grau 2 (moderada) | <ul style="list-style-type: none">• Interromper imediatamente a perfusão de MINJUVI e gerir sinais e sintomas.• Depois da resolução ou redução dos sinais e sintomas para Grau 1, retomar a perfusão de MINJUVI a não mais do que 50% da taxa a que ocorreu a reação. Se o doente não tiver mais reações no prazo de 1 hora e os sinais vitais forem estáveis, a taxa de perfusão pode ser aumentada a cada 30 minutos conforme tolerância, até à taxa a que ocorreu a reação. |
| | Grau 3 (grave) | <ul style="list-style-type: none">• Interromper imediatamente a perfusão de MINJUVI e gerir sinais e sintomas.• Depois da resolução ou redução dos sinais e sintomas para Grau 1, retomar a perfusão de MINJUVI a não mais do que 25% da taxa a que ocorreu a reação. Se o doente não tiver mais reações no prazo de 1 hora e os sinais vitais forem estáveis, a taxa de perfusão pode ser aumentada a cada 30 minutos conforme tolerância até um máximo de 50% da taxa a que ocorreu a reação. |

| Reações adversas | Gravidade | Modificação de dosagem |
|------------------|--|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> Se após repetição de tratamento a reação voltar a ocorrer, parar imediatamente a perfusão. |
| | Grau 4 (potencialmente fatal) | <ul style="list-style-type: none"> Parar imediatamente a perfusão e descontinuar permanentemente MINJUVI. |
| Mielossupressão | Contagem de plaquetas inferior a 50.000/ μ l | <ul style="list-style-type: none"> Suspender MINJUVI e a lenalidomida e monitorizar o hemograma completo semanalmente, até que a contagem de plaquetas seja igual ou superior a 50.000/μl. Retomar MINJUVI na mesma dose e a lenalidomida numa dose reduzida se a contagem de plaquetas regressar a $\geq 50.000/\mu$l. Consultar o RCM da lenalidomida para modificações da dosagem. |
| | Contagem de neutrófilos inferior a 1.000/ μ l durante, pelo menos, 7 dias ou Contagem de neutrófilos inferior a 1.000/ μ l com um aumento da temperatura corporal para 38°C ou superior ou Contagem de neutrófilos inferior a 500/ μ l | <ul style="list-style-type: none"> Suspender MINJUVI e a lenalidomida e monitorizar o hemograma completo semanalmente até que a contagem de neutrófilos seja 1.000/μl ou superior. Retomar MINJUVI na mesma dose e a lenalidomida numa dose reduzida se a contagem de neutrófilos regressar a $\geq 1.000/\mu$l. Consultar o RCM da lenalidomida para modificações de dosagem. |

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e eficácia de MINJUVI em crianças com menos de 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Idosos

Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos (≥ 65 anos).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ver secção 5.2). Não existem dados para se efetuarem recomendações de dosagem em doentes com compromisso renal grave.

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste da dose para doentes com compromisso hepático ligeiro (ver secção 5.2). Não existem dados para se efetuarem recomendações de dosagem em doentes com compromisso hepático moderado ou grave.

Modo de administração

MINJUVI destina-se a utilização por via intravenosa após reconstituição e diluição.

- Para a primeira perfusão do ciclo 1, a taxa de perfusão intravenosa deve ser de 70 ml/h para os primeiros 30 minutos. Depois disso, a taxa deve ser aumentada de modo a concluir a primeira perfusão dentro de um período de 2,5 horas.
- Todas as perfusões subsequentes devem ser administradas num período de 1,5 a 2 horas.
- No caso de reações adversas, considerar as modificações de dose recomendadas fornecidas na Tabela 1.
- MINJUVI não pode ser coadministrado com outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.
- MINJUVI não pode ser administrado por injeção intravenosa rápida ou bólus.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Reações relacionadas com a perfusão

Podem ocorrer reações relacionadas com a perfusão, estas foram notificadas mais frequentemente durante a primeira perfusão (ver secção 4.8). Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados ao longo da perfusão. Os doentes devem ser aconselhados a contactar o profissional de saúde se tiverem sinais e sintomas de reações relacionadas com a perfusão incluindo febre, arrepios, erupção na pele ou problemas de respiração no prazo de 24 horas após a perfusão. Deve ser administrada uma pré-medicação aos doentes antes de iniciar a perfusão de tafasitamab. Com base na gravidade da reação relacionada com a perfusão, deve ser interrompida ou descontinuada a perfusão de tafasitamab e deve ser instituída gestão médica adequada (ver secção 4.2).

Mielossupressão

O tratamento com tafasitamab pode causar mielossupressão grave e/ou severa, incluindo neutropenia, trombocitopenia e anemia (ver secção 4.8). Os hemogramas completos devem ser monitorizados ao longo de todo o tratamento e antes da administração de cada ciclo de tratamento. Com base na gravidade da reação adversa, a perfusão de tafasitamab deve ser interrompida (ver Tabela 1). Consultar o RCM da lenalidomida para modificações de dosagem.

Neutropenia

Foi notificada neutropenia, incluindo neutropenia febril, durante o tratamento com tafasitamab. Deve ser considerada a administração de fatores estimulantes de granulócitos (G-CSF), em particular em doentes com neutropenia de Grau 3 ou 4. Quaisquer sintomas ou sinais de desenvolvimento de infeção devem ser antecipados, avaliados e tratados.

Trombocitopenia

Foi notificada trombocitopenia durante o tratamento com tafasitamab. Deve ser considerada a interrupção do tratamento com medicamentos concomitantes que podem aumentar o risco de hemorragia (por exemplo, antiagregantes plaquetários, anticoagulantes). Os doentes devem ser aconselhados a comunicar imediatamente sinais ou sintomas de nódos negros ou hemorragia.

Infeções

Ocorreram infeções graves e fatais, incluindo infeções oportunistas, em doentes durante o tratamento com tafasitamab. O tafasitamab apenas deve ser administrado a doentes com uma infeção ativa, se a

infecção for tratada de forma adequada e está bem controlada. Os doentes com história de infeções recorrentes ou crónicas podem estar em maior risco de infeção e devem ser monitorizados adequadamente.

Os doentes devem ser aconselhados a contactar o profissional de saúde, se desenvolverem febre ou outros sinais de potencial infeção, tais como arrepios, tosse ou dor ao urinar.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

Foi notificada leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) durante a terapêutica de combinação com tafasitamab. Os doentes devem ser monitorizados em relação a novos sintomas ou sinais neurológicos, ou agravamento de sinais e sintomas neurológicos, que possam sugerir LMP. Os sintomas de LMP não são específicos e podem variar dependendo da região afetada do cérebro. Estes incluem alteração do estado mental, perda de memória, compromisso da fala, défices motores (hemiparesia ou monoparesia), ataxia dos membros, ataxia da marcha e sintomas visuais como hemianopsia e diplopia. Em caso de suspeita de LMP, as doses posteriores de tafasitamab têm de ser imediatamente suspensas. Deverá considerar-se o encaminhamento para um neurologista. As medidas de diagnóstico adequadas pode incluir exame de IRMN, análise de líquido cefalorraquidiano em relação a ADN viral JC (John Cunningham) e repetição das avaliações neurológicas. Em caso de confirmação de LMP, o tafasitamab tem de ser permanentemente descontinuado.

Síndrome de lise tumoral

Os doentes com elevada carga tumoral e tumores altamente proliferativos podem estar em maior risco de síndrome de lise tumoral. Em doentes com LDGCB, foi observada síndrome de lise tumoral durante o tratamento com tafasitamab. Devem ser tomadas medidas/profilaxia adequadas em conformidade com as orientações locais antes do tratamento com tafasitamab. Os doentes devem ser monitorizados atentamente quanto à síndrome de lise tumoral durante o tratamento com tafasitamab.

Imunizações

Não foi investigada a segurança da imunização com vacinas vivas após a terapêutica de tafasitamab e não é recomendada a vacinação com vacinas vivas em simultâneo com a terapêutica de tafasitamab.

Excipiente

Este medicamento contém 37,0 mg de sódio por 5 frascos para injetáveis (a dose para um doente com 83 kg de peso), equivalente a 1,85% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não deve ser iniciado o tratamento com tafasitamab em associação com lenalidomida em doentes do sexo feminino, a menos que a gravidez tenha sido excluída. Consultar também o RCM da lenalidomida.

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com tafasitamab e, pelo menos, 3 meses após a conclusão do tratamento.

Gravidez

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento com tafasitamab.

Não existem dados sobre a utilização de tafasitamab em mulheres grávidas. Contudo, sabe-se que a IgG atravessa a placenta e o tafasitamab poderá provocar depleção de células B fetais com base nas propriedades farmacológicas (ver secção 5.1). Em caso de exposição durante a gravidez, os recém-nascidos devem ser monitorizados quanto a depleção de células B e a vacinação com vacinas de

vírus vivos deve ser adiada até que a contagem de células B do lactente tenha recuperado (ver secção 4.4).

Tafasitamab não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos.

A lenalidomida pode causar lesões embriofetais e é contraindicada para utilização na gravidez e em mulheres com potencial para engravidar, a menos que sejam cumpridas todas as condições do programa de prevenção de gravidez da lenalidomida.

Amamentação

Desconhece-se se tafasitamab é excretado no leite humano. Contudo, sabe-se que a IgG materna é excretada no leite humano. Não existem dados sobre a utilização de tafasitamab em mulheres a amamentar e não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes. As mulheres devem ser aconselhadas a não amamentar durante o tratamento com tafasitamab e, pelo menos, 3 meses após a última dose.

Fertilidade

Não foram realizados estudos específicos para avaliar os potenciais efeitos de tafasitamab sobre a fertilidade. Não foram observados efeitos adversos nos órgãos reprodutivos masculinos e femininos num estudo de toxicidade de dose repetida em animais (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de MINJUVI sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, foi notificada fadiga em doentes a tomar tafasitamab, e isto deve ser tido em consideração aquando da condução de veículos ou da utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes são: infeções (73%), neutropenia (51%), astenia (40%), anemia (36%), diarreia (36%), trombocitopenia (31%), tosse (26%), edema periférico (24%), pirexia (24%), diminuição do apetite (22%).

As reações adversas graves mais frequentes foram infeção (26%) incluindo pneumonia (7%), e neutropenia febril (6%).

Ocorreu descontinuação permanente do tafasitamab devido a reações adversas em 15% dos doentes.

As reações adversas mais frequentes que levaram a descontinuação permanente do tafasitamab foram infeções e infestações (5%), doenças do sistema nervoso (2,5%), e doenças respiratórias, torácicas e do mediastino (2,5%).

A frequência da modificação ou interrupção da dose devido a reações adversas foi de 65%. As reações adversas mais frequentes que levaram a interrupção do tratamento com tafasitamab foram doenças do sangue e do sistema linfático (41%).

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas comunicadas em ensaios clínicos são enumeradas segundo as classes de sistemas de órgãos da base de dados MedDRA e por frequência. A frequência de reações adversas baseia-se no ensaio principal de Fase 2 MOR208C203 (L-MIND) com 81 doentes. Os doentes foram expostos ao tafasitamab durante uma mediana de 7,7 meses. As frequências das reações adversas de ensaios clínicos são baseadas em frequências de acontecimentos adversos por todas as causas, onde uma proporção dos acontecimentos para uma reação adversa pode ter outras causas para além do medicamento, tais como a doença, outros medicamentos ou causas não relacionadas.

As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $<1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2: Reações adversas em doentes com LDGCB recidivante ou refratário que receberam tafasitamab no ensaio clínico MOR208C203 (L-MIND)

| Classes de sistemas de órgãos | Frequência | Reações adversas |
|--|-------------------|---|
| Infecções e infestações | Muito frequentes | Infecções bacterianas, virais e fúngicas ⁺ , incluindo infecções oportunistas com resultados fatais (por exemplo, aspergilose broncopulmonar, bronquite, pneumonia e infecção do trato urinário) |
| | Frequentes | Sépsis (incluindo sépsis neutropénica) |
| Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos) | Frequentes | Carcinoma basocelular |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Muito frequentes | Neutropenia febril ⁺ , neutropenia ⁺ , trombocitopenia ⁺ , anemia, leucopenia ⁺ |
| | Frequentes | Linfopenia |
| Doenças do sistema imunitário | Frequentes | Hipogamaglobulinemia |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | Muito frequentes | Hipocaliemia, apetite diminuído |
| | Frequentes | Hipocalcemia, hipomagnesiemia |
| Doenças do sistema nervoso | Frequentes | Cefaleia, parestesia, disgeusia |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Muito frequentes | Dispneia, tosse |
| | Frequentes | Exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crónica, congestão nasal |
| Doenças gastrointestinais | Muito frequentes | Diarreia, obstipação, vómitos, náuseas, dor abdominal |
| Afeções hepatobiliares | Frequentes | Hiperbilirrubinemia, aumento das transaminases (inclui ALT e/ou AST aumentada), gamaglutamiltransferase aumentada |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Muito frequentes | Erupção na pele (inclui diferentes tipos de erupção na pele, por ex., erupção na pele, erupção na pele maculopapular, erupção na pele pruriginosa, erupção na pele eritematosa) |
| | Frequentes | Prurido, alopecia, eritema, hiperidrose |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Muito frequentes | Dor nas costas, espasmos musculares |
| | Frequentes | Artralgia, dor nas extremidades, dor musculoesquelética |
| Doenças renais e urinárias | Frequentes | Aumento da creatinina no sangue |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Muito frequentes | Astenia ⁺⁺ , edema periférico, pirexia |
| | Frequentes | Inflamação das mucosas |
| Exames complementares de diagnóstico | Frequentes | Peso diminuído, aumento da proteína C-reativa |
| Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações | Frequentes | Reações relacionadas com a perfusão |

⁺São disponibilizadas mais informações sobre esta reação adversa no texto a seguir.

⁺⁺ A astenia inclui astenia, fadiga e mal-estar.

Em comparação com as incidências na associação terapêutica com lenalidomida, as incidências de reações adversas não hematológicas na monoterapia com tafasitamab diminuíram, pelo menos, 10% para diminuição de apetite, astenia, hipocaliemia, obstipação, náuseas, espasmos musculares, dispneia e aumento da proteína C-reativa.

Descrição de reações adversas selecionadas

Mielossupressão

O tratamento com tafasitamab pode causar mielossupressão grave ou severa, incluindo neutropenia, trombocitopenia e anemia (ver secções 4.2 e 4.4).

No estudo L-MIND, ocorreu mielossupressão (ou seja, neutropenia, neutropenia febril, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia ou anemia) em 65,4% dos doentes tratados com tafasitamab. A mielossupressão foi tratada através da redução ou interrupção da lenalidomida, interrupção do tafasitamab e/ou administração de G-CSF (ver secções 4.2 e 4.4). A mielossupressão levou à interrupção do tafasitamab em 41% dos casos e à descontinuação do tafasitamab em 1,2% dos casos.

Neutropenia/neutropenia febril

A incidência de neutropenia foi de 51%. A incidência de neutropenia de Grau 3 ou 4 foi de 49% e de neutropenia febril de Grau 3 ou 4 foi de 12%. A mediana da duração de qualquer reação adversa de neutropenia foi de 8 dias (intervalo 1 – 222 dias); a mediana do tempo até início da primeira ocorrência de neutropenia foi de 49 dias (intervalo 1 – 994 dias).

Trombocitopenia

A incidência de trombocitopenia foi de 31%. A incidência de trombocitopenia de Grau 3 ou 4 foi de 17%. A mediana da duração de qualquer reação adversa de trombocitopenia foi de 11 dias (intervalo 1 – 470 dias); a mediana do tempo até início da primeira ocorrência de trombocitopenia foi de 71 dias (intervalo 1 – 358 dias).

Anemia

A incidência de anemia foi de 36%. A incidência de anemia de Grau 3 ou 4 foi de 7%. A mediana da duração de qualquer reação adversa de anemia foi de 15 dias (intervalo 1 – 535 dias); a mediana do tempo até início da primeira ocorrência de anemia foi de 49 dias (intervalo 1 – 1.129 dias).

Quando doentes no estudo L-MIND mudaram de tafasitamab e lenalidomida na fase de associação terapêutica para tafasitamab isolado na fase de monoterapia prolongada, as incidências de acontecimentos hematológicos diminuíram, pelo menos, 20% para neutropenia, trombocitopenia e anemia; não foram notificadas quaisquer incidências de neutropenia febril com a monoterapia com tafasitamab (ver secções 4.2 e 4.4).

Infeções

No estudo L-MIND, ocorreram infeções em 73% dos doentes. A incidência de infeções de Grau 3 ou 4 foi de 28%. As infeções de Grau 3 ou superior mais frequentemente notificadas foram pneumonia (7%), infeções do trato respiratório (4,9%), infeções do trato urinário (4,9%) e septicemia (4,9%). A infeção foi fatal em < 1% dos doentes (pneumonia) no prazo de 30 dias do último tratamento.

O tempo mediano até ao início da infeção de Grau 3 ou 4 foi 62,5 dias (4 – 1014 dias). A mediana da duração de qualquer infeção foi de 11 dias (1 – 392 dias).

São fornecidas recomendações para a gestão de infeções na secção 4.4.

A infeção levou à interrupção da dose de tafasitamab em 27% dos casos e à descontinuação do tafasitamab em 4,9% dos casos.

Reações relacionadas com a perfusão

No estudo L-MIND, ocorreram reações relacionadas com a perfusão em 6% dos doentes. Todas as reações relacionadas com a perfusão foram de Grau 1 e resolveram-se no dia da ocorrência. Oitenta por cento (80%) destas reações ocorreram durante o ciclo 1 ou 2. Os sintomas incluíram arrepios, rubor, dispneia e hipertensão (ver secções 4.2 e 4.4).

Imunogenicidade

Em 245 doentes tratados com tafasitamab, não foram observados anticorpos anti-tafasitamab potenciados pelo tratamento ou emergentes do tratamento. Foram detetados anticorpos anti-tafasitamab preexistentes em 17/245 doentes (6,9%) sem qualquer impacto na farmacocinética, eficácia ou segurança do tafasitamab.

Populações especiais

Idosos

Entre 81 doentes tratados no estudo L-MIND, 56 (69%) doentes tinham mais de 65 anos de idade. Os doentes com mais de 65 anos de idade tiveram uma incidência numericamente superior de acontecimentos adversos emergentes do tratamento (AAET) graves (55%) comparativamente aos doentes com idade igual ou inferior a 65 anos (44%).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

No caso de uma sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente observados quanto a sinais ou sintomas de reações adversas e devem ser administrados cuidados de suporte, conforme adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais, código ATC: L01FX12.

Mecanismo de ação

Tafasitamab é um anticorpo monoclonal potenciado por Fc cujo alvo é o antígeno CD19 expresso na superfície de linfócitos pré-B e B maduros.

Após a ligação a CD19, o tafasitamab medeia a lise das células B através de:

- envolvimento de células efectoras imunitárias como células NK (*natural killer*), células T $\gamma\delta$ e fagócitos
- indução direta de morte celular (apoptose)

A modificação do Fc resulta numa citotoxicidade celular melhorada dependente de anticorpos e em fagocitose celular dependente de anticorpos.

Efeitos farmacodinâmicos

Em doentes com LDGCB recidivante ou refratário, o tafasitamab levou à redução das contagens de células B no sangue periférico. A redução relativa à contagem na situação basal de células B atingiu 97% após oito dias de tratamento no estudo L-MIND. A redução de células B máxima em cerca de 100% (mediana) foi atingida no prazo de 16 semanas de tratamento.

Embora a depleção de células B no sangue periférico seja um efeito farmacodinâmico mensurável, não está diretamente correlacionada com a depleção de células B em órgãos sólidos ou depósitos malignos.

Eficácia clínica

Foi estudado tafasitamab mais lenalidomida, seguido de monoterapia com tafasitamab no estudo L-MIND, um estudo multicêntrico, de braço único, em regime aberto. Este estudo foi realizado em doentes adultos com LDGCB recidivante ou refratário após 1 a 3 terapêuticas sistémicas para LDGCB anteriores, que no momento do ensaio não eram candidatos para quimioterapia de dose elevada seguida de TACE ou que recusaram TACE. Uma das terapêuticas sistémicas anteriores tinha de incluir uma terapêutica direcionada para CD20. O estudo excluiu doentes com compromisso hepático grave (bilirrubina sérica total > 3 mg/dl) e doentes com compromisso renal (CrCL < 60 ml/min), bem como doentes com história ou evidências de doença cardiovascular, do SNC e/ou outras doenças sistémicas

cl clinicamente significativas. Doentes com uma história conhecida de genética de LDGCB “double/triple-hit” também foram excluídos na entrada do estudo.

Para os primeiros três ciclos, os doentes receberam 12 mg/kg de tafasitamab através de perfusão nos dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de 28 dias, mais uma dose de carga no dia 4 do ciclo 1. Depois disso, o tafasitamab foi administrado nos dias 1 e 15 de cada ciclo até progressão da doença. Foi administrada pré-medicação incluindo antipiréticos, bloqueadores do recetor H1 e H2 da histamina e glucocorticoides 30 a 120 minutos antes das primeiras três perfusões de tafasitamab.

Os doentes autoadministraram diariamente 25 mg de lenalidomida nos dias 1 a 21 de cada ciclo de 28 dias, até 12 ciclos.

Foi incluído no estudo L-MIND um total de 81 doentes. A idade mediana foi de 72 anos (intervalo dos 41 aos 86 anos), 89% eram caucasianos e 54% eram do sexo masculino. Dos 81 doentes, 74 (91,4%) tiveram uma pontuação de desempenho ECOG de 0 ou 1, e 7 doentes (8,6%) tiveram uma pontuação ECOG de 2. O número mediano de terapêuticas anteriores foi de dois (intervalo: 1 a 4), com 40 doentes (49,4%) a terem recebido uma terapêutica anterior e 35 doentes (43,2%) a terem recebido 2 linhas anteriores de tratamento. Cinco doentes (6,2%) tinham 3 linhas anteriores de terapêutica e 1 (1,2%) tinha 4 linhas anteriores de tratamento. Todos os doentes tinham recebido uma terapêutica anterior que continha anti-CD20. Oito doentes tiveram um diagnóstico de LDGCB transformado de linfoma de baixo grau. Quinze doentes (18,5%) tinham doença refratária primária, 36 (44,4%) eram refratários à sua última terapêutica anterior, e 34 (42,0%) eram refratários ao rituximab. Nove doentes (11,1%) tinham recebido TACE anterior. Os principais motivos para que os doentes não fossem candidatos para TACE incluíam idade (45,7%), serem refratários a quimioterapia de resgate (23,5%), comorbilidades (13,6%) e recusa de TACE/quimioterapia de dose elevada (16,0%).

Um doente recebeu tafasitamab, mas não lenalidomida. Os restantes 80 doentes receberam pelo menos uma dose de tafasitamab e lenalidomida. Todos os doentes incluídos no estudo L-MIND tinham um diagnóstico de LDGCB baseado na patologia local. Contudo, segundo a revisão centralizada da patologia, 10 doentes não podiam ser classificados com LDGCB.

A duração mediana de exposição ao tratamento foi de 9,2 meses (intervalo: 0,23; 54,67 meses). Trinta e dois (39,5%) doentes concluíram 12 ciclos de tafasitamab. Trinta (37,0%) doentes concluíram 12 ciclos de lenalidomida.

O parâmetro de avaliação primário de eficácia foi a melhor taxa de resposta objetiva (ORR), definida como a proporção de doentes com resposta parcial e completa, conforme avaliado por uma comissão de revisão independente (IRC). Outros parâmetros de avaliação de eficácia incluíam duração da resposta (DoR), sobrevida livre de progressão (PFS) e a sobrevida global (OS). Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 3: Resultados de eficácia em doentes com linfoma difuso de grandes células B recidivante ou refratário no estudo MOR208C203 (L-MIND)

| Parâmetro de eficácia | Tafasitamab + lenalidomida (N = 81 [ITT]*) | |
|--|---|---|
| | 30-NOV-2019 <i>cut-off</i> (análise de 24 meses) | 30-OCT-2020 <i>cut-off</i> (análise de 35 meses) |
| Parâmetro de avaliação primário | | |
| Melhor taxa de resposta objetiva (por IRC) | | |
| Taxa de resposta global, n (%) (IC de 95%) | 46 (56,8) [45,3; 67,8] | 46 (56,8) [45,3; 67,8] |
| Taxa de resposta total, n (%) (IC de 95%) | 32 (39,5) [28,8; 51,0] | 32 (39,5) [28,8; 51,0] |
| Taxa de resposta parcial, n (%) (IC de 95%) | 14 (17,3) [9,8; 27,3] | 14 (17,3) [9,8; 27,3] |
| Parâmetros de avaliação secundários | | |
| Duração global da resposta (resposta total + parcial)^a | | |
| Mediana, meses (IC de 95%) | 34,6 [26,1; NA] | 43,9 [26,1; NA] |

ITT = intenção de tratar; NA: não alcançado

*Um doente recebeu apenas tafasitamab

IC: Intervalo de confiança binomial exato utilizando o método de Clopper Pearson

^a Estimativas de Kaplan-Meier

A sobrevida global (OS) foi um parâmetro de avaliação secundário no estudo. Depois de um tempo mediano de seguimento de 42,7 meses (IC de 95%: 38,0; 47,2), a OS mediana foi de 31,6 meses (IC de 95%: 18,3; não alcançado).

Entre os oito doentes que tinham LDGCB transformado a partir de um linfoma indolente anterior, sete doentes tiveram uma resposta objetiva (três doentes uma resposta completa, quatro doentes uma resposta parcial) e um doente teve uma doença estável como a melhor resposta ao tratamento com tafasitamab + lenalidomida.

Idosos

No conjunto ITT, 36 de 81 doentes tinham idade igual ou inferior a 70 anos e 45 de 81 doentes tinham idade superior a 70 anos. Não foram observadas diferenças globais na eficácia para os doentes com idade igual ou inferior a 70 anos versus doentes com idade superior a 70 anos.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com MINJUVI em todos os subgrupos da população pediátrica no linfoma difuso de grandes células B (ver secção 4.2 para informação sobre a utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicional”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A absorção, distribuição, biotransformação e eliminação foram documentadas com base numa análise farmacocinética da população.

Absorção

Com base na análise de tafasitamab em associação com lenalidomida, as concentrações séricas médias de tafasitamab no vale (\pm desvio padrão) foram de 179 (\pm 53) μ g/ml durante as administrações

intravenosas semanais de 12 mg/kg (mais uma dose adicional no dia 4 do ciclo 1). Durante a administração, a cada 14 dias a partir do ciclo 4 em diante, as concentrações séricas médias no vale foram de 153 (\pm 68) μ g/ml. As concentrações séricas máximas globais de tafasitamab foram de 483 (\pm 109) μ g/ml.

Distribuição

O volume total de distribuição de tafasitamab foi 9,3 L.

Biotransformação

Não foi caracterizada a via metabólica exata através da qual tafasitamab é metabolizado. Sendo um anticorpo monoclonal humano do tipo IgG, prevê-se que o tafasitamab seja degradado em pequenos péptidos e aminoácidos através de vias catabólicas do mesmo modo que a IgG endógena.

Eliminação

A depuração de tafasitamab foi de 0,41 L/dia e a semivida de eliminação terminal foi de 16,9 dias. Após observações a longo prazo, descobriu-se que a depuração do tafasitamab diminuiu ao longo do tempo para 0,19 L/dia após dois anos.

Populações especiais

A idade, peso corporal, sexo, tamanho do tumor, tipo de doença, contagem de células B ou contagem absoluta de linfócitos, anticorpos antifármaco, níveis de desidrogenase lática e níveis de albumina sérica não tiveram qualquer efeito relevante na farmacocinética do tafasitamab. Desconhece-se a influência da raça e etnia na farmacocinética do tafasitamab.

Compromisso renal

O efeito do compromisso renal não foi formalmente testado em ensaios clínicos dedicados; no entanto, não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do tafasitamab para compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina [CrCL] \geq 30 e $<$ 90 ml/min estimada pela equação de Cockcroft-Gault). O efeito do compromisso renal grave até doença renal terminal (CrCL $<$ 30 ml/min) é desconhecido.

Compromisso hepático

O efeito do compromisso hepático não foi formalmente testado em ensaios clínicos dedicados; no entanto não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do tafasitamab para compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total \leq limite superior do normal [LSN] e aspartato aminotransferase [AST] $>$ LSN, ou bilirrubina total de 1 a 1,5 vezes o LNS e qualquer AST). O efeito do compromisso hepático moderado a grave (bilirrubina total $>$ 1,5 vezes LSN e qualquer AST) é desconhecido.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano.

Estudos de toxicologia de dose repetida

Tafasitamab tem demonstrado ser altamente específico para o antígeno CD19 nas células B. Estudos de toxicidade após administração intravenosa em macacos *cynomolgus* não demonstraram nenhum outro efeito para além da esperada depleção farmacológica de células B no sangue periférico e em tecidos linfóides. Estas alterações foram revertidas após a cessação do tratamento.

Mutagenicidade/carcinogenicidade

Como tafasitamab é um anticorpo monoclonal, não foram realizados estudos de genotoxicidade e carcinogenicidade, pois tais testes não são relevantes para esta molécula na indicação proposta.

Toxicidade reprodutiva

Não foram realizados estudos com tafasitamab de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento, bem como estudos específicos para avaliar os efeitos na fertilidade. Contudo, não foram observados efeitos

adversos nos órgãos reprodutivos em machos e fêmeas nem efeitos na duração do ciclo menstrual das fêmeas no estudo de toxicidade de dose repetida de 13 semanas em macacos *cynomolgus*.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Citrato de sódio dihidratado
Ácido cítrico monoidratado
Trealose dihidratada
Polissorbato 20

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

Não foram observadas incompatibilidades com os materiais de perfusão padrão.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

6 anos

Solução reconstituída (antes da diluição)

Foi demonstrada estabilidade química e física de utilização até 30 dias a 2°C – 8°C ou até 24 horas a 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não serão superiores a 24 horas entre 2 °C e 8 °C, a menos que a reconstituição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas. Não congelar ou agitar.

Solução diluída (para perfusão)

Foi demonstrada estabilidade química e física de utilização até um máximo de 14 dias a 2°C – 8°C seguida de até 24 horas até 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, a solução diluída deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não serão superiores a 24 horas entre 2 °C e 8 °C, a menos que a diluição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas. Não congelar ou agitar.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro transparente de tipo I com uma rolha de borracha butílica, selo de alumínio e cápsula de fecho de tipo “*flip-off*” de plástico que contém 200 mg de tafasitamab.

Apresentação com um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

MINJUVI é fornecido em frascos para injetáveis estéreis, de utilização única, isentos de conservantes.

MINJUVI deve ser reconstituído e diluído antes da perfusão intravenosa. Utilize uma técnica asséptica adequada para reconstituição e diluição.

Instruções de reconstituição

- Determine a dose de tafasitamab com base no peso do doente através da multiplicação de 12 mg pelo peso do doente (kg). De seguida, calcule o número de frascos para injetáveis de tafasitamab necessários (cada frasco para injetáveis contém 200 mg de tafasitamab) (ver secção 4.2).
- Utilizando uma seringa estéril, adicione com cuidado 5,0 ml de água para preparações injetáveis estéril a cada frasco para injetáveis de MINJUVI. Direcione o jato para as paredes de cada frasco para injetáveis e não diretamente para o pó liofilizado.
- Rode suavemente o(s) frasco(s) para injetáveis reconstituído(s) para ajudar na dissolução do pó liofilizado. Não agitar ou rodar vigorosamente. Não retire o conteúdo até que todos os sólidos tenham sido completamente dissolvidos. O pó liofilizado deve dissolver-se em 5 minutos.
- A solução reconstituída deve apresentar-se como uma solução incolor a ligeiramente amarela. Antes de prosseguir, certifique-se de que não há partículas ou descoloração através de inspeção visual. Se a solução estiver turva, descolorada ou contiver partículas visíveis, elimine o(s) frasco(s) para injetáveis.

Instruções de diluição

- Deve ser utilizado um saco de perfusão que contenha 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).
- Calcule o volume total necessário da solução de 40 mg/ml de tafasitamab reconstituída. Retire um volume igual a este do saco de perfusão e elimine o volume retirado.
- Retire o volume total calculado (ml) da solução reconstituída de tafasitamab do(s) frasco(s) para injetáveis e adicione lentamente ao saco de perfusão com cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Elimine qualquer porção não utilizada de tafasitamab restante no frasco para injetáveis.
- A concentração final da solução diluída deve estar entre 2 mg/ml e 8 mg/ml de tafasitamab.
- Misture suavemente o saco intravenoso invertendo lentamente o saco. Não agitar.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdã
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO)

EU/1/21/1570/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26 agosto 2021
Data da última renovação: 17 setembro 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

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

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

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdã
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14º-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

| Descrição | Data limite |
|---|--------------------|
| De modo a confirmar a eficácia e a segurança de Tafasitamab em associação com a lenalidomida em doentes com linfoma difuso de grandes células B não elegíveis para TACE, o Titular da AIM deve realizar e enviar os resultados de um estudo de braço único de Tafasitamab em associação com a lenalidomida na indicação aprovada, de acordo com um protocolo aprovado. | Dezembro de 2026 |
| De modo a confirmar a eficácia e a reconfirmar o perfil de segurança de tafasitamab em associação com a lenalidomida, o requerente deve enviar os resultados de um ensaio de Fase 3, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo de comparação de tafasitamab mais lenalidomida em adição a R-CHOP <i>versus</i> R-CHOP em doentes de risco intermédio e alto risco, não tratados anteriormente com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) | Dezembro de 2026 |

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

MINJUVI 200 mg pó para concentrado para solução para perfusão
tafasitamab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de pó contém 200 mg de tafasitamab.
Após a reconstituição, cada ml de solução contém 40 mg tafasitamab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: citrato de sódio dihidratado, ácido cítrico monohidratado, trealose dihidratada e polissorbato 20. Ver o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização por via intravenosa após reconstituição e diluição

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amesterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1570/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

MINJUVI 200 mg pó para concentrado
tafasitamab
Utilização IV após reconstituição e diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

MINJUVI 200 mg pó para concentrado para solução para perfusão tafasitamab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é MINJUVI e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar MINJUVI
3. Como utilizar MINJUVI
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar MINJUVI
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é MINJUVI e para que é utilizado

O que é MINJUVI

MINJUVI contém a substância ativa tafasitamab. Este é um tipo de proteína denominada anticorpo monoclonal concebida para matar as células cancerígenas. Esta proteína atua unindo-se a um alvo específico na superfície de um tipo de glóbulos brancos designados por células B ou linfócitos B. Quando tafasitamab adere à superfície destas células, as células morrem.

Para que é utilizado MINJUVI

MINJUVI é utilizado para tratar adultos com um cancro de células B chamado linfoma difuso de grandes células B. É utilizado quando o cancro volta a aparecer ou não respondeu ao tratamento anterior, se os doentes não puderem ser tratados com um transplante de células estaminais.

Que outros medicamentos são dados com MINJUVI

MINJUVI é utilizado com outro medicamento anticancerígeno chamado lenalidomida no início do tratamento, após o qual o tratamento de MINJUVI continua isoladamente.

2. O que precisa de saber antes de utilizar MINJUVI

Não utilize MINJUVI

- se tem alergia ao tafasitamab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar MINJUVI se tiver uma infeção ou história de infeções recorrentes.

Pode notar o seguinte durante o tratamento com MINJUVI:

- **Reações relacionadas com a perfusão**

As reações relacionadas com a perfusão podem ocorrer com mais frequência durante a primeira perfusão. O seu médico irá monitorizá-lo quanto a reações relacionadas com a perfusão durante a sua perfusão de MINJUVI. Informe o seu médico imediatamente se tiver reações como febre, arrepios, rubor, erupção na pele ou dificuldades respiratórias no prazo de 24 horas após a perfusão.

O seu médico irá dar-lhe um tratamento antes de cada perfusão para reduzir o risco de reações relacionadas com a perfusão. Se não tiver reações, o seu médico pode decidir que não precisa destes medicamentos para as perfusões posteriores.

- **Redução do número de células sanguíneas**

O tratamento com MINJUVI pode reduzir consideravelmente o número de alguns tipos de células sanguíneas no seu organismo, tais como uns glóbulos brancos chamados de neutrófilos, plaquetas e glóbulos vermelhos. Informe o seu médico imediatamente se tiver febre de 38°C ou superior, ou quaisquer sinais de nódos negros ou hemorragias, uma vez que podem ser sinais de uma redução desse tipo.

O seu médico irá verificar o seu hemograma ao longo do tratamento e antes de iniciar cada ciclo de tratamento.

- **Infeções**

Podem ocorrer infeções graves, incluindo infeções que podem causar a morte, durante e após o tratamento com MINJUVI. Informe o seu médico se notar sinais de uma infeção, como febre de 38°C ou superior, arrepios, tosse ou dor ao urinar.

- **Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)**

A LMP é uma infeção no cérebro muito rara e que representa risco de vida. Informe imediatamente o seu médico caso tenha sintomas como perda de memória, dificuldade em falar, dificuldade em andar ou problemas de visão, dormência ou fraqueza no rosto, braços ou pernas. Caso tenha qualquer um destes sintomas antes ou durante o tratamento com MINJUVI, ou se observar quaisquer alterações, informe imediatamente o seu médico pois podem ser sinais de LMP.

- **Síndrome de lise tumoral**

Algumas pessoas podem desenvolver níveis anormalmente elevados de certas substâncias (como potássio e ácido úrico) no sangue por causa da rápida degradação das células cancerígenas durante o tratamento. A isto, dá-se o nome de síndrome de lise tumoral. Informe o seu médico se tiver sintomas como náuseas, vômitos, falta de apetite ou cansaço, urina escura, diminuição da quantidade de urina ou dor lateral ou dor de costas, câibras musculares, dormência ou palpitações cardíacas. O seu médico poderá dar-lhe o tratamento antes de cada perfusão para reduzir o risco de síndrome de lise tumoral e realizar análises ao sangue para verificar se apresenta síndrome de lise tumoral.

Informe imediatamente o seu médico se notar algum destes problemas.

Crianças e adolescentes

MINJUVI não é recomendado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos, uma vez que não existem informações sobre a utilização neste grupo etário.

Outros medicamentos e MINJUVI

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Não é recomendada a utilização de vacinas vivas durante o tratamento com tafasitamab.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

- **Contraceção**
Recomenda-se que as mulheres com potencial para engravidar utilizem métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com MINJUVI e durante, pelo menos, 3 meses após o fim do tratamento.
- **Gravidez**
Não utilize MINJUVI durante a gravidez e se tem potencial para engravidar e não está a utilizar contraceção. A gravidez tem de ser excluída antes do tratamento. Informe o seu médico imediatamente se engravidar ou se pensa estar grávida durante o tratamento com MINJUVI.

MINJUVI é dado com lenalidomida até 12 ciclos. **A lenalidomida pode causar lesões embriofetais e não pode ser utilizada na gravidez e em mulheres com potencial para engravidar**, a menos que sejam cumpridas todas as condições do programa de prevenção de gravidez da lenalidomida. O seu médico irá fornecer-lhe mais informações e recomendações.
- **Amamentação**
Não amamentar durante o tratamento com MINJUVI e durante, pelo menos, 3 meses após a última dose. Desconhece-se se tafasitamab passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de MINJUVI sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, foi notificada fadiga em doentes a tomar tafasitamab, e isto deve ser levado em consideração aquando da condução de veículos ou utilização de máquinas.

MINJUVI contém sódio

Este medicamento contém 37,0 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha/sal de mesa) em cada dose de 5 frascos para injetáveis (a dose para um doente com 83 kg de peso). Isto é equivalente a 1,85% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como utilizar MINJUVI

Um médico com experiência no tratamento de cancro irá supervisionar o seu tratamento. MINJUVI será dado numa das suas veias através de perfusão (gota-a-gota). Durante e após a perfusão, será monitorizado regularmente quanto a efeitos indesejáveis relacionados com a perfusão. MINJUVI ser-lhe-á administrado em ciclos de 28 dias. A dose que recebe é baseada no seu peso e será calculada pelo seu médico.

A dose recomendada é de 12 mg de tafasitamab por quilograma de peso corporal. Isto é administrado como uma perfusão numa veia de acordo com o seguinte esquema:

- Ciclo 1: perfusão nos dias 1, 4, 8, 15 e 22 do ciclo
- Ciclos 2 e 3: perfusão nos dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo
- Ciclo 4 e posteriores: perfusão nos dias 1 e 15 de cada ciclo

Além disso, o médico irá receitar-lhe cápsulas de lenalidomida para tomar até doze ciclos. A dose inicial recomendada de lenalidomida é de 25 mg diariamente nos dias 1 a 21 de cada ciclo. O médico ajusta a dose inicial e a dosagem subsequente, se necessário.

Depois de um máximo de doze ciclos de associação terapêutica, é interrompido o tratamento com lenalidomida. Em seguida, os ciclos de tratamento com MINJUVI isolado continuam até que a doença se agrave ou se desenvolvam efeitos indesejáveis inaceitáveis.

Se utilizar mais MINJUVI do que deveria

Uma vez que o medicamento é administrado no hospital sob supervisão de um médico, isto é improvável. Informe o seu médico se pensa que lhe podem ter administrado demasiado MINJUVI.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves, já que poderá necessitar de tratamento médico urgente. Estes podem ser sintomas novos ou uma alteração dos seus sintomas atuais.

- infeções graves, sintomas possíveis: febre, arrepios, dor de garganta, tosse, falta de ar, náuseas, vómitos, diarreia. Estes podem ser particularmente significativos se tiver sido informado de que possui um nível baixo de uns glóbulos brancos chamados neutrófilos.
- pneumonia (infeção pulmonar)
- sépsis (infeção na corrente sanguínea)

Outros efeitos indesejáveis

Informe o seu médico ou enfermeiro se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- número reduzido de células sanguíneas
 - glóbulos brancos, especialmente um tipo chamado neutrófilos; sintomas possíveis: febre de 38°C ou superior, ou quaisquer sintomas de uma infeção
 - plaquetas; sintomas possíveis: nódoas negras ou hemorragias invulgares, sem lesão ou com lesão apenas ligeira
 - glóbulos vermelhos; sintomas possíveis: palidez na pele ou lábios, cansaço, falta de ar
- infeções bacterianas, virais ou fúngicas, tais como infeções do trato respiratório, bronquite, inflamação pulmonar, infeções do trato urinário
- erupção na pele
- nível baixo de potássio no sangue em testes
- câibras musculares
- dor nas costas
- inchaço dos braços e/ou pernas devido a acumulação de líquido
- fraqueza, cansaço, mal-estar geral
- febre
- diarreia
- prisão de ventre
- dor abdominal
- náuseas
- vómitos
- tosse
- falta de ar
- diminuição do apetite

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- agravamento de dificuldades respiratórias causadas pelo estreitamento das vias pulmonares, denominada doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)
- dor de cabeça
- sensação anormal da pele, tal como formigueiro, picadas, dormência
- comichão

- vermelhidão da pele
- reações relacionadas com a perfusão
Estas reações podem ocorrer durante a perfusão de MINJUVI ou no prazo de 24 horas após a perfusão. Possíveis sintomas são febre, arrepios, rubor ou dificuldades respiratórias.
- sentido alterado do paladar
- queda de cabelo
- transpiração anormal
- dor nos braços ou pernas
- dores musculares e nas articulações
- perda de peso
- congestão nasal
- inflamação das membranas que revestem os órgãos tais como a boca
- falta de certos glóbulos brancos designados por linfócitos em análises ao sangue
- um problema com o sistema imunitário designado hipogamaglobulinemia
- em análises ao sangue, nível baixo de
 - cálcio
 - magnésio
- em análises ao sangue, nível elevado de
 - proteína C-reativa, o que pode ser o resultado de infeção ou inflamação
 - creatinina, um produto da decomposição do tecido muscular
 - enzimas hepáticas: gamaglutamiltransferase, transaminases
 - bilirrubina, uma substância amarela da decomposição do pigmento de sangue
- um cancro de pele chamado de carcinoma basocelular

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar MINJUVI

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de MINJUVI

- A substância ativa é o tafasitamab. Um frasco para injetáveis contém 200 mg de tafasitamab. Após a reconstituição, cada ml de solução contém 40 mg de tafasitamab.
- Os outros componentes são citrato de sódio dihidratado, ácido cítrico monohidratado, trealose dihidratada, polissorbato 20 (ver secção 2 “MINJUVI contém sódio”).

Qual o aspeto de MINJUVI e conteúdo da embalagem

MINJUVI é um pó para concentrado para solução para perfusão. É um pó liofilizado branco a ligeiramente amarelado num frasco para injetáveis transparente com uma rolha de borracha, selo de alumínio e cápsula de fecho do tipo “*flip-off*” de plástico. Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amesterdam
Países Baixos

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA.

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

MINJUVI é fornecido em frascos para injetáveis estéreis, de utilização única, isentos de conservantes. MINJUVI deve ser reconstituído e diluído antes da perfusão intravenosa. Utilize uma técnica assética adequada para reconstituição e diluição.

Instruções de reconstituição

- Determine a dose de tafasitamab com base no peso do doente através da multiplicação de 12 mg pelo peso do doente (kg). De seguida, calcule o número de frascos para injetáveis de tafasitamab necessários (cada frasco para injetáveis contém 200 mg de tafasitamab).
- Utilizando uma seringa estéril, adicione com cuidado 5,0 ml de água para preparações injetáveis estéril a cada frasco para injetáveis de MINJUVI. Direcione o jato para as paredes de cada frasco para injetáveis e não diretamente para o pó liofilizado.
- Rode suavemente o(s) frasco(s) para injetáveis reconstituído(s) para ajudar na dissolução do pó liofilizado. Não agitar nem rodar vigorosamente. Não retire o conteúdo até que todos os sólidos tenham sido completamente dissolvidos. O pó liofilizado deve dissolver-se em 5 minutos.
- A solução reconstituída deve apresentar-se como uma solução incolor a ligeiramente amarela. Antes de prosseguir, certifique-se de que não há partículas ou descoloração através de inspeção visual. Se a solução estiver turva, descolorada ou contiver partículas visíveis, elimine o(s) frasco(s) para injetáveis.

Instruções de diluição

- Deve ser utilizado um saco de perfusão que contenha 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).
- Calcule o volume total necessário da solução de 40 mg/ml de tafasitamab reconstituída. Retire um volume igual a este do saco de perfusão e elimine o volume retirado.

- Retire o volume total calculado (ml) da solução reconstituída de tafasitamab do(s) frasco(s) para injetáveis e adicione lentamente ao saco de perfusão com cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Elimine qualquer porção não utilizada de tafasitamab restante no frasco para injetáveis.
- A concentração final da solução diluída deve estar entre 2 mg/ml e 8 mg/ml de tafasitamab.
- Misture suavemente o saco intravenoso invertendo lentamente o saco. Não agitar.

Modo de administração

- Para a primeira perfusão do ciclo 1, a taxa de perfusão intravenosa deve ser de 70 ml/h para os primeiros 30 minutos. Depois disso, aumente a taxa de modo a concluir a primeira perfusão no período de 2,5 horas.
- Todos as perfusões subsequentes devem ser administradas no período de 1,5 a 2 horas.
- Não administrar concomitantemente outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.
- Não administrar MINJUVI sob a forma de injeção intravenosa rápida ou bólus.

Solução reconstituída (antes da diluição)

Foi demonstrada estabilidade química e física em utilização até 30 dias a 2°C – 8°C ou até 24 horas a 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não serão superiores a 24 horas entre 2 °C e 8 °C, a menos que a reconstituição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas. Não congelar ou agitar.

Solução diluída (para perfusão)

Foi demonstrada estabilidade química e física em utilização até um máximo de 14 dias entre 2°C – 8°C seguida de até 24 horas até 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, a solução diluída deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não serão superiores a 24 horas entre 2°C e 8°C, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas. Não congelar ou agitar.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.