

MINJUVI®

tafasitamabe

Pó para solução para infusão 200mg

MINJUVI® **tafasitamabe**

Agente antineoplásico, tafasitamabe é um anticorpo monoclonal humanizado específico para CD19 da subclasse de imunoglobulina G (IgG) produzido em células de mamífero (ovário de hamster chinês) por tecnologia de DNA recombinante.

I - APRESENTAÇÃO

Pó para Solução para Infusão (pó concentrado)

Caixa contendo um frasco de 200 mg (40 mg/mL após reconstituição)

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco contém tafasitamabe 200 mg

Excipientes: citrato de sódio dihidratado, ácido cítrico monohidratado, trealose dihidratada e polissorbato 20.

Após a reconstituição, cada mL de solução contém 40 mg tafasitamabe.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

MINJUVI® é indicado em combinação com lenalidomida seguido de monoterapia com **MINJUVI®** para o tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário, incluindo LDGCB decorrente de linfoma de baixo grau, e que não são elegíveis para transplante autólogo de células-tronco (TACT).

MINJUVI® é indicado em combinação com rituximabe e lenalidomida para o tratamento de pacientes adultos com linfoma folicular recidivante ou refratário.

Limitações de uso: **MINJUVI®** não é indicado e não é recomendado para o tratamento de pacientes com linfoma de zona marginal recidivante ou refratário não incluído nos estudos clínicos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica

Linfoma difuso de grandes células B

Tafasitamabe mais lenalidomida, seguido de monoterapia com tafasitamabe estudado no estudo L-MIND, um estudo multicêntrico, de braço único, em regime aberto. Este estudo foi realizado em pacientes adultos com LDGCB recidivante ou refratário após 1 a 3 terapias sistêmicas para LDGCB anteriores, que no momento do estudo não eram candidatos para quimioterapia de alta dose seguida de transplante autólogo de células-tronco (TACT) ou que recusaram o TACT. Uma das terapias sistêmicas anteriores tinha de incluir uma terapia direcionada para CD20. O estudo excluiu pacientes com comprometimento hepático grave (bilirrubina sérica total > 3 mg/dL) e pacientes com comprometimento renal (CrCL < 60 mL/min), bem como pacientes com histórico ou evidências de doença cardiovascular, do SNC e/ou outras doenças sistêmicas clinicamente significativas. Pacientes com histórico conhecido de LDGCB *double/triple-hit* também foram excluídos na entrada do estudo.

Para os primeiros três ciclos, os pacientes receberam 12 mg/kg de tafasitamabe através de infusão 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, tafasitamabe foi administrado nos dias 1 e 15 de cada ciclo até progressão da doença. Foi administrada pré-medicação incluindo antipiréticos, bloqueadores dos receptores H1 e H2 da histamina e glicocorticoides 30 a 120 minutos antes das primeiras três infusões de tafasitamabe. Os pacientes 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 pacientes. A idade mediana foi de 72 anos (intervalo dos 41 aos 86 anos), 89% eram brancos e 54% eram do sexo masculino. Dos 81 pacientes, 74 (91,4%) tiveram uma pontuação de desempenho ECOG de 0 ou 1, e 7 pacientes (8,6%) tiveram uma pontuação ECOG de 2. O número médio de terapêuticas anteriores foi de dois (intervalo: 1 a 4), com 40 pacientes (49,4%) terem recebido uma terapia anterior e 35 pacientes (43,2%) terem recebido 2 linhas anteriores de tratamento. Cinco pacientes (6,2%) tinham 3 linhas anteriores de terapias, 1 (1,2%) tinha 4 linhas anteriores de tratamento. Todos os pacientes tinham recebido uma terapia anterior que continha CD20. Oito pacientes tiveram um diagnóstico de LDGCB transformado de linfoma de baixo grau. Quinze pacientes (18,5%) tinham doença refratária primária, 36 (44,4%) eram refratários à sua última terapia anterior, e 34 (42,0%) eram refratários ao rituximabe. Nove pacientes (11,1%) tinham recebido um TACT anterior. Os principais motivos para que os pacientes não fossem candidatos para TACT autólogo incluíram idade (45,7%), serem refratários a quimioterapia de resgate (23,5%), comorbidades (13,6%) e recusa de TACT /quimioterapia de alta dose (16,0%).

Um paciente recebeu tafasitamabe, mas não lenalidomida. Os 80 pacientes restantes receberam pelo menos uma dose de tafasitamabe e lenalidomida. Todos os pacientes incluídos no estudo L-MIND tinham um diagnóstico de LDGCB baseado na patologia local. Contudo, segundo a revisão centralizada da patologia, 10% dos pacientes não puderam ser classificados como LDGCB.

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

O parâmetro de avaliação primária de eficácia foi a melhor taxa de resposta objetiva (TRO), definida como a proporção de pacientes com resposta parcial e completa, conforme avaliado por uma comissão de revisão independente (CRI). Outros parâmetros de avaliação de eficácia incluíam duração da resposta (DoR), sobrevida livre de progressão (SLP) e a sobrevida global (SG). Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1: Resultados de eficácia em pacientes com linfoma difuso de grandes células B recidivante ou refratário no estudo MOR208C203 (L-MIND)

Parâmetro de eficácia	tafasitamabe + lenalidomida (N = 81 [ITT]*)	
	30-NOV-2019 <i>cut-off</i> (análise de 24 meses)	30-OUT-2020 <i>cut-off</i> (análise de 35 meses)
Parâmetro de avaliação primário		
Melhor taxa de resposta objetiva (por CRI)		
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 paciente recebeu apenas tafasitamabe

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

^a Estimativas de Kaplan-Meier

A sobrevida global (SG) foi um parâmetro de avaliação secundário no estudo. Depois de um tempo de seguimento mediano de 42,7 meses (IC de 95%: 38,0; 47,2), a SG mediana foi de 31,6 meses (IC de 95%: 18,3; não alcançado). Entre os oito pacientes que tinham LDGCB transformado a partir de um linfoma indolente anterior, sete pacientes tiveram uma resposta objetiva (três pacientes uma resposta completa, quatro pacientes uma resposta parcial) e um paciente teve uma doença estável como a melhor resposta ao tratamento com tafasitamabe + lenalidomida.

Idosos

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

Linfoma Folicular recidivante ou refratário

A eficácia de MINJUVI® em combinação com rituximabe e lenalidomida em pacientes com linfoma folicular recidivante ou refratário foi avaliada no estudo inMIND, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. O estudo incluiu um total de 548 pacientes com linfoma folicular recidivante ou refratário grau 1, 2 ou 3a após pelo menos uma terapia sistêmica, incluindo um anticorpo anti-CD20.

Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para receber MINJUVI® ou placebo em combinação com lenalidomida e rituximabe. A randomização foi estratificada pela progressão da doença em até 24 meses após o diagnóstico inicial (POD24) (sim versus não), refratariedade à terapia prévia com anticorpos direcionados ao CD20 (sim versus não) e número de linhas de terapia anteriores (< 2 versus ≥ 2). O tratamento foi administrado num ciclo de 28 dias conforme o seguinte:

- MINJUVI® 12 mg/kg por via intravenosa (dias 1, 8, 15 e 22 dos ciclos 1 a 3 e nos dias 1 e 15 dos ciclos 4 a 12) em combinação com rituximabe 375 mg/m² por via intravenosa (dias 1, 8, 15 e 22 do ciclo 1 e no dia 1 dos ciclos 2 a 5) e lenalidomida 20 mg por via oral uma vez ao dia (dias 1 a 21 dos ciclos 1 a 12).

Os pacientes no grupo controle receberam o mesmo regime, mas com placebo em vez de MINJUVI®.

De todos os pacientes randomizados com linfoma folicular, a idade mediana era de 64 anos (faixa de 31-88 anos), com 20% tendo 75 anos ou mais; 55% eram homens; 80% eram brancos, 15% asiáticos e 0,2% eram negros. O número mediano de linhas prévias de terapia sistêmica foi de 1 (faixa de 1 a 10), com 55% recebendo 1 linha anterior, 25% recebendo 2 linhas anteriores e 20% recebendo 3 ou mais linhas anteriores. No total, 32% tiveram POD24 e 43% tinham doença refratária à terapia prévia dirigida ao CD20.

A principal medida de desfecho de eficácia foi a sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada por investigadores utilizando os critérios de Lugano. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 2 e na Figura 1. A duração mediana do acompanhamento de SLP foi de 14,1 meses.

Tabela 2: Resultados de eficácia em pacientes com linfoma folicular recidivante ou refratário do estudo inMIND

Resultado do investigador	MINJUVI® em Combinação com rituximabe e lenalidomida (N = 273)	Placebo em Combinação com rituximabe e lenalidomida (N = 275)
Sobrevida livre de progressão^{a,b}		
Pacientes com evento, n (%)	75 (27,5)	131 (47,6)
Progressão da doença	67 (24,5)	124 (45,1)
Morte	8 (2,9)	7 (2,5)
Mediana SLP (meses) (95% CI) ^c	22,4 (19,2; NA)	13,9 (11,5; 16,4)
Taxa de risco ^d (95% IC)	0,43 (0,32; 0,58)	
Valor de p	< 0,0001	
Taxa de resposta geral^f, n (%) (95% IC)	228 (84) (79;88)	199 (72) (67;78)

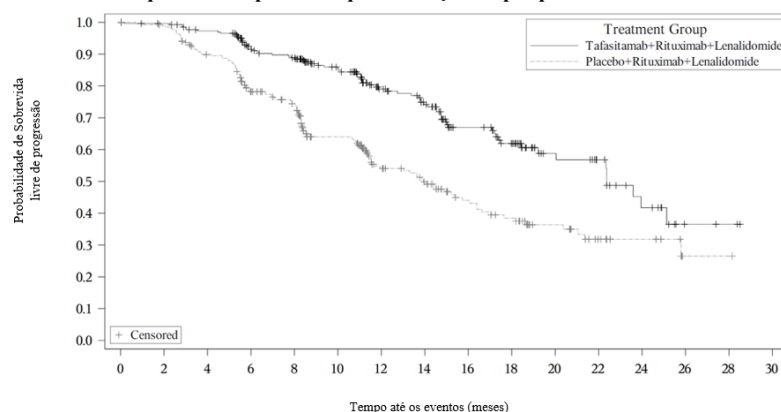
IC = intervalo de confiança; NA = Não avaliado

^a Estimativa de Kaplan-Meier

^b Razão de risco baseada em um modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

^c Resposta completa mais resposta parcial

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para SLP por avaliação do pesquisador no inMIND



Número de pacientes em risco															
Tafasitamab + Rituximabe + Lenalidomida	273	261	250	212	200	164	119	103	71	57	30	22	12	3	2 0
Placebo + Rituximabe + Lenalidomida	275	265	235	192	173	126	82	70	48	40	26	16	10	2	2 0

No momento da análise de SLP, a mediana de sobrevida geral não havia sido alcançada em nenhum dos grupos, com um total de 38 mortes: 15 mortes (5,5%) no grupo de MINJUVI® e 23 mortes (8,4%) no grupo placebo.

Falta de eficácia em Linfoma de Zona Marginal Recidivante ou Refratário

A falta de eficácia em pacientes com linfoma de zona marginal (LZM) recidivante ou refratário foi observada no estudo InMind, um estudo clínico prospectivo e randomizado no qual uma coorte de 106 pacientes com LZM recidivante ou refratário foi randomizada em uma proporção de 1:1 para receber MINJUVI® ou placebo em combinação com lenalidomida e rituximabe. Não houve evidência de melhora na sobrevida livre de progressão avaliada pelo investigador no braço de MINJUVI®.

No momento da análise da SLP, a sobrevida total mediana não havia sido atingida em nenhum dos braços, com um total de 8 óbitos: 7 óbitos (13,2%) no braço MINJUVI® e 1 óbito (1,9%) no braço placebo. MINJUVI® não é indicado e não recomendado para o tratamento de pacientes com LZM recidivante ou refratário não contemplado em estudos clínicos controlados.

Referências bibliográficas

- Cordoba R, Prawitz T, Westley T, et al. Tafasitamab Plus Lenalidomide Versus 3 Rituximab-Based Treatments for Non-Transplant Eligible Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Adv Ther.* 2022;39(6):2668-2687.
- Duell J, Maddocks KJ, Gonzalez Barca E, et al. Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica.* 2021;106(9):2417-2426.
- Duell J, Obr A, Augustin M, et al. CD19 expression is maintained in DLBCL patients after treatment with tafasitamab plus lenalidomide in the L-MIND study. *Leuk Lymphoma.* 2022;63(2):468-472.
- Nowakowski GS, Yoon DH, Peters A, et al. Improved Efficacy of Tafasitamab plus Lenalidomide versus Systemic Therapies for Relapsed/Refractory DLBCL: RE-MIND2, an Observational Retrospective Matched Cohort Study. *Clin Cancer Res.* 2022 Jun 8;OF1-OF15.

- Salles G, Duell J, Gonzalez Barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(7):978-988.
- Zinzani PL, Rodgers T, Marino D, et al. RE-MIND: Comparing tafasitamab + lenalidomide (L-MIND) with a real-world lenalidomide monotherapy cohort in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2021;27(22):6124-6134.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

Tafasitamabe é um anticorpo monoclonal com Fc aprimorado cujo alvo é o antígeno CD19 expresso na superfície de linfócitos pré-B e B maduros. Ao ligar-se ao CD19, o tafasitamabe 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 na acentuação da citotoxicidade celular dependente de anticorpos da fagocitose celular dependente de anticorpos.

Em um estudo pré-clínico, a combinação de tafasitamabe e rituximabe melhorou a eficácia em comparação aos tratamentos com agente único em modelos de linfoma agressivo de células B in vitro e in vivo.

Efeitos farmacodinâmicos

Linfoma difuso de grandes células B

Em pacientes com LDGCB recidivante ou refratário, o tafasitamabe levou à redução das contagens de células B no sangue periférico. A redução relativa à contagem de células B basal atingiu 97% após oito dias de tratamento no estudo L-MIND. A redução máxima de células B 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.

Linfoma folicular

As células B circulantes diminuíram para níveis indetectáveis (< 1 célula/microlitro) no dia 15 do Ciclo 1 após a administração da dose recomendada de MINJUVI® em pacientes com linfoma folicular que tinham células B detectáveis no início do tratamento e a depleção foi mantida enquanto os pacientes permaneceram em tratamento.

Farmacocinética

Os parâmetros farmacocinéticos (PK) são apresentados como média geométrica (CV%) a menos que especificado de outra forma. A concentração máxima de tafasitamabe é alcançada no final da dose semanal (ou seja, no final do Ciclo 3). As exposições farmacocinéticas são resumidas para a dose recomendada de MINJUVI® na Tabela 3.

Tabela 3: Parâmetros de exposição do tafasitamabe em Pacientes com DLBCL recidivante ou refratário e linfoma folicular recidivante ou refratário seguindo a dose recomendada.

	C _{avg} (mcg/mL) ^a	C _{max} (mcg/mL) ^a	C _{trough} (mcg/mL) ^a
Final da dose semanal (final do ciclo 3) (N = 367)	315 (30,3%)	489 (22,8%)	226 (38,5%)
Estado estacionário ^b com dose a cada duas semanas (N = 285)	185 (32,5%)	375 (20,8%)	112 (44,8%)

^a Os valores correspondem à média geométrica CV%.

^b Os valores de estado estacionário são aproximados no ciclo 6.

Distribuição

O volume total de distribuição de tafasitamabe no estado estacionário foi de 7,11 L (29,7%).

Biotransformação

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

Eliminação

A depuração de tafasitamabe foi de 0,44 L/dia (29,2%) e a meia vida de eliminação terminal foi de 13,4 dias (31,7%). Após observações a longo prazo, descobriu-se que a depuração do tafasitamabe 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 láctica e níveis de albumina sérica não tiveram qualquer efeito relevante na farmacocinética do tafasitamabe. Desconhece-se a influência da raça e etnia na farmacocinética do tafasitamabe.

Disfunção renal

O efeito no comprometimento renal não foi formalmente testado em ensaios clínicos dedicados; no entanto, não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do tafasitamabe para disfunção renal leve a moderada (depuração da creatinina $[CrCL] \geq 15$ e < 90 mL/min estimada pela equação de Cockcroft-Gault). O efeito do comprometimento renal grave na doença renal terminal ($CrCL < 30$ mL/min) é desconhecido.

Disfunção hepática

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

Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para os seres humanos.

Repetir estudos de toxicologia de dose

Tafasitamabe mostrou ser altamente específico para o antígeno CD19 em células B. Estudos de toxicidade após administração intravenosa em macacos *cynomolgus* não mostraram outro efeito além da depleção farmacológica esperada de células B no sangue periférico e nos tecidos linfóides. Essas alterações reverteram após a interrupção do tratamento.

Mutagenicidade/carcinogenicidade

Como o tafasitamabe é um anticorpo monoclonal, não foram realizados estudos de genotoxicidade e carcinogenicidade, uma vez que tais testes não são relevantes para esta molécula na indicação proposta.

Toxicidade reprodutiva

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, bem como estudos específicos para avaliar os efeitos na fertilidade com tafasitamabe. No entanto, nenhum efeito adverso nos órgãos reprodutivos em machos e fêmeas e nenhum efeito na duração do ciclo menstrual em fêmeas foram observados no estudo de toxicidade de dose repetida de 13 semanas em macacos *cynomolgus*.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações relacionadas à infusão

Podem ocorrer reações relacionadas à infusão, estas foram notificadas mais frequentemente durante a primeira infusão. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados ao longo da infusão. Os pacientes devem ser aconselhados a contatar o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiverem sinais e sintomas de reações relacionadas à infusão, incluindo febre, calafrios, erupção cutânea ou problemas de respiração no prazo de 24 horas após a infusão. Deve ser administrada uma pré-medicação aos pacientes antes de iniciar a infusão de tafasitamabe. Com base na gravidade da reação relacionada com a infusão, deve ser interrompida ou descontinuada a infusão de tafasitamabe e deve ser instituído manejo médico apropriado.

Mielossupressão

O tratamento com tafasitamabe pode causar mielossupressão grave e/ou severa, incluindo neutropenia, trombocitopenia e anemia. 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 infusão de tafasitamabe deve ser interrompida (ver Tabela 2).

Consultar a bula da lenalidomida para modificações de dose.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

Neutropenia

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

Trombocitopenia

Foi notificada trombocitopenia durante o tratamento com tafasitamabe. Deve ser considerada a interrupção do tratamento com medicamentos

concomitantes que podem aumentar o risco de hemorragia (por exemplo, antiagregantes plaquetários, anticoagulantes). Os pacientes devem ser aconselhados a comunicar imediatamente sinais ou sintomas de hematomas ou hemorragia.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com tafasitamabe até 3 meses após seu término, devido ao dano que ele pode causar ao receptor.

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

Foi notificada leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) durante o tratamento combinado com tafasitamabe. Os pacientes devem ser monitorados quanto aos sintomas ou sinais neurológicos novos ou agravados que possam ser sugestivos de LMP. Os sintomas da LMP são não específicos e podem variar dependendo da região do cérebro afetada. Estes incluem alteração do estado mental, perda de memória, dificuldade na fala, déficits motores (hemiparesia ou monoparesia), ataxia nos membros, ataxia da marcha e sintomas visuais como hemianopia e diplopia. Se houver suspeita de LMP, outras doses de tafasitamabe devem ser imediatamente suspensas. O encaminhamento para um neurologista deve ser considerado. Medidas diagnósticas apropriadas podem incluir ressonância magnética, teste de líquido cefalorraquidiano para DNA viral JC e avaliações neurológicas repetidas. Se a LMP for confirmada, o tafasitamabe deve ser descontinuado permanentemente.

Infecções

Ocorreram infecções graves e fatais, incluindo infecções oportunistas, em pacientes durante o tratamento com tafasitamabe. O tafasitamabe apenas deve ser administrado em pacientes com uma infecção ativa, se a infecção for tratada de forma adequada e estiver bem controlada. Os pacientes com história de infecções recorrentes ou crônicas podem estar em maior risco de infecção e devem ser monitorizados adequadamente. Os pacientes devem ser aconselhados a contatar o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro, se desenvolverem febre ou outros sinais de potencial infecção, tais como calafrios, tosse ou dor ao urinar.

Síndrome de lise tumoral

Os pacientes com elevada carga tumoral e tumores altamente proliferativos podem estar em maior risco de síndrome de lise tumoral. Foi reportada a síndrome de lise tumoral durante o tratamento com tafasitamabe. Devem ser tomadas medidas/profilaxia adequadas em conformidade com as orientações locais antes do tratamento com tafasitamabe. Os pacientes devem ser monitorados atentamente quanto à síndrome de lise tumoral durante o tratamento com tafasitamabe.

Imunizações

Não foi investigada a segurança da imunização com vacinas vivas após a terapia com tafasitamabe e não é recomendada a vacinação com vacinas vivas simultaneamente terapia de tafasitamabe.

Excipiente

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

Este medicamento contém 7,0 mg de sódio/frasco, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

Fertilidade, gravidez e aleitamento

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

Mulheres com potencial para engravidar/Contracepção em mulheres

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

Gravidez

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

Não há dados sobre o uso de tafasitamabe em mulheres grávidas. Contudo, sabe-se que a IgG atravessa a placenta e o tafasitamabe poderá provocar depleção de células B fetais com base nas propriedades farmacológicas. 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 da criança tenha recuperado.

Este medicamento pertence à categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Tafasitamabe 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 tafasitamabe é excretado no leite humano. Contudo, sabe-se que a IgG materna é excretada no leite humano. Não existem dados sobre a utilização de tafasitamabe 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 tafasitamabe e, pelo menos, 3 meses após a última dose.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Fertilidade

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

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de MINJUVI® sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis. No entanto, a fadiga tem sido relatada em pacientes que tomam tafasitamabe e isso deve ser levado em conta ao dirigir ou usar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura entre 2° a 8°C.

Armazenar em geladeira. Não congelar. Manter na embalagem original para proteger da luz.

Prazo de validade

Frasco: 72 meses

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição

Solução reconstituída (antes da diluição)

Foi demonstrada estabilidade química e física de até 30 dias a temperatura de 2° a 8°C ou até 24 horas a temperatura de 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 antes da utilização são da responsabilidade do profissional e não devem ser normalmente superiores a 24 horas a temperatura entre 2°C e 8°C, a menos que a solução reconstituída seja armazenada em condições assépticas e validadas. Não congelar ou agitar.

Solução diluída (para infusão)

Foi demonstrada estabilidade química e física de até 14 dias a temperatura de 2°C a 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 profissional e normalmente não devem ser 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.

MINJUVI® é um pó liofilizado branco a levemente amarelado, uma vez reconstituído é uma solução incolor e levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Descarte medicamentos não utilizados e/ou vencidos.

8. POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

MINJUVI® tem de ser administrado por um profissional de saúde com experiência no tratamento de pacientes com câncer.

Pré-medicação recomendada

Deve ser administrada uma pré-medicação para reduzir o risco de reações relacionadas à infusão 30 minutos a 2 horas antes da infusão de tafasitamabe. Para pacientes que não tenham reações relacionadas à infusão durante as primeiras 3 infusões, a pré-medicação é opcional para as infusões subsequentes.

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

Tratamento de reações relacionadas à infusão

Se ocorrer uma reação relacionada à infusão (Grau 2 e superior), a infusão 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 infusão de MINJUVI® a uma velocidade de infusão reduzida (ver Tabela 2).

Se um paciente teve uma reação relacionada à infusão de Grau 1 a 3, deve ser administrada pré-medicação antes das infusões subsequentes de tafasitamabe.

Posologia para o tratamento de linfoma difuso de grandes células B

A dose recomendada de **MINJUVI**[®] é de 12 mg por kg de peso corporal administrada como uma infusão intravenosa em combinação com a lenalidomida de acordo com o seguinte esquema:

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

*Cada ciclo tem 28 dias.

Além disso, os pacientes 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 dose subsequente podem ser ajustadas de acordo com a bula da lenalidomida.

A associação de **MINJUVI**[®] mais lenalidomida é administrada por até doze ciclos.

O tratamento com lenalidomida deve ser interrompido após um máximo de doze ciclos de associação terapia. Os pacientes devem continuar a receber infusões de **MINJUVI**[®] como agente único nos dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias, até progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

Posologia para o tratamento de linfoma folicular:

A dose recomendada de **MINJUVI**[®] é de 12 mg por kg de peso corporal administrada por infusão intravenosa de acordo com o seguinte cronograma:

- Ciclo 1 a 3: infusão nos dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo*.
- Ciclos 4 a 12: infusão nos dias 1 e 15 de cada ciclo*.

*Cada ciclo tem 28 dias.

A dose inicial recomendada de rituximabe é de 375 mg/m² administrada por infusão intravenosa de acordo com o seguinte cronograma:

- Ciclo 1: nos dias 1, 8, 15 e 22 do ciclo*.
- Ciclos 2 a 5: no dia 1 de cada ciclo*.

*Cada ciclo tem 28 dias.

Por favor, consulte a bula de rituximabe para informações sobre seu método de administração e medicamentos de pré-medicação e profiláticos.

Além disso, os pacientes devem auto-administrar cápsulas de lenalidomida na dose inicial recomendada de 20 mg diariamente do dia 1 ao 21 de cada ciclo de 28 dias.

A dose inicial e a dose subsequente poderão ser ajustadas de acordo com a bula de lenalidomida.

MINJUVI[®] em combinação com lenalidomida e rituximabe é administrado por até doze ciclos para **MINJUVI**[®] e lenalidomida, e cinco ciclos para rituximabe. O tratamento com rituximabe deve ser interrompido após cinco ciclos de terapia combinada. Os pacientes devem continuar recebendo infusões de **MINJUVI**[®] em combinação com lenalidomida oral até o ciclo doze. O tratamento com tafasitamabe mais lenalidomida deve ser interrompido após um máximo de doze ciclos.

Modificações da dose

A Tabela 4 fornece modificações de dose no caso de reações adversas. Para modificações de dose relativamente à lenalidomida, consulte também a bula da lenalidomida.

Tabela 4: Modificações da dose no caso de reações adversas

Reações adversas	Gravidade	Modificação de dose
Reações relacionadas à infusão	Grau 2 (moderada)	• Interromper imediatamente a infusão de MINJUVI[®] e gerir sinais e sintomas. • Depois da resolução ou redução dos sinais e sintomas para Grau 1, retomar a infusão de MINJUVI[®] a não mais do que 50% da taxa a que ocorreu a reação. Se o paciente não tiver mais reações no prazo de 1 hora e os sinais vitais forem estáveis, a taxa de infusão pode ser aumentada a cada 30 minutos conforme tolerância, até à taxa a que ocorreu a reação.
	Grau 3 (grave)	• Interromper imediatamente a infusão de MINJUVI[®] e gerir sinais e sintomas. • Depois da resolução ou redução dos sinais e sintomas para Grau 1, retomar a infusão de MINJUVI[®] a não mais do que 25% da taxa a que ocorreu a reação. Se o paciente não tiver mais reações no prazo de 1 hora e os sinais vitais forem estáveis, a taxa de infusão pode ser aumentada a cada 30 minutos conforme tolerância até um máximo de 50% da taxa a que ocorreu a reação. • Se após repetição de tratamento a reação voltar a ocorrer, parar imediatamente a infusão.

	Grau 4 (potencialmente fatal)	Parar imediatamente a infusão e descontinuar permanentemente MINJUVI®.
Mielossupressão	Contagem de plaquetas inferior a 50.000/ μ L	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 a bula 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	- 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 a bula 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 pacientes idosos (≥ 65 anos).

Disfunção renal

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com disfunção renal leve a moderada. Não existem dados para se efetuarem recomendações de dose em pacientes com renal grave.

Disfunção Hepática

Não é necessário qualquer ajuste da dose para pacientes com comprometimento hepático leve. Não existem dados para se efetuarem recomendações de dose em pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave.

Modo de administração

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

- Para a primeira infusão do ciclo 1, a taxa de infusão 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 infusão dentro de um período de 2,5 horas.
- Todas as infusões 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 4.
- MINJUVI®** não pode ser coadministrado com outros medicamentos através da mesma linha de infusão.
- MINJUVI®** não pode ser administrado por injeção intravenosa rápida ou bolus.

Precauções especiais de eliminação e manuseio

MINJUVI® é fornecido em frascos para injetáveis estéreis, de utilização única, isento de conservantes. **MINJUVI®** deve ser reconstituído e diluído antes da infusão intravenosa.

Utilize uma técnica asséptica adequada para reconstituição e diluição.

Instruções de reconstituição

- Determine a dose de tafasitamabe com base no peso do paciente através da multiplicação de 12 mg pelo peso do paciente (kg). Em seguida, calcule o número de frascos de tafasitamabe necessários (cada frasco contém 200 mg de tafasitamabe).
- Utilizando uma seringa estéril, adicione com cuidado 5,0 mL de água para injetáveis estéril a cada frasco de **MINJUVI®**. Direcione o jato para as paredes de cada frasco e não diretamente para o pó liofilizado.
- Gire suavemente o(s) frasco(s) reconstituído(s) para ajudar na dissolução do pó liofilizado. Não agitar ou girar 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).

Instruções de diluição

- Deve ser utilizado uma bolsa de infusão 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 tafasitamabe reconstituída. Retire um volume igual a este da bolsa de infusão e elimine o volume retirado.
- Retire o volume total calculado (mL) da solução reconstituída de tafasitamabe do(s) frasco(s) e adicione lentamente à bolsa de infusão com cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%). Elimine qualquer porção não utilizada de tafasitamabe restante no frasco. A concentração final da solução diluída deve estar entre 2 mg/mL e 8 mg/mL de tafasitamabe.
- Misture suavemente a bolsa intravenosa invertendo-a lentamente. Não agitar.

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

Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados no item Precauções especiais de eliminação e manuseio. Não foram observadas incompatibilidades com os materiais de infusão padrão.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

LDGCB recidivante ou refratário

As reações adversas mais frequentes são:

- infecções (73%),
- neutropenia (51%),
- astenia (40%),
- anemia (36%),
- diarreia (36%),
- trombocitopenia (31%),
- tosse (26%),
- edema periférico (24%),
- febre (24%),
- diminuição do apetite (22%).

As reações adversas graves mais frequentes foram: infecção (26%) incluindo pneumonia (7%), e neutropenia febril (6%). Ocorreu descontinuação permanente de tafasitamabe devido a reações adversas em 15% dos pacientes.

As reações adversas mais frequentes que levaram a descontinuação permanente de tafasitamabe foram:

- infecções e infestações (5%)
- doenças do sistema nervoso (2,5%)
- 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 tafasitamabe foram doenças do sangue e do sistema linfático (41%).

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas reportadas em ensaios clínicos são apresentadas segundo as classes de sistemas de órgãos da base de dados MedDRA e por frequência. As frequências das reações adversas de ensaios clínicos são baseadas em frequências de eventos adversos por todas as causas, onde uma proporção dos eventos para uma reação adversa pode ter outras causas além do medicamento, tais como a doença, outros medicamentos ou causas não relacionadas.

As frequências são definidas como:

Muito comum	($\geq 1/10$)
Comum	($\geq 1/100$, $<1/10$)
Incomum	($\geq 1/1.000$, $<1/100$)
Rara	($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$)
Muito rara	($< 1/10.000$)
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 5: Reações adversas em pacientes com LDGCB recidivante ou refratário que receberam tafasitamabe no estudo clínico MOR208C203 (L-MIND)

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Infecções e infestações	Muito comum	Infecções bacterianas, virais e fúngicas [†] , incluindo infecções oportunistas com resultados fatais (por exemplo, aspergilose broncopulmonar, bronquite, pneumonia e infecção do trato urinário)
	Comum	Sépsis (incluindo sépsis neutropênica)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. cistos e pólipos)	Comum	Carcinoma basocelular
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Muito comum	Neutropenia febril [†] , neutropenia [†] , trombocitopenia [†] , anemia, leucopenia [†]
	Comum	Linfopenia
Distúrbios do sistema imune	Comum	Hipogamaglobulinemia
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Muito comum	Hipocaliemia, apetite diminuído
	Comum	Hipocalcemia, hipomagnesiemia
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Cefaleia, parestesia, disgeusia
Distúrbios respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito comum	Dispneia, tosse
	Comum	Exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica, congestão nasal
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Diarreia, obstipação, vômitos, náuseas, dor abdominal
Distúrbios hepatobiliares	Comum	Hiperbilirrubinemia, aumento das transaminases (inclui ALT e/ou AST aumentada), gamaglutamiltransferase aumentada
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito comum	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)
	Comum	Prurido, alopecia, eritema, hiperidrose
Distúrbios musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito comum	Dor nas costas, espasmos musculares
	Comum	Artralgia, dor nas extremidades, dor musculoesquelética
Distúrbios renais e urinários	Comum	Aumento da creatinina no sangue
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Muito comum	Astenia ⁺⁺ , edema periférico, pirexia
	Comum	Inflamação das mucosas
Exames complementares de diagnóstico	Comum	Peso diminuído, aumento da proteína C-reativa
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Comum	Reações relacionadas à infusão

[†] São disponibilizadas mais informações sobre esta reação adversa no texto a seguir.

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

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

Mielossupressão

O tratamento com tafasitamabe pode causar mielossupressão grave ou severa, incluindo neutropenia, trombocitopenia e anemia (ver seções 5 e 8).

No estudo L-MIND, ocorreu mielossupressão (ou seja, neutropenia, neutropenia febril, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia ou anemia) em 65,4% dos pacientes tratados com tafasitamabe. A mielossupressão levou à interrupção do tafasitamabe em 41% dos casos e a descontinuação do tafasitamabe em 1,2% dos casos.

Neutropenia/neutropenia febril

No estudo L-MIND, 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 de 1 – 222 dias); a mediana do tempo até início da primeira ocorrência de neutropenia foi de 49 dias (intervalo de 1 – 994 dias).

Trombocitopenia

No estudo L-MIND, 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 neutropenia foi de 11 dias (intervalo de 1 – 470 dias); a mediana do tempo até início da primeira ocorrência de trombocitopenia foi de 71 dias (intervalo de 1 – 358 dias).

Anemia

No estudo L-MIND, 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 de 1 – 535 dias); a mediana do tempo até início da primeira ocorrência de anemia foi de 49 dias (intervalo de 1 – 1.129 dias).

Quando pacientes no estudo L-MIND mudaram de tafasitamabe e lenalidomida na fase de associação terapia para tafasitamabe 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 tafasitamabe (ver seções 5 e 8).

Infecções

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

O tempo mediano até o início da infecção de Grau 3 ou 4 foi 62,5 dias (4 – 1,014 dias). A mediana da duração de qualquer infecção foi de 11 dias (1 – 392 dias). A infecção levou à interrupção da dose de tafasitamabe em 27% e à descontinuação de tafasitamabe em 4,9%.

Reações relacionadas à infusão

No estudo L-MIND, ocorreram reações relacionadas à infusão em 6% dos pacientes. Todas as reações relacionadas à infusão foram de Grau 1 e resolveram-se no dia da ocorrência. Oitenta por cento (80%) destas reações ocorreram durante o ciclo 1 ou 2.

Imunogenicidade

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

Populações especiais

Idosos

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

Linfoma folicular recidivante ou refratário

A segurança de **MINJUVI**® em pacientes com linfoma folicular recidivante ou refratário foi avaliada no estudo inMIND. Os pacientes receberam **MINJUVI**® 12 mg/kg (N = 274) ou placebo (N = 272) por via intravenosa por um máximo de 12 ciclos em combinação com lenalidomida 20 mg (dias 1-21 dos ciclos 1 a 12) e rituximabe 375 mg / m² (ciclos 1 a 5). **MINJUVI**® foi administrado da seguinte forma:

- Ciclo 1 a 3: Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de 28 dias;
- Ciclos 4 a 12: Dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias.

No braço de **MINJUVI**®, 54% dos pacientes completaram todos os 12 ciclos. A idade média nesse braço foi de 64 anos (variação: 36-88); 20% tinham 75 anos ou mais; 55% eram do sexo masculino; 80% eram brancos, 15% asiáticos e 0,4% negros.

No braço de **MINJUVI**®, ocorreram reações adversas graves em 33% dos pacientes, incluindo infecções graves em 24% dos pacientes (incluindo pneumonia e infecção por COVID-19). Outras reações adversas graves em ≥ 2% dos pacientes incluíram insuficiência renal (3,3%), segundas malignidades primárias (2,9%) e neutropenia febril (2,6%). Reações adversas fatais ocorreram em 1,5% dos pacientes, incluindo COVID-19, sepse e adenocarcinoma.

As reações adversas levaram à descontinuação permanente do **MINJUVI**® em 11% dos pacientes e interrupções da dose em 74%. As reações adversas mais frequentes que levam a interrupções posológicas de **MINJUVI**® foram neutropenia (37% de todos os pacientes), COVID-19 (22%), pneumonia (11%) e reação relacionada à infusão (8%).

As reações adversas mais comuns (≥ 20%) em pacientes tratados com **MINJUVI**®, excluindo anormalidades laboratoriais, foram infecções do trato respiratório (incluindo infecção por COVID-19 e pneumonia), diarreia, erupção cutânea, fadiga, constipação, dor musculoesquelética e tosse. As anormalidades laboratoriais de grau 3 ou 4 mais comuns (≥ 20%) foram neutrófilos diminuídos e linfócitos diminuídos.

A Tabela 6 resume as reações adversas no estudo inMIND. As reações adversas que ocorreram com pelo menos 5% mais frequência no braço de **MINJUVI**® incluíram infecção por COVID-19, pneumonia, diarreia, prurido, fadiga, dor musculoesquelética e mucosite.

Tabela 6: Reações adversas (≥ 10%) em pacientes com linfoma folicular recidivante ou refratário que receberam MINJUVI® no estudo inMIND

Reação adversa ^a	MINJUVI® em combinação com lenalidomida e rituximabe (N = 274)		Placebo em combinação com lenalidomida e rituximabe (N = 272)	
	Todos os graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)	Todos os graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Infecções				
Infecção do trato respiratório	56% [muito comum]	18% [muito comum]	56% [muito comum]	9% [comum]
COVID-19 ^a	34%* [muito comum]	10% [muito comum]	24%* [muito comum]	2,9% [comum]
Pneumonia ^b	18% [muito% comum]	14% [muito comum]	11%# [muito comum]	7% [comum]
Infecção do trato respiratório superior ^c	17% [muito comum]	1,1% [comum]	22% [muito comum]	0,4% [incomum]
Distúrbios gastrointestinais				
Diarreia	38% [muito comum]	0,7% [incomum]	28% [muito comum]	1,8% [comum]
Constipação	29% [muito comum]	0,7% [incomum]	25% [muito comum]	0
Náusea	18% [muito comum]	0,4% [incomum]	14% [muito comum]	0,4% [incomum]
Dor abdominal	13% [muito comum]	0	18% [muito comum]	2,2% [comum]
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo				
Erupção cutânea ^d	37% [muito comum]	3,6% [comum]	33% [muito comum]	1,5% [comum]
Prurido	16% [muito comum]	0,4% [incomum]	10% [muito comum]	0
Distúrbios gerais				
Fadiga ^e	34% [muito comum]	2,9% [comum]	25% [muito comum]	0,7% [incomum]
Pirexia	19% [muito comum]	1,8% [comum]	16% [muito comum]	2,2% [comum]
Mucosite ^f	17% [muito comum]	0,4% [incomum]	11% [muito comum]	0
Edema ^g	11% [muito comum]	0,7% [incomum]	17% [muito comum]	1,1% [comum]
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo				
Dor musculoesquelética ^h	24% [muito comum]	0,4% [incomum]	16% [muito comum]	0,4% [incomum]
Contratura muscular ⁱ	18% [muito comum]	0	19% [muito comum]	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
Tosse	21% [muito comum]	0	19% [muito comum]	0
Complicações procedimentais				
Reação relacionada à infusão ^j	16% [muito comum]	0,7% [incomum]	16% [muito comum]	0,4% [incomum]
Distúrbios do Sistema nervoso				
Neuropatia periférica ^k	12% [muito comum]	0	11% [muito comum]	0,4% [incomum]
Dor de cabeça	10% [muito comum]	0,4% [incomum]	7% [comum]	0
Distúrbios do metabolismo e nutricionais				
Diminuição do apetite	10% [muito comum]	0	9% [comum]	0,7% [incomum]

A tabela inclui uma combinação de termos agrupados e não agrupados. As reações adversas foram classificadas usando NCI CTCAE versão 5.0

* Inclui 2 casos em cada braço com resultado fatal.

Inclui 3 casos com desfecho fatal, incluindo 2 relatados sob infecção por COVID-19.

a Inclui COVID-19, pneumonia por COVID-19 e teste positivo para coronavírus.

b Inclui pneumonia, pneumonia por COVID-19, pneumonia fúngica, *pneumonia por Pneumocystis jirovecii* e outros tipos de pneumonia.

c Inclui infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, sinusite, laringite e termos relacionados.

d Inclui erupção cutânea, urticária, dermatite, erupção medicamentosa e termos relacionados.

e Inclui fadiga e astenia.

f Inclui dor orofaríngea, estomatite, inflamação da mucosa, ulceração da boca, odinofagia, úlcera aftosa, dor esofágica e termos relacionados.

g Inclui edema, edema periférico, edema pulmonar, edema generalizado e termos relacionados.

h Inclui dor nas costas, dor nas extremidades, mialgia, dor óssea, dor no pescoço, dor na coluna, desconforto nos membros, dor torácica musculoesquelética, desconforto musculoesquelético e dor sacral.

i Inclui espasmos musculares e contrações musculares involuntárias.

j Inclui reação relacionada à infusão e síndrome de liberação de citocinas.

k Inclui neuropatia periférica, parestesia, neuropatia sensorial periférica, neuralgia, disestesia, hiperestesia e neuropatia motora periférica.

No braço de MINJUVI®, as reações adversas clinicamente relevantes em < 10% dos pacientes com linfoma folicular recidivante ou refratário incluíram trombose, neutropenia febril, segunda malignidade primária, seps, doença pulmonar intersticial e síndrome de lise tumoral.

A Tabela 7 resume as anormalidades laboratoriais no inMIND. As anormalidades laboratoriais de grau 4 em > 1% dos pacientes incluíram diminuição de neutrófilos (19%), diminuição de plaquetas (4%) e diminuição de linfócitos (1,8%).

Tabela 7: Anormalidades laboratoriais (> 20%) Piora da linha de base em pacientes com linfoma folicular recidivante ou refratário que receberam MINJUVI® no estudo inMIND

Anormalidade laboratorial	MINJUVI® em combinação com lenalidomida e rituximabe ^a		Placebo em combinação com lenalidomida e rituximabe ^a	
	Todos os graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)	Todos os graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Hematologia				
Neutrófilos reduzidos	75% [muito comum]	48% [muito comum]	71% [muito comum]	44% [muito comum]
Hemoglobina reduzida	60% [muito comum]	9% [comum]	54% [muito comum]	7% [muito comum]
Linfócitos reduzidos	57% [muito comum]	22% [muito comum]	51% [muito comum]	19% [muito comum]
Plaquetas reduzidas	40% [muito comum]	8% [comum]	43% [muito comum]	9% [comum]
Química				
Aminotransferase alanina elevada	47% [muito comum]	1,5% [comum]	42% [muito comum]	1,5% [comum]
Fosfatase alcalina elevada	33% [muito comum]	0	27% [muito comum]	0
Creatinina elevada	29% [muito comum]	1,5% [comum]	30% [muito comum]	0,7% [incomum]
Aminotransferase aspartato elevada	29% [muito comum]	0	31% [muito comum]	0,4% [incomum]
Glicose elevada	28% [muito comum]	0,4% [incomum]	28% [muito comum]	1,1% [comum]
Potássio reduzido	24% [muito comum]	3,3% [comum]	24% [muito comum]	3% [comum]
Sódio reduzido	24% [muito comum]	1,5% [comum]	22% [muito comum]	0,4% [incomum]

^a O denominador usado para calcular a taxa variou de 268 a 274 com base no número de pacientes com um valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento.

Mielossupressão

No estudo inMIND, entre 274 pacientes com linfoma folicular (LF) que receberam MINJUVI® em combinação com lenalidomida e rituximabe, novas ou piores citopenias de Grau 3 ou 4 incluíram redução de neutrófilos em 48% (Grau 4, 19%), redução de linfócitos em 22% (Grau 4, 1,8%), redução de hemoglobina em 9%, e redução de plaquetas em 8% (Grau 4, 4%). Neutropenia febril ocorreu em 4,4%.

Infecções

Entre 274 pacientes com linfoma folicular (LF) que receberam MINJUVI® em combinação com lenalidomida e rituximabe no estudo inMIND, ocorreram infecções de Grau 3 ou superior em 24%, incluindo infecções fatais em 1,1% dos pacientes. As infecções mais frequentes de Grau ≥ 3 foram

infecções do trato respiratório (19%), incluindo pneumonia de Grau 3 ou superior (14%) e infecção por COVID-19 (11%). Infecções oportunistas de qualquer grau ocorreram em 6% dos pacientes, incluindo infecção por herpes simples ou zoster (5%), pneumonia fúngica (1,1%, incluindo pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* em 0,4%) e reativação do citomegalovírus (CMV) (0,4%).

Reações relacionadas à infusão

No estudo inMIND, reações relacionadas à infusão ocorreram em 16% dos 274 pacientes com linfoma folicular (LF) que receberam MINJUVT® em combinação com lenalidomida e rituximabe. Os sinais e sintomas incluíram febre, calafrios, erupção cutânea, rubor, dispneia e hipertensão. Essas reações foram geralmente manejadas com interrupção temporária da infusão e/ou medicação de suporte.

Imunogenicidade

Anticorpos antidrogas (ADAs) foram avaliados em 327 pacientes que receberam MINJUVT® no estudo inMIND. A incidência de ADAs emergentes do tratamento com tafasitamabe foi de 0,9% (3/327) usando um ensaio imunoenzimático de ponte. Não houve efeito clinicamente significativo aparente desses anticorpos na farmacocinética, farmacodinâmica, segurança ou eficácia de MINJUVT® ao longo da duração do tratamento de 322,5 dias. Não foram detectados anticorpos neutralizantes.

Populações especiais

Idosos

Entre os 274 pacientes com FL tratados com tafasitamabe no estudo inMIND, 50% tinham ≥ 65 anos de idade e 20% tinham ≥ 75 anos de idade. Não foram observadas diferenças clinicamente significativas em segurança ou eficácia entre esses pacientes e pacientes mais jovens, mas não se pode descartar maior sensibilidade em alguns indivíduos mais velhos.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que corretamente indicado e utilizado, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos por meio do Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPER DOSAGEM

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

Em caso de envenenamento ligue para 0800 722 6001 se precisar de mais orientações sobre como proceder.



III- DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2576.0039

Importado e Registrado por:

UNITED MEDICAL LTDA

SP – São Paulo

CNPJ: 68.949.239/0001-46

Produzido por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.

Biberach an der Riss – Alemanha

ou

Simtra Deutschland GmbH

Halle / Westfalen - Alemanha

SAC: 0800-770-5180

sac.brasil@knighttx.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 13/07/2026

Knight® é uma marca registrada de Knight Therapeutics Inc



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/02/2024	0145414/24-8	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	06/10/2022	4787217/22-9	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	10/07/2023	Versão inicial	Inclusão inicial de texto de bula	200 MG PO SOL INFUS IV CT FA VD TRANS
01/04/2025	0443608/25-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Ajustes ortográficos Dizeres legais Inclusão frases de alerta IN 200/2022	VP/VPS	200 MG PO SOL INFUS IV CT FA VD TRANS
04/04/2025	0467108/25-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Ajustes ortográficos	VP/VPS	200 MG PO SOL INFUS IV CT FA VD TRANS
09/05/2025	0633246/25-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Ajustes ortográficos	VP/VPS	200 MG PO SOL INFUS IV CT FA VD TRANS
15/07/2025	0921876/25-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/09/2024	1339762/24-1	PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	16/06/2025	5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 7. Cuidados de armazenamento do medicamento.	VP/VPS	200 MG PO SOL INFUS IV CT FA VD TRANS
09/12/2025	1581739/25-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP/VPS	200 MG PO SOL INFUS IV CT FA VD TRANS

28/01/2026	0090734/26-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/06/2025	0831423/25-3	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	26/01/2026	1. Indicações 2. Resultado de eficácia 3. Caracaterísticas farmacológicas 8. Posologia e modo 9. de administração Reações adversas	VP/VPS	200 MG PO SOL INFUS IV CT FA VD TRANS
13/07/2026	Gerado no momento do peticionamento	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/05/2026 Será informada no momento do peticionamento do HMP	0477666/26-4 Será gerado no momento do peticionamento do HMP	11958-Produtos Biológicos – 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado – Moderada 10432 – Produto biológico - Histórico de mudança do produto com inclusão de modificação exclusiva de HMP	15/06/2026	5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar esse medicamento? 7. Cuidados de armazenamento do medicamento DIZERES LEGAIS	VP/VPS	200 MG PO SOL INFUS IV CT FA VD TRANS