

1. NOME DO MEDICAMENTO

DARZALEX 1800 mg solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis de 15 ml de solução injetável contém 1800 mg de daratumumab (120 mg de daratumumab por ml).

O daratumumab é um anticorpo monoclonal humano IgG1κ anti- CD38, produzido em linhagens celulares de mamíferos (*Chinese Hamster Ovary*) usando a tecnologia do ADN recombinante.

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de 15 ml de solução injetável contém 735,1 mg de sorbitol (E420).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

A solução é transparente a opalescente, incolor a amarela, com um pH de 5,6 e osmolalidade de 343 a 395 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Mieloma múltiplo

DARZALEX está indicado:

- em associação com lenalidomida e dexametasona ou com bortezomib, melfalano e prednisona para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, não elegíveis para transplante autólogo de células estaminais.
- em associação com bortezomib, lenalidomida e dexametasona para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo recém-diagnosticado.
- em associação com bortezomib, talidomida e dexametasona para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, elegíveis para transplante autólogo de células estaminais.
- em associação com lenalidomida e dexametasona ou com bortezomib e dexametasona para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo que tenham recebido pelo menos uma terapêutica anterior.
- em associação com pomalidomida e dexametasona para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo que tenham recebido uma terapêutica anterior contendo um inibidor do proteossoma e lenalidomida e foram refratários à lenalidomida ou que receberam pelo menos duas terapêuticas anteriores que incluíram lenalidomida e um inibidor do proteossoma e demonstraram progressão da doença durante ou após a última terapêutica (ver secção 5.1).
- em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recaída e refratário, cuja terapêutica anterior tenha incluído um inibidor do proteossoma e um imunomodulador e que tenham demonstrado progressão da doença à terapêutica anterior.

Amiloidose de cadeia leve (AL)

DARZALEX está indicado em associação com ciclofosfamida, bortezomib e dexametasona para o tratamento de doentes adultos com amiloidose de cadeia leve (AL) sistémica recém-diagnosticada.

4.2 Posologia e modo de administração

A formulação subcutânea de DARZALEX não se destina a administração intravenosa e deve ser administrada exclusivamente por injeção subcutânea, utilizando as doses especificadas.

DARZALEX deve ser administrado por um profissional de saúde e a primeira dose deve ser administrada em ambiente onde esteja disponível equipamento de ressuscitação de emergência.

É importante verificar os rótulos dos frascos para injetáveis para garantir que a formulação (formulação intravenosa ou subcutânea) e a dose apropriadas estão a ser administradas ao doente como prescrito.

Para doentes que estejam a receber a formulação intravenosa de daratumumab, DARZALEX solução para injeção subcutânea pode ser utilizado como alternativa à formulação intravenosa de daratumumab a partir da dose planeada seguinte.

Devem ser administrados medicamentos pré e pós-injeção para reduzir o risco de reações relacionadas com a perfusão (RRP) de daratumumab. Ver abaixo “Medicamentos concomitantes recomendados” e secção 4.4.

Posologia

Mieloma múltiplo

O esquema posológico em associação com lenalidomida e dexametasona ou pomalidomida e dexametasona (esquema posológico de ciclos de 4 semanas) e em monoterapia

A dose recomendada é de 1800 mg de DARZALEX solução para injeção subcutânea administrados durante aproximadamente 3-5 minutos de acordo com o seguinte esquema posológico na tabela 1.

Tabela 1: Esquema posológico de DARZALEX em associação com lenalidomida e dexametasona (Rd), pomalidomida e dexametasona (Pd) (esquema posológico de ciclos de 4 semanas) e em monoterapia

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 8	semanalmente (total de 8 doses)
Semanas 9 a 24 ^a	intervalos de duas semanas (total de 8 doses)
A partir da semana 25 até progressão de doença ^b	intervalos de quatro semanas

^a A primeira dose do esquema posológico com intervalos de 2 semanas é administrada na semana 9.

^b A primeira dose do esquema posológico com intervalos de 4 semanas é administrada na semana 25.

Devem ser administrados 40 mg/semana de dexametasona (ou uma dose reduzida de 20 mg/semana para doentes > 75 anos de idade).

Para informações sobre a dose e o esquema posológico dos medicamentos administrados com DARZALEX solução para injeção subcutânea, ver secção 5.1 e o Resumo das Características do Medicamento correspondente.

Esquema posológico em associação com bortezomib, melfalano e prednisona (esquema posológico de ciclos de 6 semanas)

A dose recomendada é de 1800 mg de DARZALEX solução para injeção subcutânea administrados durante aproximadamente 3-5 minutos de acordo com o seguinte esquema posológico na tabela 2.

Tabela 2: Esquema posológico de DARZALEX em associação com bortezomib, melfalano e prednisona ([VMP]; esquema posológico de ciclos de 6 semanas)

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 6	semanalmente (total de 6 doses)
Semanas 7 a 54 ^a	intervalos de três semanas (total de 16 doses)
A partir da semana 55 até progressão da doença ^b	intervalos de quatro semanas

^a A primeira dose do esquema posológico com intervalos de 3 semanas é administrada na semana 7.

^b A primeira dose do esquema posológico com intervalos de 4 semanas é administrada na semana 55.

O bortezomib é administrado duas vezes por semana nas semanas 1, 2, 4 e 5 no primeiro ciclo de 6 semanas, e seguidamente **uma** vez por semana nas semanas 1, 2, 4 e 5 por mais oito ciclos de 6 semanas. Para informações sobre a dose de VMP e esquema posológico aquando da administração de DARZALEX solução para injeção subcutânea, ver secção 5.1.

Esquema posológico em associação com bortezomib, talidomida e dexametasona (esquema posológico de ciclos de 4 semanas) para o tratamento de doentes recém-diagnosticados, elegíveis para transplante autólogo de células estaminais (TACE)

A dose recomendada é de 1800 mg de DARZALEX solução para injeção subcutânea administrados durante aproximadamente 3-5 minutos de acordo com o seguinte esquema posológico na tabela 3.

Tabela 3: Esquema posológico de DARZALEX em associação com bortezomib, talidomida e dexametasona ([VTd]; esquema posológico de ciclos de 4 semanas)

Fase de tratamento	Semanas	Esquema
Indução	Semanas 1 a 8	semanalmente (total de 8 doses)
	Semanas 9 a 16 ^a	intervalos de duas semanas (total de 4 doses)
Pausa para quimioterapia em alta dose e TACE		
Consolidação	Semanas 1 a 8 ^b	intervalos de duas semanas (total de 4 doses)

^a A primeira dose do esquema posológico com intervalos de 2 semanas é administrada na semana 9.

^b A primeira dose do esquema posológico com intervalos de 2 semanas é administrada na semana 1 aquando do reinício do tratamento após TACE.

Devem ser administrados 40 mg de dexametasona nos dias 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23 nos ciclos 1 e 2, e 40 mg nos dias 1-2 e 20 mg nos dias de dose subsequentes (dias 8, 9, 15, 16) nos ciclos 3-4. Devem ser administrados 20 mg de dexametasona nos dias 1, 2, 8, 9, 15, 16 nos ciclos 5 e 6.

Para informações sobre a dose e o esquema posológico dos medicamentos administrados com DARZALEX solução para injeção subcutânea, ver secção 5.1 e o Resumo das Características do Medicamento correspondente.

Esquema posológico em associação com bortezomib, lenalidomida e dexametasona (esquema posológico de ciclos de 4 semanas) para o tratamento de doentes recém-diagnosticados, elegíveis para transplante autólogo de células estaminais (TACE)

A dose recomendada é de 1800 mg de DARZALEX solução para injeção subcutânea administrados durante aproximadamente 3-5 minutos de acordo com o seguinte esquema posológico na tabela 4.

Tabela 4: Esquema posológico de DARZALEX em associação com bortezomib, lenalidomida e dexametasona ([VRd]; esquema posológico de ciclos de 4 semanas)

Fase de tratamento	Semanas	Esquema
Indução	Semanas 1 a 8	semanalmente (total de 8 doses)
	Semanas 9 a 16 ^a	intervalos de duas semanas (total de 4 doses)
Pausa para quimioterapia em alta dose e TACE		
Consolidação	Semanas 17 a 24 ^b	intervalos de duas semanas (total de 4 doses)
Manutenção	A partir da semana 25 até progressão de doença ^c	intervalos de quatro semanas

^a A primeira dose do esquema posológico com intervalos de 2 semanas é administrada na semana 9.

^b A semana 17 corresponde ao reinício do tratamento após recuperação do TACE.

^c DARZALEX pode ser descontinuado nos doentes que tenham alcançado negatividade de MRD sustentada durante 12 meses e que tenham sido tratados em manutenção durante, pelo menos, 24 meses.

Devem ser administrados 40 mg de dexametasona nos dias 1-4 e dias 9-12 de cada ciclo de 28 dias durante a indução e a consolidação (ciclos 1-6).

Para informações sobre a dose e o esquema posológico dos medicamentos administrados com DARZALEX solução para injeção subcutânea, ver secção 5.1 e o Resumo das Características do Medicamento correspondente.

Esquema posológico em associação com bortezomib, lenalidomida e dexametasona (esquema posológico de ciclos de 3 semanas) para o tratamento de doentes recém-diagnosticados, não elegíveis para TACE

A dose recomendada é de 1800 mg de DARZALEX solução para injeção subcutânea administrada durante aproximadamente 3-5 minutos de acordo com o seguinte esquema posológico na tabela 5.

Tabela 5: Esquema posológico de DARZALEX em associação com bortezomib, lenalidomida e dexametasona ([VRd]; esquema posológico de ciclos de 3 semanas)

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 6	semanalmente (total de 6 doses)
Semanas 7 a 24 ^a	intervalos de três semanas (total de 6 doses)
A partir da semana 25 até progressão de doença ^b	intervalos de quatro semanas

^a A primeira dose do esquema posológico com intervalos de 3 semanas é administrada na semana 7.

^b A primeira dose do esquema posológico com intervalos de 4 semanas é administrada na semana 25.

Devem ser administrados 20 mg de dexametasona nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 de cada ciclo de 21 dias nos ciclos 1-8. Para doentes > 75 anos de idade ou com peso insuficiente (IMC < 18,5), podem ser administrados 20 mg de dexametasona nos dias 1, 4, 8 e 11.

Para informações sobre a dose e o esquema posológico dos medicamentos administrados com DARZALEX solução para injeção subcutânea, ver secção 5.1 e o Resumo das Características do Medicamento correspondente.

Esquema posológico para a associação com bortezomib e dexametasona (esquema de ciclos de 3 semanas)

A dose recomendada é de 1800 mg de DARZALEX solução para injeção subcutânea administrados durante aproximadamente 3-5 minutos de acordo com o seguinte esquema posológico na tabela 6.

Tabela 6: Esquema posológico de DARZALEX em associação com bortezomib e dexametasona (Vd) (esquema posológico de ciclos de 3 semanas)

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 9	semanalmente (total de 9 doses)
Semanas 10 a 24 ^a	intervalos de três semanas (total de 5 doses)
A partir da semana 25 até progressão de doença ^b	intervalos de quatro semanas

^a A primeira dose do esquema posológico com intervalos de 3 semanas é administrada na semana 10.

^b A primeira dose do esquema posológico com intervalos de 4 semanas é administrada na semana 25.

Devem ser administrados 20 mg de dexametasona nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 nos primeiros 8 ciclos de tratamento com bortezomib ou uma dose reduzida de 20 mg/semana para doentes > 75 anos de idade, peso insuficiente (IMC < 18,5), diabetes *mellitus* mal controlada ou intolerância prévia ao tratamento com esteroides.

Para informações sobre a dose e o esquema posológico dos medicamentos administrados com DARZALEX solução para injeção subcutânea, ver secção 5.1 e o Resumo das Características do Medicamento correspondente.

Amiloidose AL

Esquema posológico para a associação com bortezomib, ciclofosfamida e dexametasona (esquema posológico de ciclos de 4 semanas)

A dose recomendada é de 1800 mg de DARZALEX solução para injeção subcutânea administrada durante aproximadamente 3-5 minutos de acordo com o seguinte esquema posológico na tabela 7.

Tabela 7: Esquema posológico de DARZALEX para a amiloidose AL em associação com bortezomib, ciclofosfamida e dexametasona ([VCD]; esquema posológico de ciclos de 4 semanas)^a

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 8	semanalmente (total de 8 doses)
Semanas 9 a 24 ^b	intervalos de duas semanas (total de 8 doses)
A partir da semana 25 até progressão de doença ^c	intervalos de quatro semanas

^a No estudo clínico, DARZALEX foi administrado até à progressão de doença ou num máximo de 24 ciclos (~ 2 anos) desde a primeira dose de tratamento do estudo.

^b A primeira dose do esquema posológico com intervalos de 2 semanas é administrada na semana 9.

^c A primeira dose do esquema posológico com intervalos de 4 semanas é administrada na semana 25.

Para informações sobre a dose e o esquema posológico dos medicamentos administrados com DARZALEX solução para injeção subcutânea, ver secção 5.1 e o Resumo das Características do Medicamento correspondente.

Omissão de dose(s)

Caso seja omitida uma dose planeada de DARZALEX, esta deve ser administrada o mais rápido possível e o esquema posológico deve ser ajustado em conformidade, mantendo-se o intervalo de tratamento.

Alterações de dose

Não são recomendadas reduções de dose de DARZALEX. Poderá ser necessário o atraso na administração da dose para permitir uma recuperação da contagem de células sanguíneas em caso de toxicidade hematológica (ver secção 4.4). Para informações sobre medicamentos administrados em associação com DARZALEX, ver o Resumo das Características do Medicamento correspondente.

Em estudos clínicos, não foi necessário modificar a taxa ou a dose de DARZALEX solução para injeção subcutânea para gerir as RRP.

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos pré-injeção

Devem ser administrados medicamentos pré-injeção (por via oral ou intravenosa) para reduzir o risco de RRP em todos os doentes, 1-3 horas antes de cada administração de DARZALEX solução para injeção subcutânea, de acordo com o seguinte:

- Corticosteroide (de ação prolongada ou intermédia)
 - Monoterapia:
100 mg de metilprednisolona, ou equivalente. Após a segunda injeção, a dose do corticosteroide pode ser reduzida para 60 mg de metilprednisolona.
 - Terapêutica combinada:
20 mg de dexametasona (ou equivalente), administrados antes de cada DARZALEX solução para injeção subcutânea. Quando a dexametasona é o corticosteroide específico do regime de base, a dose de tratamento com dexametasona servirá como medicamento pré-injeção nos dias de administração de DARZALEX (ver secção 5.1).
Não deve ser tomado nenhum corticosteroide específico do regime de base adicional (ex. prednisona) nos dias de administração de DARZALEX quando os doentes tiverem recebido dexametasona (ou equivalente) como medicamento pré-injeção.
- Antipiréticos (650 a 1000 mg de paracetamol).
- Anti-histamínico (25 a 50 mg de difenidramina por via oral ou intravenosa, ou equivalente).

Medicamento pós-injeção

Devem ser administrados medicamentos pós-injeção para reduzir o risco de RRP tardias, de acordo com o seguinte:

- Monoterapia:
Deve administrar-se um corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona ou uma dose equivalente de corticosteroide de ação intermédia ou prolongada, de acordo com as práticas locais) em cada um dos dois dias após todas as injeções (com início no dia a seguir à injeção).
- Terapêutica combinada:
Considerar administrar metilprednisolona em baixa dose por via oral (≤ 20 mg) ou equivalente, no dia após a injeção de DARZALEX. No entanto, se for administrado um corticosteroide específico do regime de base (ex. dexametasona, prednisona) no dia após a injeção de DARZALEX, podem não ser necessários medicamentos pós-injeção (ver secção 5.1).

Se o doente não sofrer nenhuma RRP *major* após as três primeiras injeções, podem ser descontinuados os corticosteroides pós-injeção (excluindo quaisquer corticosteroides do regime de base).

Adicionalmente, em doentes com história de doença pulmonar obstrutiva crónica, deve ser considerada a administração de medicamentos pós-injeção, incluindo broncodilatadores de ação curta e longa, e corticosteroides de inalação. Após as primeiras quatro injeções, se o doente não sofrer nenhuma RRP *major*, estes medicamentos pós-injeção para inalação podem ser descontinuados, de acordo com a decisão do médico.

Profilaxia da reativação do vírus herpes zoster

Deve ser considerada profilaxia antiviral para prevenir a reativação do vírus herpes zoster.

Populações especiais

Compromisso renal

Não foram realizados estudos formais de daratumumab em doentes com compromisso renal. Com base em análises de farmacocinética populacional, não é necessário ajuste de dose nos doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos formais de daratumumab em doentes com compromisso hepático. Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

Idosos

Os ajustes de dose não são considerados necessários (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de DARZALEX em crianças de idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Peso corporal (> 120 kg)

Foi estudado um número limitado de doentes com peso corporal > 120 kg utilizando uma dose fixa (1800 mg) de DARZALEX solução para injeção subcutânea e não foi estabelecida eficácia nestes doentes. Atualmente, não pode ser recomendado qualquer ajuste de dose baseado no peso corporal (ver secções 4.4 e 5.2).

Modo de administração

DARZALEX formulação subcutânea não se destina a administração intravenosa e deve ser administrado exclusivamente por injeção subcutânea, utilizando as doses especificadas. Ver secção 6.6 para precauções especiais a ter antes da administração.

Para evitar obstrução da agulha, encaixe a agulha de injeção hipodérmica ou o *kit* de perfusão subcutânea na seringa imediatamente antes da injeção.

Injete 15 ml de DARZALEX solução para injeção subcutânea no tecido subcutâneo do abdómen aproximadamente 7,5 cm à direita ou à esquerda do umbigo durante aproximadamente 3-5 minutos. Não injete DARZALEX solução para injeção subcutânea noutros locais do corpo, uma vez que não estão disponíveis dados.

Devem alternar-se os locais de injeção para injeções sucessivas.

DARZALEX solução para injeção subcutânea nunca deve ser injetado em áreas onde a pele se encontra vermelha, contundida, sensível, endurecida ou em áreas onde existam cicatrizes.

Interrompa ou reduza a taxa de administração se o doente sentir dor. Caso a dor não seja aliviada pela redução da velocidade da injeção, poderá ser escolhido um segundo local de injeção no lado oposto do abdómen para administrar a dose restante.

Durante o tratamento com DARZALEX solução para injeção subcutânea, não administre outros medicamentos de utilização por via subcutânea no mesmo local que DARZALEX.

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

DARZALEX solução para injeção subcutânea pode provocar RRP's severas e/ou graves, incluindo reações anafiláticas. Em estudos clínicos, aproximadamente 7% (102/1380) dos doentes sofreram uma RRP. A maioria das RRP's ocorreram após a primeira injeção e foram de grau 1-2. As RRP's que ocorreram com injeções subsequentes foram observadas em 1% dos doentes (ver secção 4.8).

A mediana do tempo até ao início das RRP's após injeção de DARZALEX foi de 2,9 horas (intervalo 0,08-83 horas). A maioria das RRP's ocorreu no dia do tratamento. Ocorreram RRP's tardias em 1% dos doentes.

Os sinais e sintomas de RRP's podem incluir sintomas respiratórios, como congestão nasal, tosse, irritação da garganta, rinite alérgica, sibilos bem como pirexia, dor torácica, prurido, arrepios, vômitos, náuseas, hipotensão e visão turva. Ocorreram reações graves, incluindo broncospasmo, hipoxia, dispneia, hipertensão, taquicardia e reações adversas oculares (incluindo efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma agudo de ângulo fechado) (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser pré-medicados com anti-histamínicos, antipiréticos e corticosteroides, bem como monitorizados e aconselhados relativamente a RRP's, especialmente durante e após a primeira e segunda injeções. Se ocorrer uma reação anafilática ou reações que coloquem a vida em risco (grau 4), devem ser imediatamente iniciados cuidados de emergência apropriados. O tratamento com DARZALEX deve ser imediatamente e permanentemente descontinuado (ver secções 4.2 e 4.3).

Para reduzir o risco de RRP's tardias, devem administrar-se corticosteroides orais a todos os doentes após a injeção de DARZALEX (ver secção 4.2). Doentes com histórico de doença pulmonar obstrutiva crónica podem necessitar de medicamentos pós-injeção adicionais para gerir complicações respiratórias. A utilização de medicamentos pós-injeção (ex. broncodilatadores de ação curta e longa e corticosteroides de inalação) deve ser considerada em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica. Se ocorrerem sintomas oculares, interrompa DARZALEX e procure de imediato uma avaliação oftalmológica antes de reiniciar DARZALEX (ver secção 4.2).

Neutropenia/trombocitopenia

DARZALEX pode aumentar a neutropenia e trombocitopenia induzidas pelos outros fármacos do esquema terapêutico em uso (ver secção 4.8).

A contagem completa de células sanguíneas deve ser monitorizada periodicamente durante o tratamento de acordo com as informações de prescrição do fabricante dos outros fármacos do esquema terapêutico em uso. Os doentes com neutropenia devem ser monitorizados para sinais de infeção. Poderá ser necessário atrasar a administração de DARZALEX para permitir uma recuperação da contagem das células sanguíneas. Em doentes com peso corporal mais baixo que estejam a receber a formulação subcutânea de DARZALEX, foram observadas taxas mais altas de neutropenia; no entanto, isto não esteve associado a taxas mais altas de infeções graves.

Não se recomenda a redução da dose de DARZALEX. Considerar cuidados de suporte com transfusões ou fatores de crescimento.

Interferência com o teste da antiglobulina indireto (teste de Coombs indireto)

O daratumumab liga-se ao CD38 encontrado em níveis baixos nos eritrócitos e pode causar um resultado positivo no teste de Coombs indireto. O resultado positivo no teste de Coombs indireto desencadeado pelo daratumumab pode persistir até 6 meses após a última administração de daratumumab. Deve ser reconhecido que a ligação do daratumumab aos eritrócitos pode mascarar a deteção de anticorpos contra antígenos menores, no soro do doente. A determinação do grupo sanguíneo ABO/Rh não é afetada.

Os doentes devem ser tipados e rastreados antes de iniciarem tratamento com daratumumab. A fenotipagem deve ser considerada antes do início de tratamento com daratumumab conforme a prática

local. A genotipagem de glóbulos vermelhos não é influenciada pelo daratumumab e pode ser realizada em qualquer altura.

No caso de uma transfusão planeada, os centros de transfusão sanguínea devem ser informados desta interferência com os testes da antiglobulina indireta (ver secção 4.5). Se for necessária uma transfusão de emergência, podem ser administrados eritrócitos ABO/RhD compatíveis, sem prova cruzada, de acordo com as práticas locais do banco de sangue.

Interferência com a determinação da resposta completa

O daratumumab é um anticorpo humano monoclonal IgG kappa que pode ser detetado tanto no ensaio de eletroforese de proteínas do soro (EPS) como na imunofixação (IFE) utilizados para a monitorização clínica da proteína M endógena (ver secção 4.5). Esta interferência pode ter impacto na determinação da resposta completa e da progressão da doença em alguns doentes com proteína IgG kappa do mieloma.

Reativação do vírus da Hepatite B (VHB)

Foi notificada a reativação do vírus da Hepatite B (VHB), em alguns casos fatal, em doentes tratados com DARZALEX. Deve ser realizada a análise serológica do VHB em todos os doentes antes do início do tratamento com DARZALEX.

Em doentes com evidência de serologia positiva para o VHB, monitorizar os sinais clínicos e laboratoriais de reativação do VHB durante, e pelo menos seis meses após o final do tratamento com DARZALEX. Tratar os doentes de acordo com as *guidelines* clínicas atuais. Considerar consultar um especialista em hepatite, conforme indicado clinicamente.

Em doentes que desenvolvam a reativação do VHB enquanto estiverem em tratamento com DARZALEX, interromper o tratamento com DARZALEX e instituir tratamento apropriado. O reinício do tratamento com DARZALEX em doentes cuja reativação do VHB esteja controlada adequadamente deve ser discutido com médicos especialistas com experiência no tratamento do VHB.

Peso corporal (> 120 kg)

Existe um potencial para eficácia reduzida com DARZALEX solução para injeção subcutânea em doentes com peso corporal > 120 kg (ver secções 4.2 e 5.2).

Excipientes

Este medicamento contém sorbitol (E420). Aos doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF) não lhes deve ser administrado este medicamento.

Este medicamento contém também menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Sendo um anticorpo monoclonal IgG1κ, é pouco provável que a excreção renal e a metabolização mediada por enzimas hepáticas do daratumumab intacto representem as principais vias de eliminação. Deste modo, não se espera que a eliminação de daratumumab seja afetada por alterações das enzimas de metabolização de fármacos. Devido à elevada afinidade a um único epítipo no CD38, não se prevê que o daratumumab altere as enzimas de metabolização de fármacos.

As avaliações farmacocinéticas clínicas com formulações intravenosas ou subcutâneas de daratumumab e lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomib, melfalano, prednisona, carfilzomib, ciclofosfamida e dexametasona não revelaram interações farmacológicas clinicamente relevantes entre daratumumab e estes medicamentos de pequenas moléculas.

Interferência com o teste da antiglobulina indireta (teste de Coombs indireto)

O daratumumab liga-se ao CD38 nos eritrócitos e interfere com os testes de compatibilidade, incluindo rastreio de anticorpos e compatibilidade cruzada (ver secção 4.4). Os métodos de diminuição da interferência do daratumumab incluem tratar os eritrócitos com ditioneitol (DTT), para romper a ligação ao daratumumab ou outros métodos validados localmente. Dado que o sistema do grupo sanguíneo Kell também é sensível ao tratamento com DTT, devem ser fornecidas unidades Kell negativas após excluir ou identificar aloanticorpos usando eritrócitos tratados com DTT. Alternativamente, pode ser considerada a determinação do fenótipo ou genótipo (ver secção 4.4).

Interferência com os testes de eletroforese das proteínas do soro e imunofixação

O daratumumab pode ser detetado nos ensaios de eletroforese de proteínas do soro (EPS) e imunofixação (IFE) usados para monitorizar a imunoglobulina monoclonal (proteína M) da doença. Isto pode resultar num falso positivo nos ensaios EPS e IFE em doentes com proteína IgG kappa do mieloma, influenciando a avaliação inicial de respostas completas pelo critério *International Myeloma Working Group* (IMWG). Em doentes com resposta parcial muito boa persistente, quando se suspeite da interferência de daratumumab, considerar usar um ensaio de IFE validado e específico para daratumumab para distinguir daratumumab de qualquer proteína M endógena remanescente no soro do doente, para facilitar a determinação de uma resposta completa.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar contraceção eficaz durante e até 3 meses após a interrupção do tratamento com daratumumab.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de daratumumab em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais são insuficientes em relação à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). DARZALEX não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se o daratumumab é excretado no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com DARZALEX tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis para determinar os potenciais efeitos de daratumumab na fertilidade de homens ou mulheres (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de DARZALEX sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, têm sido notificados casos de fadiga em doentes a receber daratumumab e este facto deve ser tido em consideração durante a condução ou utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes de qualquer grau ($\geq 20\%$ dos doentes) com daratumumab (formulações intravenosas ou subcutâneas), administrado em monoterapia ou em terapêutica combinada, foram RRP, fadiga, náuseas, diarreia, obstipação, pirexia, tosse, neutropenia, trombocitopenia, anemia, edema periférico, neuropatia periférica, infecção do trato respiratório superior, dor musculoesquelética e COVID-19. As reações adversas graves foram pneumonia, bronquite, infecção das vias respiratórias superiores, sépsis, edema pulmonar, gripe, pirexia, desidratação, diarreia, fibrilhação auricular e síncope.

O perfil de segurança da formulação subcutânea de DARZALEX foi semelhante ao da formulação intravenosa com exceção de uma taxa mais baixa de RRP. No estudo de fase III MMY3012, a única reação adversa reportada numa frequência $\geq 5\%$ mais alta para a formulação subcutânea de DARZALEX em comparação com daratumumab intravenoso foi neutropenia (grau 3 ou 4: 13% vs 8%, respetivamente).

Lista tabular de reações adversas

A tabela 8 apresenta um resumo das reações adversas que ocorreram em doentes a receber a formulação subcutânea de DARZALEX ou a formulação intravenosa de daratumumab.

Os dados refletem a exposição à formulação subcutânea de DARZALEX (1800 mg) em 1187 doentes com mieloma múltiplo (MM). Os dados incluem 260 doentes de um estudo controlado ativo de Fase III (MMY3012) que receberam DARZALEX solução para injeção subcutânea em monoterapia, 149 doentes de um estudo controlado por comparador ativo de fase III (MMY3013) que receberam a formulação subcutânea de DARZALEX em associação com pomalidomida e dexametasona (D-Pd), 351 doentes de um estudo controlado ativo de Fase III (MMY3014) que receberam DARZALEX formulação subcutânea em associação com bortezomib, lenalidomida e dexametasona (D-VRd) e 197 doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado para os quais não estava previsto o transplante como terapêutica inicial ou que não eram elegíveis para transplante de um estudo controlado ativo de Fase III (MMY3019) que receberam DARZALEX formulação subcutânea em associação com bortezomib, lenalidomida e dexametasona (D-VRd). Os dados também refletem três estudos clínicos abertos nos quais os doentes receberam DARZALEX solução para injeção subcutânea em monoterapia (N=31, MMY1004 e MMY1008) e MMY2040 no qual os doentes receberam DARZALEX solução para injeção subcutânea em combinação com bortezomib, melfalano e prednisona (D-VMP, n=67), lenalidomida e dexametasona (D-Rd, n=65) ou bortezomib, lenalidomida e dexametasona (D-VRd, n=67). Além disso, os dados refletem a exposição de 193 doentes com amiloidose AL recém-diagnosticada de um estudo controlado por comparador ativo de fase III (AMY3001), no qual os doentes receberam a formulação subcutânea de DARZALEX em associação com bortezomib, ciclofosfamida e dexametasona (D-VCd).

Os dados de segurança refletem também a exposição a daratumumab intravenoso (16 mg/kg) em 2 324 doentes com mieloma múltiplo, incluindo 1 910 doentes que receberam daratumumab intravenoso em combinação com o regime de base e 414 doentes que receberam daratumumab intravenoso em monoterapia. Estão também incluídas reações adversas pós-comercialização.

As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e muito raras ($< 1/10000$).

Tabela 8: Reações adversas em doentes com mieloma múltiplo e amiloidose AL tratados com daratumumab intravenoso ou daratumumab subcutâneo

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa	Frequência	Incidência (%)	
			Qualquer grau	Grau 3-4
Infeções e infestações	Infeção das vias respiratórias superiores ^a	Muito frequente	45	3
	COVID-19 ^{a, g}		26	7
	Pneumonia ^a		19	11
	Bronquite ^a		14	1
	Infeção do trato urinário	Frequente	8	1
	Sépsis ^a		4	4
	Infeção por citomegalovírus ^a	Pouco frequente	<1	<1 [#]
Reativação do Vírus da Hepatite B ^a	<1		<1	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia ^a	Muito frequente	43	37
	Trombocitopenia ^a		32	19
	Anemia ^a		27	11
	Linfopenia ^a		13	10
	Leucopenia ^a		11	6
Doenças do sistema imunitário	Hipogamaglobulinemia ^a	Frequente	3	<1 [#]
	Reação anafilática ^b	Rara	-	-
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocaliemia ^a	Muito frequente	11	3
	Apetite diminuído		10	1
	Hiperglicemia	Frequente	7	3
	Hipocalcemia		6	1
	Desidratação		2	1 [#]
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	Muito frequente	17	1 [#]
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia periférica	Muito frequente	33	4
	Cefaleia		10	<1 [#]
	Tonturas	Frequente	9	<1 [#]
	Parestesia		9	<1
	Síncope		3	2 [#]
Cardiopatias	Fibrilhação auricular	Frequente	4	1
Vasculopatias	Hipertensão ^a	Frequente	9	4
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse ^a	Muito frequente	22	<1 [#]
	Dispneia ^a		18	2
	Edema pulmonar ^a	Frequente	1	<1
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Muito frequente	33	5
	Obstipação		29	1
	Náuseas		22	1 [#]
	Dor abdominal ^a		13	1
	Vômito		13	1 [#]
	Pancreatite ^a	Frequente	1	1
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea	Muito frequente	12	1 [#]
	Prurido	Frequente	6	<1 [#]
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor musculoesquelética ^a	Muito frequente	35	3
	Artralgia		14	1
	Espasmos musculares		12	<1 [#]
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	Muito frequente	24	4
	Edema periférico ^a		24	1
	Pirexia		22	1

	Astenia		19	2
	Arrepios	Frequente	8	<1 [#]
	Reações no local de injeção ^{d,e}		8	0
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Reações relacionadas com a perfusão ^c			
	Daratumumab intravenoso ^f	Muito frequente	39	5
	Daratumumab subcutâneo ^e	Frequente	7	1

Sem grau 4.

a Indica agrupamento de termos.

b Reação adversa pós-comercialização.

c As reações relacionadas com a perfusão incluem os termos determinados pelos investigadores como sendo relacionados com a perfusão/injeção de daratumumab.

d As reações no local de injeção incluem termos determinados pelos investigadores como sendo relacionados com a injeção de daratumumab.

e Frequência exclusivamente com base em estudos com daratumumab subcutâneo (N=1380).

f Frequência exclusivamente com base em estudos com daratumumab intravenoso (N=2324).

g A incidência baseia-se num subconjunto de doentes que receberam pelo menos uma dose do tratamento em estudo em ou após 01 fevereiro 2020 (o início da pandemia por COVID-19) dos estudos MMY3003, MMY3006, MMY3008 e MMY3013 e todos os doentes tratados com daratumumab dos estudos MMY3014 e MMY3019 (N=984).

Nota: Baseado em 3704 doentes com mieloma múltiplo e amiloidose AL tratados com daratumumab intravenoso ou daratumumab subcutâneo.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações relacionadas com a perfusão (RRPs)

Nos ensaios clínicos (monoterapia e terapêutica combinada; N=1380) com a formulação subcutânea de DARZALEX, a incidência de RRP de qualquer grau foi de 6,4% na primeira injeção de DARZALEX (1800 mg, semana 1), 0,3% com a injeção da semana 2 e 1,2% com as injeções subsequentes. Foram observadas RRP de grau 3 e 4 em 0,7% e 0,1% dos doentes, respetivamente.

Os sinais e sintomas de RPPs podem incluir sintomas respiratórios, como congestão nasal, tosse, irritação da garganta, rinite alérgica, sibilos bem como pirexia, dor torácica, prurido, arrepios, vômitos, náuseas, visão turva e hipotensão. Ocorreram reações graves, incluindo broncospasma, hipoxia, dispneia, hipertensão, taquicardia e reações adversas oculares (incluindo efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma agudo de ângulo fechado) (ver secção 4.4).

Reações no local de injeção (RLIs)

Em estudos clínicos (N=1380) com a formulação subcutânea de DARZALEX, a incidência de reações no local de injeção de qualquer grau foi 7,8%. Não houve RLIs de grau 3 ou 4. A RLI mais comum no local de injeção (>1%) foi eritema e erupção cutânea.

Infeções

Em doentes com mieloma múltiplo em tratamento com daratumumab em monoterapia, a incidência global de infeções foi semelhante entre os grupos da formulação subcutânea de DARZALEX (52,9%) e de daratumumab intravenoso (50,0%). As infeções de grau 3 ou 4 ocorreram numa frequência semelhante entre a formulação subcutânea de DARZALEX (11,7%) e daratumumab intravenoso (14,3%). A maioria das infeções foram controláveis e raramente levaram a descontinuação do tratamento. A pneumonia foi a infeção de grau 3 ou 4 mais frequentemente notificada em todos os estudos. Nos estudos controlados por comparador ativo, ocorreram descontinuações do tratamento devido a infeções em 1-4% dos doentes. As infeções fatais deveram-se principalmente a pneumonia e sépsis.

Em doentes com mieloma múltiplo em tratamento com daratumumab intravenoso em terapêutica de associação, foi notificado o seguinte:

Infeções de grau 3 ou 4:

Estudos de doentes em recaída/refratários: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd: 28%)

Estudos de doentes recém-diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.

Infeções de grau 5 (fatais):

Estudos de doentes em recaída/refratários: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%

Estudos de doentes recém-diagnosticados: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; D-VTd: 0%, VTd: 0%.

Em doentes com mieloma múltiplo em tratamento com a formulação subcutânea de DARZALEX em terapêutica de associação, foi notificado o seguinte:

Infeções de grau 3 ou 4: DPd: 28%, Pd: 23%; D-VRd (elegíveis para transplante): 35%, VRd (elegíveis para transplante): 27%; D-VRd (não elegíveis para transplante): 40%, VRd (não elegíveis para transplante): 32%

Infeções de grau 5 (fatais): DPd: 5%, Pd: 3%; D-VRd (elegíveis para transplante): 2%; VRd (elegíveis para transplante): 3%; D-VRd (não elegíveis para transplante): 8%, VRd (não elegíveis para transplante): 6%

Abreviaturas: D=daratumumab; Vd=bortezomib-dexametasona; Rd=lenalidomida-dexametasona; Pd=pomalidomida-dexametasona; VMP=bortezomib-melfalano-prednisona; VTd=bortezomib-talidomida-dexametasona; VRd= bortezomib-lenalidomida-dexametasona.

Em doentes com amiloidose AL em tratamento com a formulação subcutânea de DARZALEX em terapêutica de associação, foi notificado o seguinte:

Infeções de grau 3 ou 4: D-VCd: 17%, VCd: 10%

Infeções de grau 5: D-VCd: 1%, VCd: 1%

Abreviaturas: D=daratumumab, VCd=bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona

Hemólise

Existe um risco teórico de hemólise. A monitorização contínua deste sinal de segurança será efetuada nos estudos clínicos e em dados de segurança pós-comercialização.

Cardiopatias e cardiomiopatia relacionada com a amiloidose AL

A maioria dos doentes no AMY3001 tinha cardiomiopatia relacionada com a amiloidose AL no início do tratamento (D-VCd 72% vs. VCd 71%). As cardiopatias de grau 3 ou 4 ocorreram em 11% dos doentes com D-VCd em comparação a 10% dos doentes com VCd, enquanto que cardiopatias graves ocorreram em 16% vs. 13% em doentes com D-VCd e VCd, respetivamente. As cardiopatias graves que ocorreram em $\geq 2\%$ dos doentes incluíram insuficiência cardíaca (D-VCd 6,2% vs. VCd 4,3%), paragem cardíaca (D-VCd 3,6% vs. VCd 1,6%) e fibrilhação auricular (D-VCd 2,1% vs. VCd 1,1%). Todos os doentes com D-VCd que apresentaram cardiopatias graves ou fatais tinham cardiomiopatia relacionada com a amiloidose AL no início do tratamento. A mediana de duração mais longa de tratamento no braço D-VCd em comparação com o braço VCd (9,6 meses vs. 5,3 meses, respetivamente) deve ser tida em consideração ao comparar a frequência de cardiopatias entre os dois grupos de tratamento. As taxas de incidência ajustadas à exposição (número de doentes com o acontecimento por 100 doentes-meses em risco) das cardiopatias globais de grau 3 ou 4 (1,2 vs. 2,3), insuficiência cardíaca (0,5 vs. 0,6), paragem cardíaca (0,1 vs. 0,0) e fibrilhação auricular (0,2 vs. 0,1) foram comparáveis no braço D-VCd vs. o braço VCd, respetivamente.

Com uma mediana de seguimento de 11,4 meses, as mortes globais (D-VCd 14% vs. VCd 15%) no estudo AMY3001 foram principalmente devido a cardiomiopatia relacionada com a amiloidose AL em ambos os braços de tratamento.

Outras populações especiais

No estudo de fase III MMY3007, que comparou o tratamento com D-VMP ao tratamento com VMP em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que não são elegíveis para transplante autólogo de células estaminais, as análises de segurança do subgrupo de doentes com uma pontuação de desempenho ECOG de 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), foi consistente com a população total (ver secção 5.1).

Doentes Idosos

Dos 4238 doentes que receberam daratumumab (n=1422 subcutâneo; n=2816 intravenoso) na dose recomendada, 38% tinham idade entre 65 e menos que 75 anos e 15% tinham idade igual ou superior a 75 anos. Não foram observadas diferenças globais na efetividade com base na idade. A incidência de reações adversas graves foi mais elevada em doentes mais idosos do que em doentes mais jovens. Nos doentes com mieloma múltiplo em recaída e refratário (n=1976), as reações adversas graves que ocorreram mais frequentemente nos idosos (idade ≥ 65 anos) foram pneumonia e sépsis. Nos doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, não elegíveis para transplante autólogo de células estaminais (n=777), a reação adversa grave que ocorreu mais frequentemente nos idosos (idade ≥ 75 anos) foi pneumonia. Nos doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado para os quais não estava previsto o transplante como terapêutica inicial ou que não eram elegíveis para transplante autólogo de células estaminais (n=197), a reação adversa grave que ocorreu mais frequentemente nos idosos (idade ≥ 65 anos de idade) foi pneumonia. Nos doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, elegíveis para transplante autólogo de células estaminais (n=351), a reação adversa grave que ocorreu mais frequentemente nos idosos (idade ≥ 65 anos) foi pneumonia. Entre os doentes com amiloidose AL recém-diagnosticada (n= 193), a reação adversa grave que ocorreu mais frequentemente nos idosos (≥ 65 anos de idade), foi pneumonia.

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 diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas e sinais

Não existe nenhuma experiência de sobredosagem em estudos clínicos.

Tratamento

Não é conhecido nenhum antídoto específico para a sobredosagem de daratumumab. No caso de sobredosagem, o doente deve ser monitorizado quanto a quaisquer sinais e sintomas de reações adversas e deve ser imediatamente instituído tratamento sintomático adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais e conjugado anticorpo-fármaco, código ATC: L01FC01.

DARZALEX solução para injeção subcutânea contém hialuronidase humana recombinante (rHuPH20). rHuPH20 atua local e transitoriamente para degradar hialuronano ((HA), um glicoaminoglicano que ocorre naturalmente e pode ser encontrado por todo o corpo) na matriz extracelular do espaço subcutâneo através da clivagem da ligação dos dois açúcares (N-acetilglucosamina e ácido glucurônico) que compõem HA. rHuPH20 tem uma semivida na pele de menos de 30 minutos. Os níveis de hialuronano no tecido subcutâneo voltam ao normal dentro de 24 a 48 horas devido à rápida biossíntese de hialuronano.

Mecanismo de ação

O daratumumab é um anticorpo monoclonal (mAc) humano IgG1κ que se liga à proteína CD38 expressa na superfície das células numa variedade de malignidades hematológicas, incluindo células plasmáticas clonais no mieloma múltiplo e na amiloidose AL, assim como em outros tipos de células e tecidos. A proteína CD38 tem múltiplas funções, como sejam a de recetor mediador da adesão, sinalizador e atividade enzimática.

O daratumumab tem apresentado uma inibição potente do crescimento *in vivo* das células tumorais que expressam o CD38. Com base em estudos *in vitro*, o daratumumab pode utilizar múltiplas funções efetoras, resultando na morte de células tumorais por mediação imunitária. Estes estudos sugerem que o daratumumab consegue induzir a lise de células tumorais por citotoxicidade dependente do complemento, citotoxicidade celular dependente de anticorpos, e por fagocitose celular dependente de anticorpos, em tumores que expressem o CD38. Um subconjunto de células supressoras de origem mielóide (CD38+ CSDM), células T reguladoras (CD38+ T_{regs}) e células B (CD38+ B_{regs}) são diminuídas por lise celular mediada pelo daratumumab. Sabe-se que as células T (CD3+, CD4+ e CD8+) também expressam CD38, dependendo do estado de desenvolvimento e do nível de ativação. Foram observados aumentos significativos na contagem absoluta das células T CD4+ e CD8+ e na percentagem de linfócitos no sangue periférico total e na medula óssea, com o tratamento com daratumumab. Adicionalmente, a sequenciação de ADN dos recetores das células T verificou que a clonalidade das células T aumentou com o tratamento com daratumumab, indicando efeitos de modulação imunitária que podem contribuir para a resposta clínica.

O daratumumab induziu a apoptose *in vitro* após ligação cruzada mediada pelo Fc. Adicionalmente, o daratumumab modulou a atividade enzimática do CD38, inibindo a atividade enzimática da ciclase e estimulando a atividade da hidrolase. O significado destes resultados *in vitro* no contexto clínico, e as implicações no crescimento do tumor, não estão bem compreendidos.

Efeitos farmacodinâmicos

Células Natural killer (NK) e contagem de células T

As células NK são conhecidas por expressar níveis elevados de CD38 e são suscetíveis à lise celular mediada pelo daratumumab. Foram observadas diminuições na contagem absoluta e na percentagem de células NK totais (CD16+CD56+) e foram observadas células NK ativadas (CD16+CD56^{dim}) em todo o sangue periférico e medula óssea, com o tratamento com daratumumab. Contudo, os níveis basais de células NK não mostraram uma associação com a resposta clínica.

Imunogenicidade

Em doentes com mieloma múltiplo e amiloidose AL tratados com daratumumab subcutâneo em estudos clínicos de monoterapia ou de associação, menos de 1% dos doentes desenvolveram anticorpos anti-daratumumab decorrentes do tratamento e 7 doentes testaram positivo para anticorpos neutralizantes.

Em doentes com mieloma múltiplo e amiloidose AL, a incidência de anticorpos anti-rHuPH20 não neutralizantes decorrentes do tratamento foi de 8,9% (115/1298) nos doentes que receberam a formulação subcutânea de DARZALEX em monoterapia ou a formulação subcutânea de DARZALEX em associação e 1 doente testou positivo para anticorpos neutralizantes. Os anticorpos anti-rHuPH20 não pareceram ter impacto na exposição ao daratumumab. Desconhece-se a relevância clínica do

desenvolvimento de anticorpos anti-daratumumab ou anti-rHuPH20 após o tratamento com a formulação subcutânea de DARZALEX.

Experiência clínica com DARZALEX solução para injeção subcutânea (formulação subcutânea)

Monoterapia – mieloma múltiplo em recaída/refratário

MMY3012, um estudo de não-inferioridade, aberto, aleatorizado, de fase III, comparou a eficácia e segurança do tratamento com DARZALEX solução para injeção subcutânea (1800 mg) vs. daratumumab intravenoso (16 mg/kg) em doentes com mieloma múltiplo em recaída ou refratário que tinham recebido anteriormente pelo menos 3 linhas terapêuticas, incluindo um inibidor do proteossoma (IP) e um agente imunomodulador (IMiD) ou que eram duplamente refratários a um IP e um IMiD. O tratamento continuou até ocorrência de toxicidade inaceitável ou progressão da doença.

Um total de 522 doentes foram aleatorizados: 263 para o braço da formulação subcutânea de DARZALEX e 295 para o braço de daratumumab intravenoso. As características da doença e demográficas basais foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento. A mediana da idade dos doentes foi 67 anos (intervalo: 33-92 anos), 55% eram do sexo masculino e 78% eram caucasianos. A mediana do peso dos doentes foi 73 kg (intervalo: 29-138 kg). Os doentes tinham recebido uma mediana de 4 linhas terapêuticas. Um total de 51% dos doentes tinha anteriormente recebido um transplante autólogo de células estaminais (TACE), 100% dos doentes tinham sido anteriormente tratados tanto com IP(s) como com IMiD(s) e a maioria dos doentes eram refratários a uma terapêutica sistémica anterior, incluindo tanto IP como IMiD (49%).

O estudo atingiu os seus objetivos co-primários de taxa de resposta global (TRG) segundo os critérios de resposta do IMWG (Tabela 9) e C_{min} máxima pré-dose no dia 1 do ciclo 3 (ver secção 5.2).

Tabela 9: Resultados principais do estudo MMY3012

	Daratumumab subcutâneo (N=263)	Daratumumab intravenoso (N=259)
Objetivo primário		
Resposta global (RCe+RC+RPMB+RP), n (%) ^a	108 (41,1%)	96 (37,1%)
95% IC (%)	(35,1%, 47,3%)	(31,2%, 43,3%)
Proporção de taxas de resposta (95% IC) ^b		1.11 (0.89, 1.37)
RC ou melhor, n (%)	5 (1,9%)	7 (2,7%)
Resposta parcial muito boa (RPMB)	45 (17,1%)	37 (14,3%)
Resposta parcial (RP)	58 (22,1%)	52 (20,1%)
Objetivo secundário		
Taxa de reação relacionada com a perfusão, n (%) ^c	33 (12,7%)	89 (34,5%)
Sobrevivência livre de progressão, meses		
Mediana (95% IC)	5,59 (4,67; 7,56)	6,08 (4,67; 8,31)
Taxa de risco (95% IC)		0,99 (0,78; 1,26)

^a Com base na população com intenção de tratar.

^b Valor p <0,0001 do teste Farrington-Manning para a hipótese de não-inferioridade.

^c Com base na população de segurança. Valor p <0,0001 do teste do Qui-quadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

Após um seguimento mediano de 29,3 meses, a SG mediana foi 28,2 meses (IC 95%: 22,8, NE) no braço da formulação subcutânea de DARZALEX e foi 25,6 meses (IC 95%: 22,1, NE) no braço de daratumumab intravenoso.

Estudos de segurança e tolerabilidade, incluindo nos doentes com menor peso, foram consistentes com o perfil de segurança conhecido da formulação subcutânea de DARZALEX e do daratumumab intravenoso.

Resultados do CTSQ modificado, um questionário de resultados relatado pelo doente que avalia a satisfação do doente com a sua terapêutica, demonstraram que os doentes que receberam a formulação

subcutânea de DARZALEX sentiram-se mais satisfeitos com a sua terapêutica em comparação com os doentes que receberam daratumumab intravenoso. No entanto, os estudos abertos estão sujeitos a viés.

Terapêutica de combinação no mieloma múltiplo

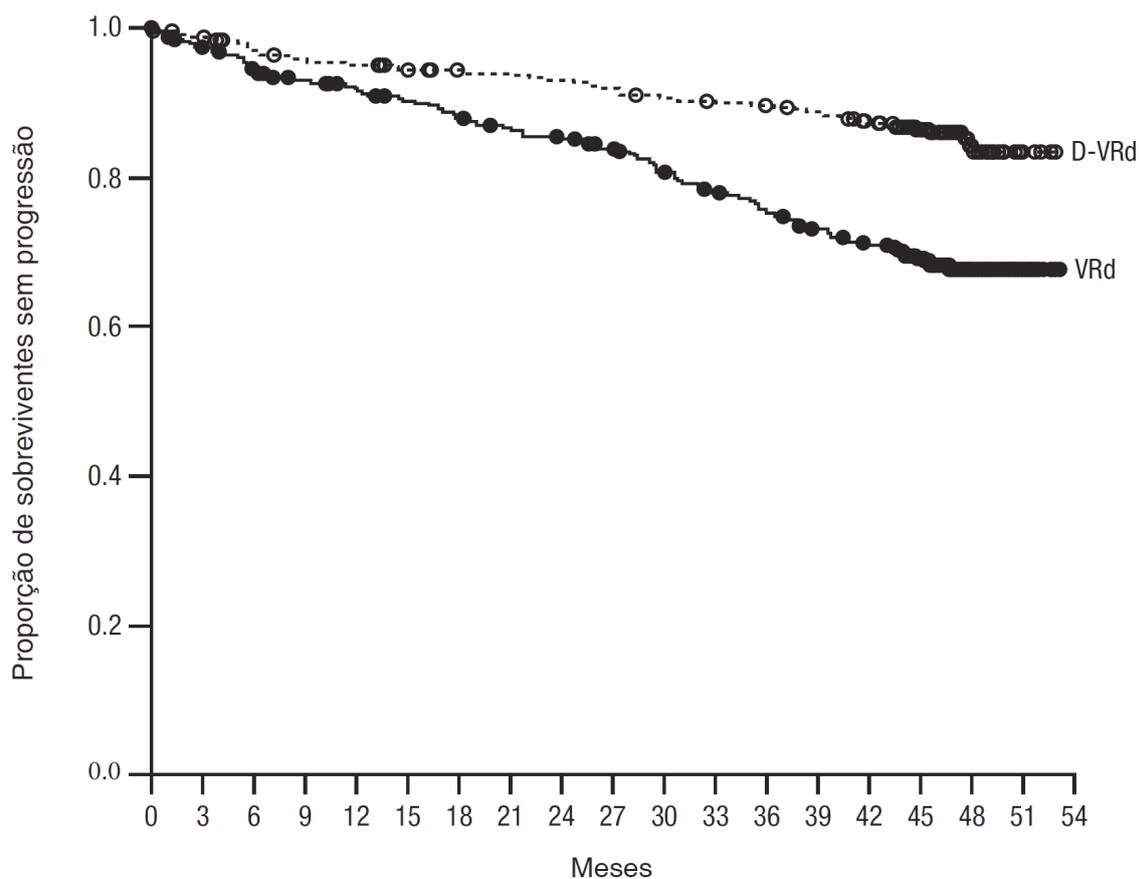
Tratamento em associação com bortezomib, lenalidomida e dexametasona (VRd) em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, elegíveis para transplante autólogo de células estaminais (TACE)

O estudo MMY3014 foi um ensaio de fase III, aleatorizado, aberto e controlado por comparador ativo que comparou o tratamento de indução e consolidação com a formulação subcutânea de DARZALEX (1800 mg) em associação com bortezomib, lenalidomida e dexametasona (D-VRd), seguida de manutenção com DARZALEX em associação com lenalidomida, ao tratamento com bortezomib, lenalidomida e dexametasona (VRd), seguido de manutenção com lenalidomida, em doentes com idade igual ou inferior a 70 anos de idade com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, elegíveis para TACE, até progressão da doença documentada ou toxicidade inaceitável. Antes do tratamento, foi permitido um tratamento de emergência de curta duração com corticosteroides (equivalente a 40 mg/dia de dexametasona durante um máximo de 4 dias). Os doentes receberam a formulação subcutânea de DARZALEX (1800 mg) administrada por via subcutânea uma vez por semana (dias 1, 8, 15 e 22) nos ciclos 1-2, seguida de uma vez a cada duas semanas (dias 1 e 15) nos ciclos 3-6. Para a manutenção (ciclos 7+), os doentes receberam a formulação subcutânea de DARZALEX (1800 mg) uma vez a cada quatro semanas. Os doentes que alcançaram negatividade de MRD sustentada durante 12 meses e que foram tratados em manutenção durante, pelo menos, 24 meses descontinuaram o tratamento com a formulação subcutânea de DARZALEX (1800 mg). O bortezomib foi administrado por injeção subcutânea (SC) a uma dose de 1,3 mg/m² da área de superfície corporal, duas vezes por semana durante duas semanas (dias 1, 4, 8 e 11), em ciclos repetidos de 28 dias (4 semanas), dos ciclos 1-6. Foram administrados 25 mg de lenalidomida oralmente uma vez por dia nos dias 1 a 21 durante os ciclos 1-6. Na manutenção (ciclos 7+), os doentes receberam 10 mg de lenalidomida diariamente nos dias 1-28 (continuamente) de cada ciclo até progressão da doença documentada ou toxicidade inaceitável. A dexametasona (oral ou intravenosa) foi administrada numa dose de 40 mg nos dias 1-4 e nos dias 9-12 dos ciclos 1-6. Nos dias de injeção com a formulação subcutânea de DARZALEX (1800 mg), a dose de dexametasona foi administrada por via oral ou intravenosa como medicamento pré-injeção. Os ajustes de dose para bortezomib, lenalidomida e dexametasona foram aplicados de acordo com as informações de prescrição do fabricante.

Um total de 709 doentes foram aleatorizados: 355 para o braço de D-VRd e 354 para o braço de VRd. As características da doença e demográficas basais foram semelhantes entre os dois braços de tratamento. A mediana da idade foi de 60 (intervalo: 31 a 70 anos). A maioria era do sexo masculino (59%), 64% tinha uma pontuação de desempenho ECOG de 0, 31% tinha uma pontuação de desempenho ECOG de 1 e 5% tinha uma pontuação de desempenho ECOG de 2. Além disso, 51% tinha doença de estágio I do ISS, 34% tinha doença de estágio II do ISS, 15% tinha doença de estágio III do ISS, 75% tinha risco citogénico padrão, 22% tinha risco citogénico de alto risco (del17p, t[4;14], t[14;16]) e 3% tinha risco citogénico indeterminado.

Com uma mediana de seguimento de 47,5 meses, a análise primária de PFS no estudo MMY3014 demonstrou uma melhoria na PFS no braço com D-VRd em comparação ao braço com VRd (HR=0,42; IC 95%: 0,30, 0,59; p<0,0001). A mediana da PFS não foi alcançada em nenhum dos braços de tratamento.

Figura 1: Curva Kaplan-Meier para a PFS no estudo MMY3014



N.º em risco

VRd	354	335	321	311	304	297	291	283	278	270	258	247	238	228	219	175	67	13	0
D-VRd	355	345	335	329	327	322	318	316	313	309	305	302	299	295	286	226	90	11	0

Na tabela 10 abaixo são apresentados resultados de eficácia adicionais do estudo MMY3014.

Tabela 10: Resultados de eficácia do estudo MMY3014^a

	D-VRd (n=355)	VRd (n=354)	Odds ratio (IC 95%) ^d
Resposta global (RCe+RC+RPMB+RP)			
n(%)^a	343 (96,6%)	332 (93,8%)	
Resposta completa estrita (RCe)	246 (69,3%)	158 (44,6%)	
Resposta completa (RC)	66 (18,6%)	90 (25,4%)	
Resposta parcial muito boa (RPMB)	26 (7,3%)	68 (19,2%)	
Resposta parcial (RP)	5 (1,4%)	16 (4,5%)	
RC ou melhor (RCe+RC)	312 (87,9%)	248 (70,1%)	3,13 (2,11; 4,65)
IC 95% (%)	(84,0%; 91,1%)	(65,0%; 74,8%)	
Valor p ^b			< 0,0001
Taxa de negatividade de MRD global^{a,c}	267 (75,2%)	168 (47,5%)	3,40 (2,47; 4,69)
IC 95% (%)	(70,4%; 79,6%)	(42,2%; 52,8%)	
Valor p ^b			< 0,0001

D-VRd=daratumumab-bortezomib-lenalidomida-dexametasona; VRd=bortezomib-lenalidomida-dexametasona; MRD=doença residual mínima; IC=intervalo de confiança

^a Com base na população com intenção de tratar

^b Valor p do teste do Qui-quadrado de Cochran Mantel-Haenszel

^c Os doentes alcançaram negatividade de MRD (limiar de 10^{-5}) e RC ou melhor

^d É utilizada uma estimativa de Mantel-Haenszel do odds ratio comum para tabelas estratificadas

Tratamento em associação com bortezomib, lenalidomida e dexametasona (VRd) em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado para os quais não está previsto o TACE como terapêutica inicial ou que não são elegíveis para TACE

O estudo MMY3019 foi um ensaio de fase III, aleatorizado, aberto e controlado por comparador ativo que comparou o tratamento com a formulação subcutânea de DARZALEX (1800 mg) em associação com bortezomib, lenalidomida e dexametasona (D-VRd) ao tratamento com bortezomib, lenalidomida e dexametasona (VRd), em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado para os quais não estava previsto o TACE como terapêutica inicial ou que não eram elegíveis para TACE. Antes do tratamento, era permitido um tratamento de emergência de curta duração com corticosteroides (equivalente a 40 mg/dia de dexametasona durante um máximo de 4 dias). Os doentes receberam a formulação subcutânea de DARZALEX (1800 mg) administrada por via subcutânea uma vez por semana (dias 1, 8 e 15) nos ciclos 1 a 2, seguida de uma vez a cada três semanas nos ciclos 3 a 8 e uma vez a cada quatro semanas no ciclo 9 e subsequentes até progressão da doença documentada ou toxicidade inaceitável. O bortezomib foi administrado por injeção subcutânea a uma dose de 1,3 mg/m² da área de superfície corporal, duas vezes por semana (dias 1, 4, 8 e 11), em ciclos de tratamento repetidos de 21 dias (3 semanas), dos ciclos 1-8. Foram administrados 25 mg de lenalidomida oralmente uma vez por dia nos dias 1 a 14 durante os ciclos 1-8 e nos dias 1-21 durante o ciclo 9 e subsequentes. Foram administrados 20 mg de dexametasona oralmente nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 de cada ciclo de 21 dias (3 semanas) nos ciclos 1-8 e nos dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de 28 dias (4 semanas) no ciclo 9 e seguintes. Nos dias de injeção com a formulação subcutânea de DARZALEX (1800 mg), a dose de dexametasona foi administrada por via oral ou intravenosa como medicamento pré-injeção. Os ajustes de dose para bortezomib, lenalidomida e dexametasona foram aplicados de acordo com as informações de prescrição do fabricante.

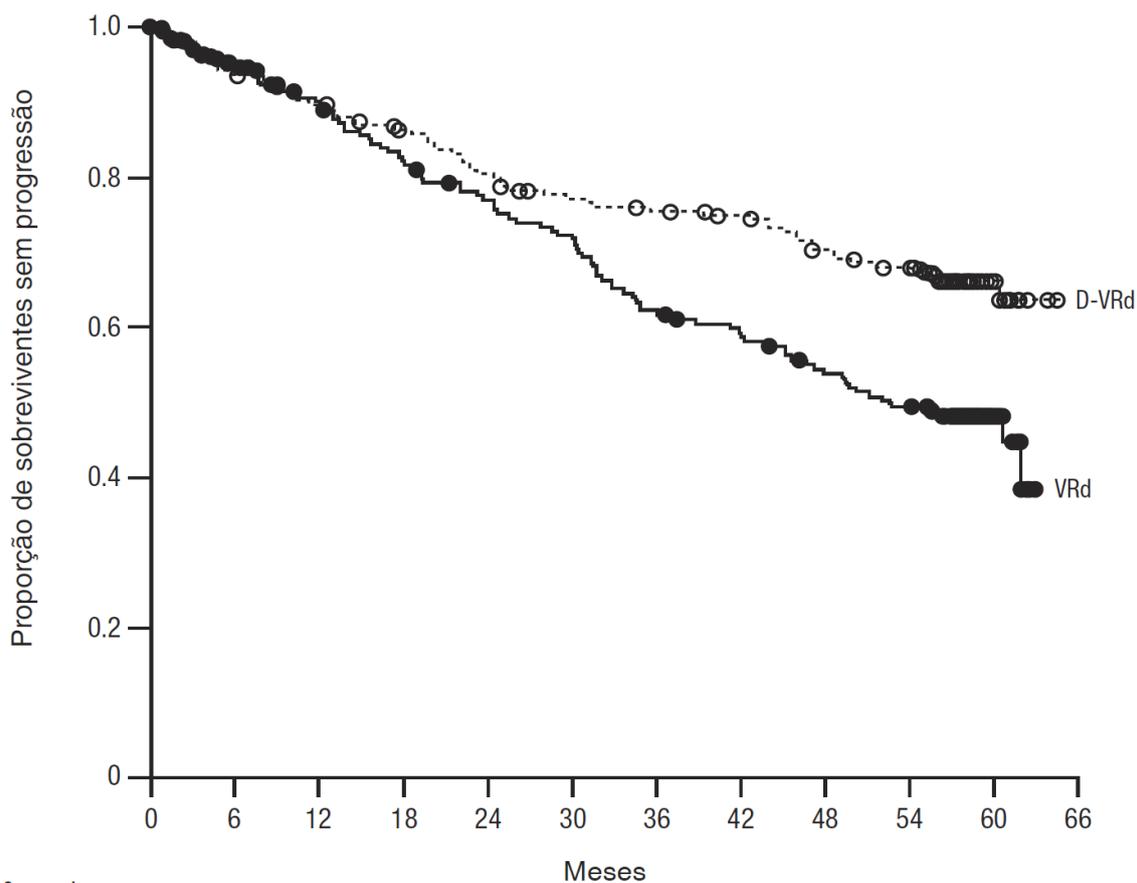
Um total de 395 doentes foram aleatorizados: 197 para o braço de D-VRd e 198 para o braço de VRd. As características da doença e demográficas basais foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento. A mediana da idade foi de 70 (intervalo: 31 a 80 anos). Cinquenta por cento eram do sexo masculino, 39% tinham uma pontuação de desempenho ECOG de 0, 51% tinham uma pontuação de desempenho ECOG de 1 e 9% tinham uma pontuação de desempenho ECOG de 2. Dezoito por cento tinham menos de 70 anos de idade e não eram elegíveis para transplante e 27% tinham menos de 70 anos de idade e o transplante tinha sido adiado. Adicionalmente, 34% tinham doença de estágio I do ISS, 38% tinham doença de estágio II do ISS, 28% tinham doença de estágio III do ISS, 75% tinham citogénica de risco padrão, 13% tinham citogénica de alto risco (del17p, t[4;14], t[14;16]) e 11% tinham citogénica de risco indeterminado.

Com uma mediana de seguimento de 22,3 meses, a análise primária de MRD no estudo MMY3019 demonstrou uma melhoria na taxa de negatividade de MRD global (por NGS, com um limiar de 10⁻⁵) em doentes que alcançaram RC ou superior no braço de D-VRd em comparação com o braço de VRd. As taxas de negatividade de MRD globais foram de 53,3% (IC 95%: 46,1, 60,4) no braço de D-VRd e de 35,4% (IC 95%: 28,7, 42,4) no braço de VRd (*odds ratio* [D-VRd versus VRd] 2,07 com IC 95%: 1,38, 3,10; p=0,0004).

Aquando da análise primária da MRD, foi observada uma melhoria na taxa global de RC ou superior no braço de D-VRd em comparação com o braço de VRd. As taxas globais de RC ou superior foram de 76,6% (IC 95%: 70,1, 82,4) no braço de D-VRd e de 59,1% (IC 95%: 51,9, 66,0) no braço de VRd (*odds ratio* [D-VRd versus VRd] 2,31 com IC 95%: 1,48, 3,60; p=0,0002).

Com uma mediana de seguimento de 39 meses, uma análise interina de PFS no estudo MMY3019 demonstrou uma melhoria na PFS no braço de D-VRd em comparação com o braço de VRd (HR=0,61; IC 95%: 0,42, 0,90; p=0,0104). A mediana da PFS não foi alcançada em nenhum dos braços de tratamento. Com dados de PFS mais maduros na análise final de PFS, o efeito do tratamento para a PFS foi melhorado, com uma taxa de risco de 0,57 (IC 95%: 0,41, 0,79). A mediana da PFS não foi alcançada no braço de D-VRd e foi de 52,6 meses no braço de VRd.

Figura 2: Curva Kaplan-Meier para a PFS na análise final no estudo MMY3019



N.º em risco

	VRd	198	174	157	143	131	123	105	98	88	81	21	0
	D-VRd	197	180	170	160	149	140	136	132	122	115	33	0

Aquando da análise interina da PFS, foi observada uma melhoria na taxa de negatividade de MRD sustentada durante 1 ano (por NGS, com um limiar de 10^{-5}) em doentes que alcançaram RC ou superior no braço de D-VRd em comparação com o braço de VRd. As taxas de negatividade de MRD sustentadas foram de 42,6% (IC 95%: 35,6, 49,9) no braço de D-VRd e de 25,3% (IC 95%: 19,4, 31,9) no braço de VRd (*odds ratio* [D-VRd versus VRd] 2,18 com IC 95%: 1,42, 3,34; $p=0,0003$).

Resultados de eficácia adicionais do estudo MMY3019 estão apresentados na tabela 11 abaixo.

Tabela 11: Resultados de eficácia da análise final da PFS do estudo MMY3019^a

	D-VRd (n=197)	VRd (n=198)
Taxa de negatividade de MRD global^b	120 (60,9%)	78 (39,4%)
<i>Odds ratio</i> (IC 95%) ^c	2,37 (1,58, 3,55)	
Taxa de negatividade de MRD sustentada ^d	96 (48,7%)	52 (26,3%)
<i>Odds ratio</i> (IC 95%) ^c	2,63 (1,73, 4,00)	
Taxa global de RC ou superior (RCe+RC)	160 (81,2%)	122 (61,6%)
<i>Odds ratio</i> (IC 95%) ^c	2,73 (1,71, 4,34)	
Resposta global (RCe+RC+RPMB+RP) n(%) ^a	191 (97,0%)	184 (92,9%)
Resposta completa estrita (RCe)	128 (65,0%)	88 (44,4%)
Resposta completa (RC)	32 (16,2%)	34 (17,2%)
Resposta parcial muito boa (RPMB)	23 (11,7%)	50 (25,3%)
Resposta parcial (RP)	8 (4,1%)	12 (6,1%)
Resposta parcial muito boa ou superior (RCe+RC+RPMB)	183 (92,9%)	172 (86,9%)

D-VRd=daratumumab-bortezomib-lenalidomida-dexametasona; VRd=bortezomib-lenalidomida-dexametasona; MRD=doença residual mínima; IC=intervalo de confiança

- ^a Com base na população com intenção de tratar, mediana de seguimento de 59 meses
- ^b Os doentes alcançaram negatividade de MRD (limiar de 10^{-5}) e RC ou superior
- ^c É utilizada uma estimativa de Mantel-Haenszel da taxa comum para tabelas estratificadas. Os fatores de estratificação são: estadiamento do ISS (I, II, III), idade/elegibilidade para transplante (< 70 anos não elegível, ou idade < 70 anos e recusa de transplante, ou idade ≥ 70 anos), segundo a aleatorização. Um *odds ratio* > 1 indica vantagem para D-VRd.
- ^d A negatividade da MRD sustentada é definida como MRD negativa e confirmada com um intervalo de, pelo menos, 1 ano sem MRD positiva em qualquer altura dentro do intervalo.

Terapêutica de combinação no mieloma múltiplo

MMY2040 foi um estudo aberto que avaliou a eficácia e segurança da formulação subcutânea de DARZALEX 1800 mg:

- em associação com bortezomib, melfalano e prednisona (D-VMP) em doentes com mieloma múltiplo (MM) recém-diagnosticado, não elegíveis para transplante. Foi administrado bortezomib por injeção subcutânea numa dose de 1,3 mg/m² de área de superfície corporal duas vezes por semana nas semanas 1, 2, 4 e 5 do primeiro ciclo de 6 semanas (ciclo 1; 8 doses), seguido de administrações uma vez por semana nas semanas 1, 2, 4 e 5 durante 8 ciclos de 6 semanas adicionais (ciclos 2-9; 4 doses por ciclo). Foram administrados 9 mg/m² de melfalano e 60 mg/m² de prednisona oralmente nos dias 1 a 4 dos nove ciclos de 6 semanas (ciclos 1-9). O tratamento com a formulação subcutânea de DARZALEX continuou até haver progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
- em associação com lenalidomida e dexametasona (D-Rd) em doentes com MM em recaída ou refratário. Foi administrada lenalidomida (25 mg uma vez por dia oralmente nos dias 1-21 dos ciclos repetidos de 28 dias [4 semanas]) com dose baixa de dexametasona a 40 mg/semana (ou uma dose reduzida de 20 mg/semana para doentes >75 anos ou IMC < 18,5). O tratamento com a formulação subcutânea de DARZALEX continuou até haver progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
- em associação com bortezomib, lenalidomida e dexametasona (D-VRd) em doentes com MM recém-diagnosticado que são elegíveis para transplante. Foi administrado bortezomib por injeção subcutânea numa dose de 1,3 mg/m² de área de superfície corporal duas vezes por semana nas semanas 1 e 2. Foram administrados 25 mg de lenalidomida oralmente uma vez por dia nos dias 1-14; foi administrada dose baixa de dexametasona a 40 mg/semana em ciclos de 3 semanas. A duração total do tratamento foi de 4 ciclos.

Participaram um total de 199 doentes (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67). Os resultados de eficácia foram determinados por um algoritmo de computador usando os critérios do IMWG. O estudo atingiu o seu objetivo primário TRG para D-VMP e D-Rd e o objetivo primário RPMB ou melhor para D-VRd (ver tabela 12).

Tabela 12: Resultados de eficácia do estudo MMY2040

	D-VMP (n=67)	D-Rd (n=65)	D-VRd (n=67)
Resposta Global (RCe+RC+RPMB+RP), n (%) ^a	60 (89,6%)	61 (93,8%)	65 (97,0%)
90% IC(%)	(81,3%, 95,0%)	(86,5%, 97,9%)	(90,9%, 99,5%)
Resposta completa estrita (RCe)	13 (19,4%)	12 (18,5%)	6 (9,0%)
Resposta completa (RC)	19 (28,4%)	13 (20,0%)	5 (7,5%)
Resposta parcial muito boa (RPMB)	20 (29,9%)	26 (40,0%)	37 (55,2%)
Resposta parcial (PR)	8 (11,9%)	10 (15,4%)	17 (25,4%)
RPMB ou melhor (RCe + RC + RPMB)	52 (77,6%)	51 (78,5%)	48 (71,6%)
90% IC (%)	(67,6%, 85,7%)	(68,4%, 86,5%)	(61,2%, 80,6%)

D-VMP = Daratumumab-bortezomib-melfalano-prednisona; D-Rd = Daratumumab-lenalidomida-dexametasona; D-VRd = Daratumumab-bortezomib-lenalidomida-dexametasona; Daratumumab = DARZALEX formulação subcutânea; IC= intervalo de confiança.

- ^a Com base nos indivíduos tratados.

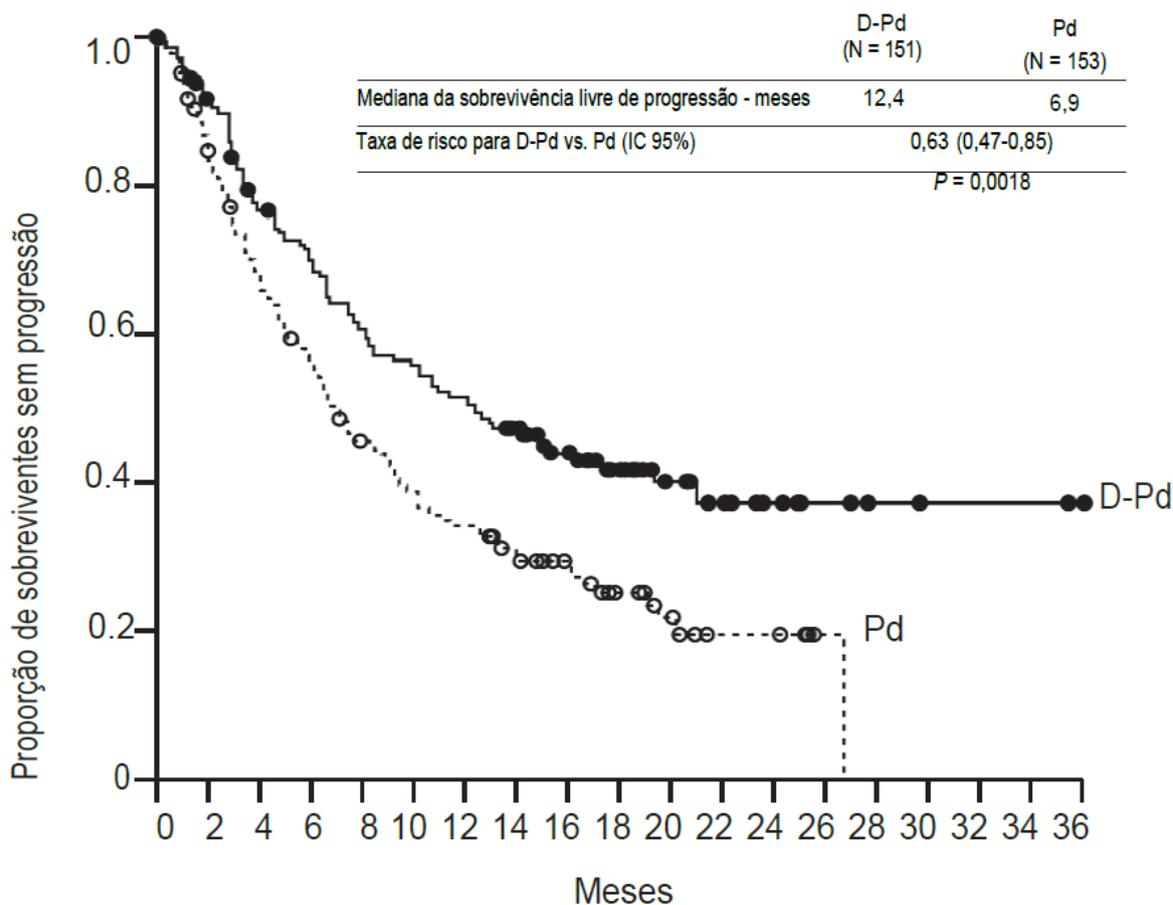
Terapêutica em associação com pomalidomida e dexametasona (Pd)

O estudo MMY3013, de fase III, aleatorizado, aberto e controlado por comparador ativo, comparou o tratamento com a formulação subcutânea de DARZALEX (1800 mg) em associação com pomalidomida e dexametasona em baixa dose (D-Pd) ao tratamento com pomalidomida e dexametasona em baixa dose (Pd) em doentes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos uma linha de tratamento anterior com lenalidomida e um inibidor do proteossoma (IP). A pomalidomida (4 mg uma vez ao dia, por via oral, nos dias 1-21 dos ciclos repetidos de 28 dias [4 semanas]) foi administrada com dose baixa de dexametasona a 40 mg/semana por via oral ou intravenosa (ou uma dose reduzida de 20 mg/semana em doentes >75 anos de idade). Nos dias de administração da formulação subcutânea de DARZALEX, foi administrada como medicamento de pré-administração a dose de 20 mg de dexametasona e o restante no dia após a administração. Para os doentes sob uma dose reduzida de dexametasona, a dose total de 20 mg foi administrada como medicamento de pré-administração da formulação subcutânea de DARZALEX. Os ajustes de dose para a pomalidomida e dexametasona foram aplicados de acordo com as informações de prescrição do fabricante. O tratamento foi mantido em ambos os braços de tratamento até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Um total de 304 doentes foram aleatorizados: 151 para o braço de D-Pd e 153 para o braço de Pd. Os doentes com evidência demonstrada de progressão de doença durante ou após o último regime terapêutico foram incluídos neste estudo. Os doentes que apresentaram erupção cutânea \geq grau 3 durante o tratamento anterior foram excluídos, de acordo com o Resumo das Características do Medicamento da pomalidomida. As características de doença e demográficas basais foram semelhantes entre os dois braços de tratamento. A mediana de idades dos doentes foi de 67 anos (intervalo entre 35 a 90 anos), 18% com \geq 75 anos, 53% eram homens e 89% caucasianos. Os doentes receberam uma mediana de 2 linhas de tratamento anteriores. Todos os doentes receberam tratamento anterior com um inibidor de proteossoma (IP) e lenalidomida, e 56% dos doentes receberam previamente um transplante de células estaminais (TACE). Noventa e seis por cento (96%) dos doentes receberam tratamento prévio com bortezomib. A maioria dos doentes era refratária à lenalidomida (80%), ao IP (48%), ou a um agente imunomodulador e a um IP (42%). Onze por cento dos doentes receberam um tratamento de primeira linha anterior; todos eram refratários à lenalidomida e 32,4% eram refratários tanto à lenalidomida como a um IP. A eficácia foi avaliada pela sobrevivência livre de progressão (PFS) com base nos critérios do *International Myeloma Working Group (IMWG)*.

Com uma mediana de seguimento de 16,9 meses, a análise primária à PFS no estudo MMY3013 demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa no braço de D-Pd em comparação com o braço de Pd; a mediana de PFS foi de 12,4 meses no braço de D-Pd e de 6,9 meses no braço de Pd (HR [IC 95%]: 0,63 [0,47, 0,85]; valor p = 0,0018), representando uma redução de 37% no risco de progressão de doença ou de morte para doentes tratados com D-Pd *versus* Pd.

Figura 3: Curva Kaplan-Meier da PFS no estudo MMY3013



N.º em risco

Pd	153	121	93	79	61	52	46	36	27	17	12	5	5	1	0	0	0	0	0
D-Pd	151	135	111	100	87	80	74	66	48	30	20	12	8	5	3	2	2	2	1

Foi realizada uma análise adicional planejada de seguimento de SG após um seguimento mediano de 39,6 meses. Com maturidade de SG de 57%, a mediana de SG foi de 34,4 meses no braço D-Pd e de 23,7 meses no braço Pd (HR [IC 95%]: 0,82 [0,61, 1,11]).

Na tabela 13 abaixo são apresentados resultados de eficácia adicionais do estudo MMY3013.

Tabela 13 Resultados de eficácia do estudo MMY3013^a

	D-Pd (n=151)	Pd (n=153)
Resposta global (RCe+RC+RPMB+RP) n(%)^a	104 (68,9%)	71 (46,4%)
Valor p ^b	<0,0001	
Resposta completa estrita (RCe)	14 (9,3%)	2 (1,3%)
Resposta completa (RC)	23 (15,2%)	4 (2,6%)
Resposta parcial muito boa (RPMB)	40 (26,5%)	24 (15,7%)
Resposta parcial (RP)	27 (17,9%)	41 (26,8%)
Taxa de negatividade de MRD^c n(%)	13 (8,7%)	3 (2,0%)
IC 95% (%)	(4,7%, 14,3%)	(0,4%, 5,6%)
Valor p ^d	0,0102	

D-Pd=daratumumab-pomalidomida-dexametasona; Pd=pomalidomida-dexametasona; MRD=doença residual mínima; IC= intervalo de confiança.

^a Com base na população com intenção de tratar.

^b Valor p do teste do Qui-quadrado de *Cochran Mantel-Haenszel* ajustado por fatores de estratificação.

^c Taxa de negatividade de MRD é baseada na população com intenção de tratar e no limite de 10⁻⁵.

^d Valor p do teste exato de Fisher.

Em doentes respondedores, a mediana de tempo para resposta foi de 1 mês (intervalo: 0,9 a 9,1 meses) no grupo de D-Pd e de 1,9 meses (intervalo: 0,9 a 17,3 meses) no grupo de Pd. A mediana de duração de resposta não foi alcançada no grupo de tratamento D-Pd (intervalo: 1 a 34,9+ meses) e foi de 15,9 meses (intervalo: 1+ a 24,8 meses) no grupo de tratamento Pd.

Terapêutica em associação com bortezomib, ciclofosfamida e dexametasona em doentes com amiloidose AL

O estudo AMY3001, de fase III, aleatorizado, aberto e controlado por comparador ativo, comparou o tratamento com a formulação subcutânea de DARZALEX (1800 mg) em associação com bortezomib, ciclofosfamida e dexametasona (D-VCd) ao tratamento com bortezomib, ciclofosfamida e dexametasona (VCd) em doentes com amiloidose AL sistêmica recém-diagnosticada. A aleatorização foi estratificada pelo *Cardiac Staging System* da amiloidose AL, pelos países que normalmente oferecem o transplante autólogo de células estaminais (TACE) para doentes com amiloidose AL, e pela função renal.

Todos os doentes que participaram no estudo AMY3001 tinham amiloidose AL recém-diagnosticada com pelo menos um órgão afetado, doença hematológica mensurável, estadió cardíaco I-IIIa (com base na *European Modification da Mayo 2004 cardiac stage*), e classe NYHA I-IIIa. Os doentes com classe NYHA IIIB e IV foram excluídos.

Foram administrados semanalmente, nos dias 1, 8, 15 e 22 dos ciclos repetidos de 28 dias (4 semanas), bortezomib (SC; 1,3 mg/m² de área de superfície corporal), ciclofosfamida (via oral ou IV; 300 mg/m² de área de superfície corporal; dose máxima de 500 mg) e dexametasona (via oral ou IV; 40 mg ou dose reduzida de 20 mg para doentes > 70 anos de idade, ou índice de massa corporal [IMC] <18,5, ou para doentes com hipervolemia, diabetes *mellitus* mal controlada ou intolerância prévia ao tratamento com esteroides). Nos dias de administração de DARZALEX, uma dose de 20 mg de dexametasona foi administrada como um medicamento de pré-injeção e o restante foi administrado no dia a seguir à administração de DARZALEX. O bortezomib, ciclofosfamida e dexametasona foram administrados durante seis ciclos de 28 dias (4 semanas) em ambos os braços de tratamento, enquanto que o tratamento com DARZALEX foi mantido até à progressão da doença, início de um tratamento subsequente ou num máximo de 24 ciclos (~2 anos) desde a primeira dose do tratamento de estudo. Os ajustes de dose para o bortezomib, ciclofosfamida e dexametasona foram aplicados de acordo com as informações de prescrição do fabricante.

Um total de 388 doentes foram aleatorizados: 195 para o braço de D-VCd e 193 para o braço de VCd. As características de doença e demográficas basais foram semelhantes em ambos os braços de tratamento. A maioria (79%) dos doentes tinha doença de cadeias leves livre lambda. A mediana de idade dos doentes foi de 64 anos (intervalo: 34-87); 47% tinham ≥ 65 anos; 58% eram homens; 76% caucasianos, 17% asiáticos e 3% afro-americanos; 23% tinham amiloidose AL de estadió Cardíaco Clínico I, 40% tinham estadió II, 35% tinham estadió IIIa e 2% tinham estadió IIIB. Todos os doentes tinham um ou mais órgãos afetados e a mediana do número de órgãos envolvidos foi 2 (intervalo; 1-6) e 66% dos doentes tinha 2 ou mais órgãos envolvidos. O envolvimento de órgãos vitais foi: 71% cardíaco, 59% renal e 8% hepático. Os doentes com neuropatia periférica sensorial de grau 2 ou neuropatia periférica com dor de grau 1 foram excluídos. O objetivo primário de eficácia foi a taxa de resposta hematológica completa (RHC) como determinado pela avaliação da *Independent Review Committee* com base nos critérios do *International Concensus*. O Estudo AMY3001 demonstrou uma melhoria na RHC no braço de D-VCd em comparação com o braço de VCd. Os resultados de eficácia estão resumidos na tabela 14.

Tabela 14: Resultados de eficácia do estudo AMY3001^a

	D-VCd (n=195)	VCd (n=193)	Valor p
Resposta hematológica completa (RHC), n (%)	104 (53,3%)	35 (18,1%)	< 0,0001 ^b
Resposta parcial muito boa (RPMB), n (%)	49 (25,1%)	60 (31,1%)	
Resposta parcial (RP), n (%)	26 (13,3%)	53 (27,5%)	

RPMB hematológica ou melhor (RHC + RPMB), n (%)	153 (78,5%)	95 (49,2%)	< 0,0001 ^b
Sobrevivência livre de progressão da deterioração de órgãos principais (MOD-PFS), Taxa de risco com IC 95% ^c	0,58 (0,36; 0,93)		0,0211 ^d

D-VCd=daratumumab-bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona; VCd=bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona.

^a Todos os resultados da análise planejada após um seguimento mediano de 11,4 meses com base na população com intenção de tratar.

^b Valor p do teste do Qui-quadrado de *Cochran Mantel-Haenszel*.

^c O MOD-PFS definido como progressão hematológica, deterioração de órgãos principais (cardíaco ou renal) ou morte.

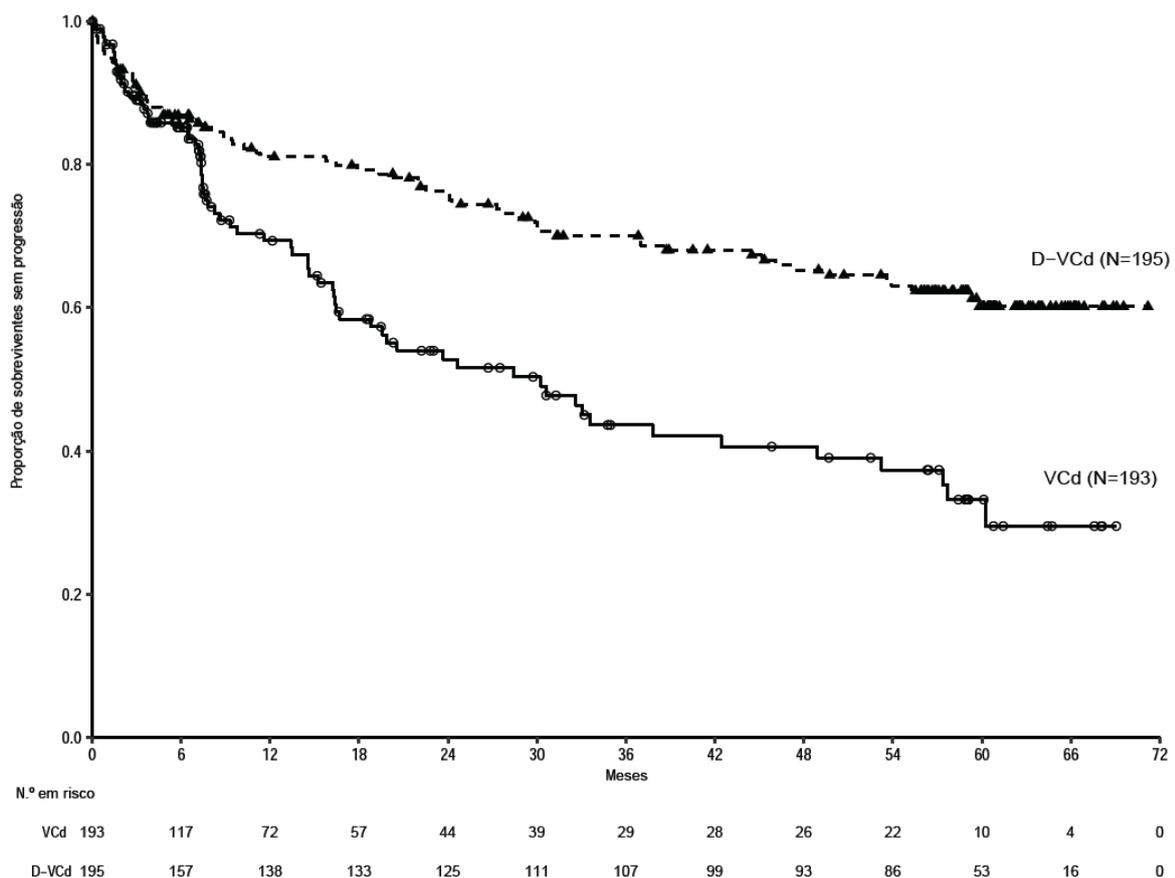
^d Valor p nominal do teste de log-rank ponderado de censura de probabilidade inversa.

Com um seguimento mediano de 11,4 meses, em doentes respondedores, a mediana de tempo para a RHC foi de 60 dias (intervalo: 8 a 299 dias) no grupo de D-VCd e de 85 dias (intervalo: 14 a 340 dias) no grupo de VCd. A mediana de tempo para a RPMB ou melhor foi de 17 dias (intervalo 5 a 336 dias) no grupo de D-VCd e 25 dias (intervalo: 8 a 171 dias) no grupo de VCd. A mediana de duração da RHC não foi alcançada em nenhum dos braços.

Após um seguimento mediano de 61,4 meses, as taxas globais de RHC foram de 59,5% (IC de 95%: 52,2, 66,4) no grupo D-VCd e de 19,2% (IC de 95%: 13,9, 25,4) no grupo VCd (odds ratio [D-VCd versus VCd] 6,03 com IC de 95%: 3,80, 9,58).

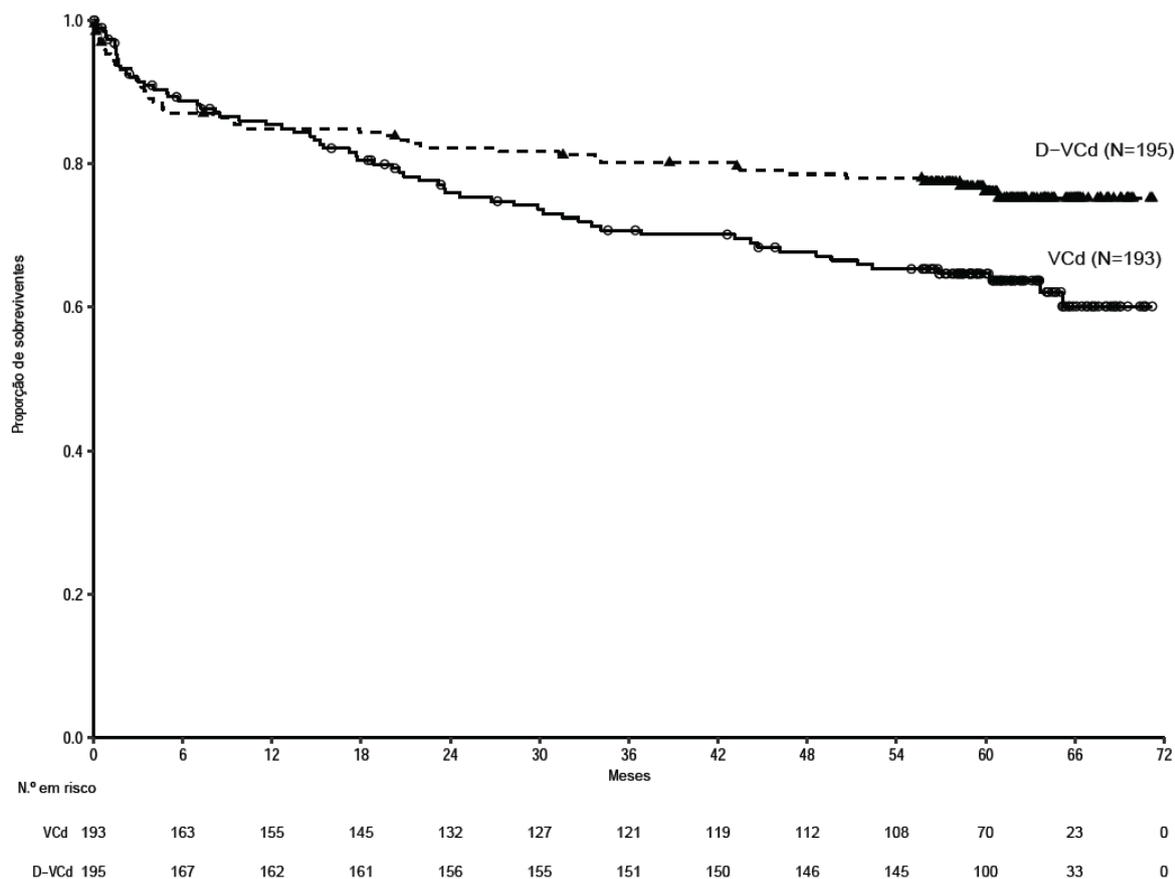
Os resultados de uma análise MOD-PFS após um seguimento mediano de 61,4 meses mostraram uma melhoria no MOD-PFS para os doentes do grupo D-VCd em comparação com o grupo VCd. A taxa de risco (HR) para o MOD-PFS foi de 0,44 (IC 95%: 0,31, 0,63) e o valor de p foi <0,0001. A mediana do MOD-PFS não foi atingida no braço D-VCd e foi de 30,2 meses no braço VCd. A taxa de MOD-PFS estimada por Kaplan-Meier aos 60 meses foi de 60% (IC 95%: 52, 67) no braço D-VCd e de 33% (IC 95%: 23, 44) no braço VCd.

Figura 4: Curva Kaplan-Meier do MOD-PFS no estudo AMY3001



Após um seguimento mediano de 61,4 meses, foram observadas um total de 112 mortes [n=46 (23,6%) D-VCd vs. n=66 (34,2%) grupo VCd]. A SG mediana não foi atingida em nenhum dos braços; no entanto, o HR para a SG foi de 0,62 (IC 95%: 0,42, 0,90) e o valor de p foi de 0,0121. A taxa de SG aos 60 meses foi de 76% (IC 95%: 69, 82) no braço D-VCd e foi de 65% (IC 95%: 57, 71) no braço VCd.

Figura 5: Curva Kaplan-Meier da SG no estudo AMY3001



Experiência clínica com daratumumab concentrado para solução para perfusão (formulação intravenosa)

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Terapêutica em associação com lenalidomida e dexametasona em doentes não elegíveis para transplante autólogo de células estaminais

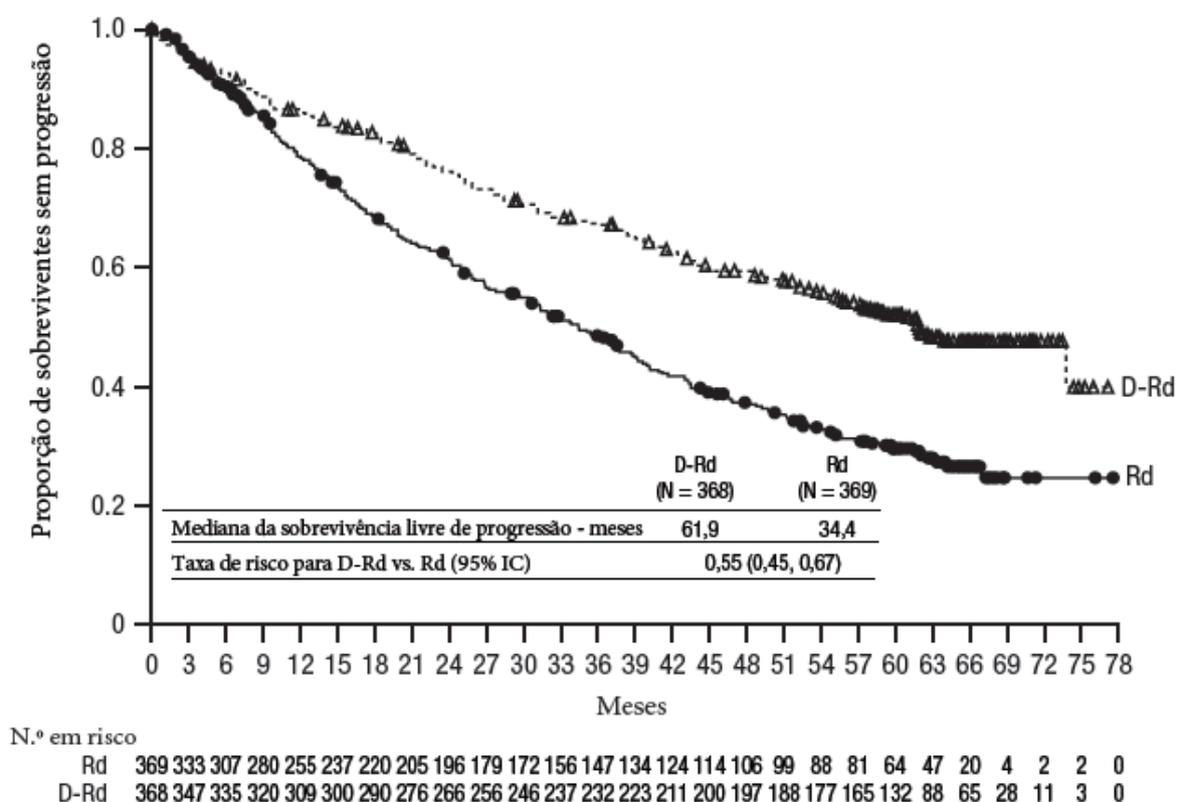
O estudo MMY3008, de fase III, aleatorizado, aberto e controlado por comparador ativo, comparou a terapêutica com daratumumab intravenoso 16 mg/kg em associação com lenalidomida e dexametasona em baixa dose (DRd) à terapêutica com lenalidomida e dexametasona em baixa dose (Rd) em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado. Foi administrada lenalidomida (25 mg uma vez ao dia por via oral nos dias 1-21 dos ciclos repetidos de 28 dias [4 semanas]) com dose baixa de dexametasona a 40 mg/semana por via oral ou intravenosa (ou uma dose reduzida de 20 mg/semana em doentes >75 anos ou com índice de massa corporal [IMC] <18,5). Nos dias de perfusão com daratumumab intravenoso, a dose de dexametasona foi administrada como medicamento pré-perfusão. Os ajustes de dose para a lenalidomida e a dexametasona foram aplicados de acordo com as informações de prescrição do fabricante. O tratamento foi mantido em ambos os braços de tratamento até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Um total de 737 doentes foram aleatorizados: 368 para o braço de DRd e 369 para o braço Rd. As características da doença e demográficas basais foram semelhantes entre os dois braços de tratamento. A mediana de idade dos doentes foi de 73 anos (intervalo: 45-90), com 44% dos doentes com idade ≥ 75 anos. A maioria dos doentes eram brancos (92%), homens (52%), 34% tinham uma pontuação de

desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0, 49,5% tinham uma pontuação de desempenho ECOG de 1 e 17% tinham uma pontuação de desempenho ECOG de ≥ 2 . Vinte e sete por cento tinham doença de estágio I do *International Staging System* (ISS) I, 43% tinham doença de estágio II do ISS e 29% tinham doença de estágio III do ISS. A eficácia foi avaliada pela sobrevivência livre de progressão (PFS), com base nos critérios do *International Myeloma Working Group* (IMWG) e na Sobrevivência Global (SG).

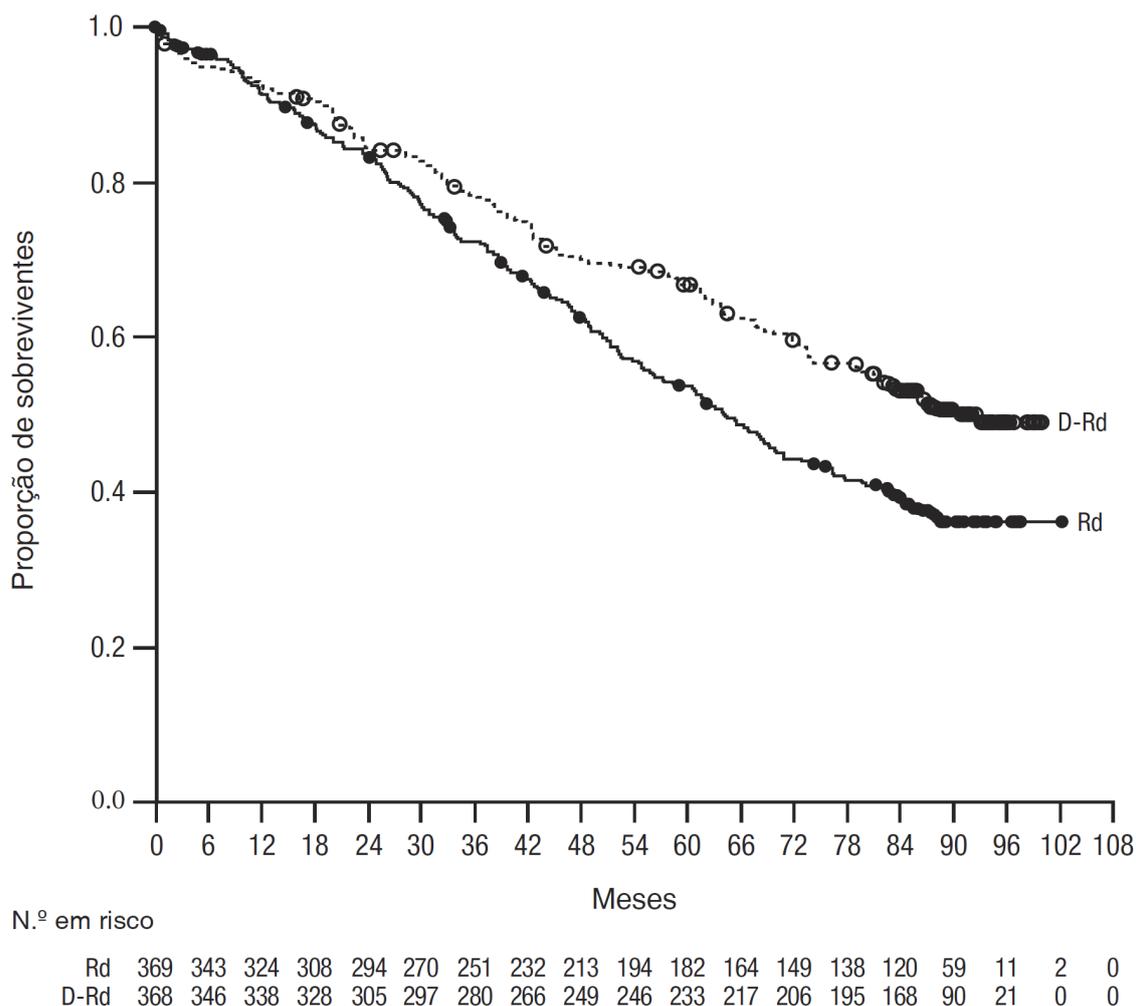
Com um seguimento mediano de 28 meses, a análise primária de PFS no Estudo MMY3008 mostrou uma melhoria no braço com DRd em comparação com o braço com Rd; a mediana de PFS não foi alcançada no braço com DRd e foi de 31,9 meses no braço com Rd (HR = 0,56; 95% IC: 0,43; 0,73; $p < 0,0001$), representando uma redução de 44% no risco de progressão da doença ou morte em doentes tratados com DRd. Os resultados de análise atualizada da PFS, após um seguimento mediano de 64 meses continuaram a mostrar uma melhoria na PFS para doentes no braço com DRd em comparação com o braço com Rd. A PFS mediana foi de 61,9 meses no braço com DRd e de 34,4 meses no braço com Rd (HR = 0,55; 95% IC: 0,45; 0,67).

Figura 6: Curva Kaplan-Meier da PFS no estudo MMY3008



Com um seguimento mediano de 56 meses, DRd mostrou uma vantagem na SG em comparação com o braço com Rd (HR=0,68; 95% IC: 0,53, 0,86; $p=0,0013$). Os resultados de uma análise atualizada de SG após uma mediana de 89 meses continuaram a mostrar uma melhoria na SG para doentes no braço com DRd em comparação com o braço com Rd. A SG mediana foi de 90,3 meses no braço com DRd e foi de 64,1 meses no braço com Rd (HR=0,67; 95% IC: 0,55, 0,82).

Figura 7: Curva Kaplan-Meier da SG no estudo MMY3008



Na tabela 15 abaixo são apresentados resultados de eficácia adicionais do estudo MMY3008.

Tabela 15: Resultados de eficácia adicionais do Estudo MMY3008^a

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Resposta global (RCe+RC+RPMB+RP) n(%) ^a	342 (92,9%)	300 (81,3%)
Valor p ^b	<0,0001	
Resposta completa estrita (RCe)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Resposta completa (RC)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Resposta parcial muito boa (RPMB)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Resposta parcial (RP)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
RC ou melhor (RCe + RC)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
Valor p ^b	<0,0001	
RPMB ou melhor (RCe + RC + RPMB)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
Valor p ^b	<0,0001	
Taxa de negatividade de MRD ^{a,c} n (%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
IC 95% (%)	(19,9%; 28,9%)	(4,9%; 10,5%)
<i>Odds ratio com IC 95%^d</i>	4,04 (2,55; 6,39)	
Valor p ^e	<0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomida-dexametasona; Rd=lenalidomida-dexametasona; MRD=doença residual mínima; IC=intervalo de confiança.

- ^a Com base na população com intenção de tratar.
- ^b Valor p do teste do Qui-quadrado de Cochran Mantel-Haenszel.
- ^c Com base no limite de 10^{-5} .
- ^d É utilizada uma estimativa de Mantel-Haenszel do *odds ratio* para tabelas não estratificadas. Um *odds ratio* >1 indica vantagem para DRd.
- ^e Valor p do teste exato de Fisher.

Em doentes respondedores, a mediana de tempo para a resposta foi de 1,05 meses (intervalo: 0,2 a 12,1 meses) no grupo com DRd e 1,05 meses (intervalo: 0,3 a 15,3 meses) no grupo com Rd. A duração mediana da resposta não foi alcançada no grupo com DRd e foi de 34,7 meses (IC 95%: 30,8, não estimável) no grupo com Rd.

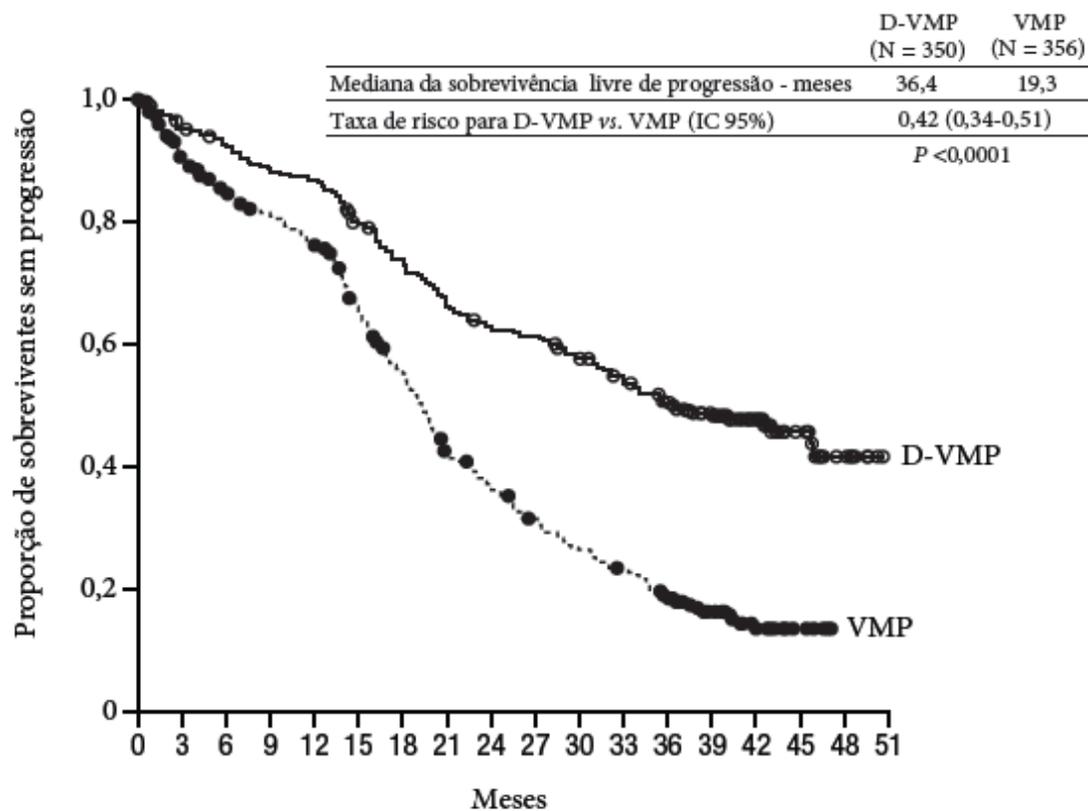
Terapêutica em associação com bortezomib, melfalano e prednisona (VMP) em doentes não elegíveis para transplante autólogo de células estaminais

O Estudo MMY3007, um estudo de fase III, aleatorizado, aberto e controlado por comparador ativo, comparou a terapêutica com daratumumab intravenoso 16 mg/kg em associação com bortezomib, melfalano e prednisona (D-VMP) à terapêutica com VMP em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado. Foi administrado bortezomib por injeção subcutânea numa dose de 1,3 mg/m² de área de superfície corporal, duas vezes por semana nas semanas 1, 2, 4 e 5 no primeiro ciclo de 6 semanas (ciclo 1; 8 doses), seguido de administrações uma vez por semana nas semanas 1, 2, 4 e 5 por mais oito ciclos de 6 semanas (ciclos 2-9; 4 doses por ciclo). Foram administrados por via oral 9 mg/m² de melfalano e 60 mg/m² de prednisona, nos dias 1 a 4 dos nove ciclos de 6 semanas (ciclos 1-9). O tratamento com daratumumab intravenoso foi continuado até à progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

Um total de 706 doentes foram aleatorizados: 350 para o braço com D-VMP e 356 para o braço com VMP. As características da doença e demográficas basais foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento. A mediana da idade dos doentes foi de 71 anos (intervalo: 40-93) com 30% dos doentes com idade ≥ 75 anos. A maioria dos doentes eram brancos (85%), mulheres (54%), 25% tinham uma pontuação de desempenho ECOG de 0; 50% tinham uma pontuação de desempenho ECOG de 1 e 25% tinham uma pontuação de desempenho ECOG de 2. Os doentes tinham mieloma IgG/IgA/cadeia leve em 64%/22%/10% dos casos, 19% tinham doença de estágio I do ISS, 42% tinham doença de estágio II do ISS, 38% tinham doença de estágio III do ISS e 84% tinham citogénica de risco padrão. A eficácia foi avaliada pela PFS, com base nos critérios do IMWG e na sobrevivência global (SG).

Com uma mediana de seguimento de 16,5 meses, a análise primária da PFS no estudo MMY3007 demonstrou uma melhoria no braço com D-VMP em comparação com o braço de VMP; a mediana de PFS não foi alcançada no braço com D-VMP e foi de 18,1 meses no braço com VMP (HR=0,5; IC 95%: 0,38, 0,65; $p < 0,0001$). Os resultados de uma análise atualizada da PFS, após uma mediana de seguimento de 40 meses, continuaram a demonstrar uma melhoria na PFS para doentes no braço com D-VMP em comparação com o braço VMP. A mediana de PFS foi de 36,4 meses no braço com D-VMP e de 19,3 meses no braço com VMP (HR=0,42; IC 95%: 0,34, 0,51; $p < 0,0001$), representando uma redução de 58% no risco de progressão da doença ou morte em doentes tratados com D-VMP.

Figura 8: Curva Kaplan-Meier de PFS no estudo MMY3007

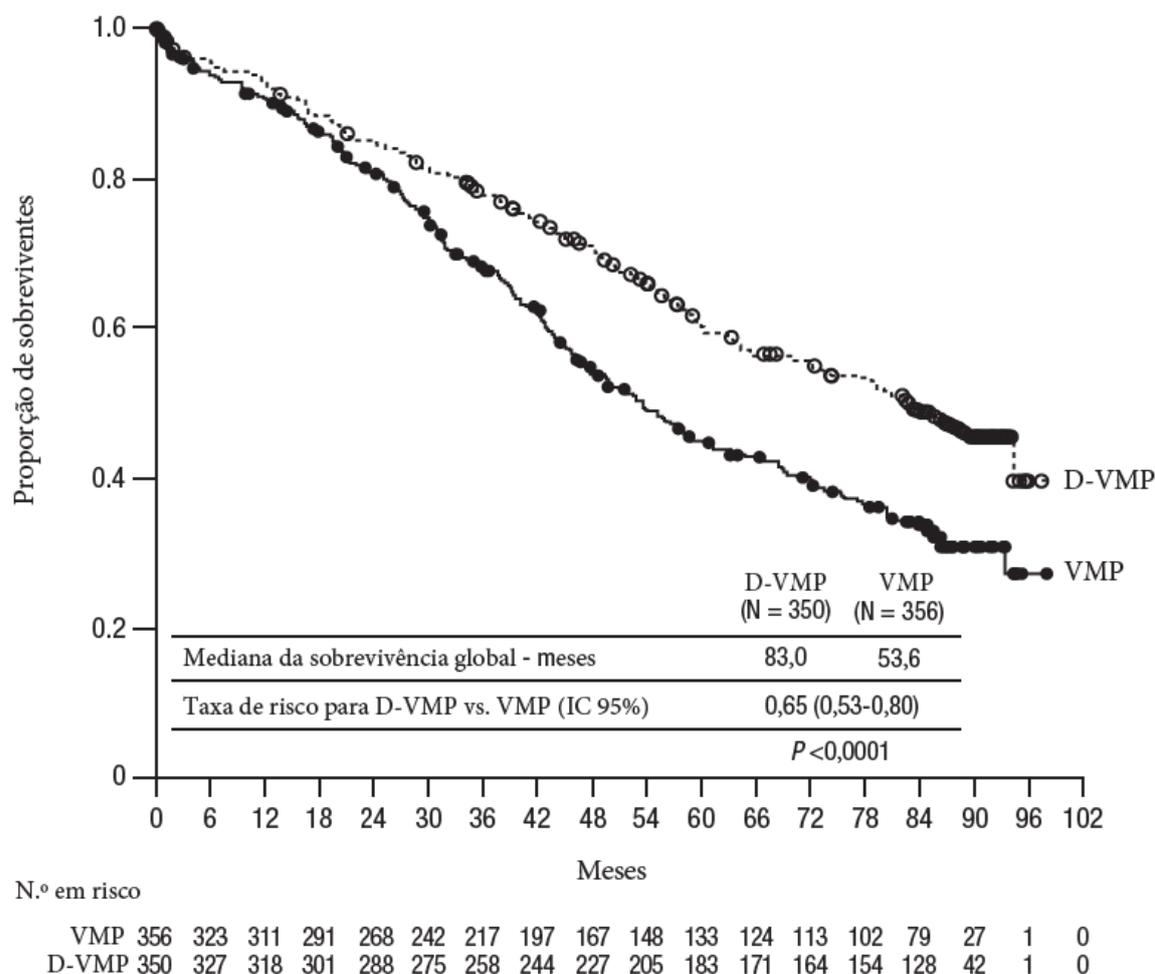


N.º em risco

VMP	356	304	278	263	246	207	171	128	110	93	78	67	51	29	15	7	0	0
D-VMP	350	322	312	298	292	265	243	220	207	202	188	173	160	113	63	26	9	0

Após uma mediana de seguimento de 40 meses, o braço com D-VMP demonstrou superioridade na SG em relação ao braço com VMP (HR=0,60; IC 95%: 0,46, 0,80; p=0,0003), representando uma redução de 40% no risco de morte em doentes tratados no braço com D-VMP. Após um seguimento mediano de 87 meses, a SG mediana foi de 83 meses (IC 95%: 72,5, NE) no braço D-VMP e 53,6 meses (IC 95%: 46,3, 60,9) no braço VMP.

Figura 9: Curva Kaplan-Meier de SG no estudo MMY3007



Na Tabela 16 abaixo são apresentados resultados de eficácia adicionais do estudo MMY3007.

Tabela 16: Resultados de eficácia adicionais do estudo MMY3007^a

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Resposta global (RCe+RC+RPMB+RP) [n (%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
Valor p ^b	<0,0001	
Resposta completa estrita (RCe) [n (%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Resposta completa (RC) [n (%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Resposta parcial muito boa (RPMB) [n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Resposta parcial (RP) [n (%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
Taxa de negatividade de MRD (IC 95%) ^c (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Odds ratio com IC 95% ^d	4,36 (2,64; 7,21)	
Valor p ^e	<0,0001	

D-VMP=daratumumab-bortezomib-melfalano-prednisona; VMP=bortezomib-melfalano-prednisona; MRD=doença residual mínima; IC=intervalo de confiança.

^a Com base na população com intenção de tratar.

^b Valor p do teste do Qui-quadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

^c Com base no limite de 10^{-5} .

^d É utilizada uma estimativa de Mantel-Haenszel do odds ratio comum para tabelas estratificadas. Um odds ratio >1 indica vantagem para D-VMP.

^e Valor p do teste exato de Fisher.

Em doentes respondedores, a mediana de tempo para a resposta foi de 0,79 meses (intervalo: 0,4 a 15,5 meses) no grupo com D-VMP e 0,82 meses (intervalo: 0,7 a 12,6 meses) no grupo com VMP. A

duração mediana da resposta não foi alcançada no grupo com D-VMP e foi de 21,3 meses (intervalo: 18,4, não estimável) no grupo com VMP.

Foi realizada uma análise de subgrupo nos doentes com pelo menos 70 anos, ou com 65-69 anos e pontuações de desempenho ECOG de 2 ou com idades inferiores a 65 anos de idade com comorbilidades significativas ou pontuações de desempenho ECOG de 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Os resultados de eficácia neste subgrupo foram consistentes com a população geral. Neste subgrupo, a mediana de PFS não foi alcançada no grupo D-VMP e foi de 17,9 meses no grupo com VMP (HR = 0,56; IC 95%: 0,42, 0,75; p <0,0001). A taxa de resposta global foi de 90% no grupo com D-VMP e 74% no grupo com VMP (taxa de RPMB: 29% no grupo com D-VMP e 26% no grupo com VMP; RC: 22% no grupo com D-VMP e 18% no grupo com VMP; taxa de RCe: 20% no grupo com D-VMP e 7% no grupo com VMP). Os resultados de segurança para este subgrupo foram consistentes com a população geral. Para além disso, as análises de segurança para o subgrupo de doentes com uma pontuação de desempenho de ECOG de 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84) foram também consistentes com a população geral.

Terapêutica em associação com bortezomib, talidomida e dexametasona (VTd) em doentes elegíveis para transplante autólogo de células estaminais (TACE)

O estudo MMY3006 é um estudo de fase III de 2 partes, aleatorizado, aberto e controlado por comparador ativo. A parte 1 comparou o tratamento de indução e consolidação com 16 mg/kg de daratumumab intravenoso em associação com bortezomib, talidomida e dexametasona (D-VTd) ao tratamento com bortezomib, talidomida e dexametasona (VTd) em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, elegíveis para TACE. A fase de consolidação do tratamento teve início no mínimo 30 dias pós-TACE, quando o doente tivesse recuperado o suficiente, e o enxerto estivesse completo. Na parte 2, os doentes com pelo menos uma resposta parcial (RP) até ao dia 100 após o transplante foram re-aleatorizados numa razão 1:1 para manutenção com daratumumab ou apenas observação. Apenas os resultados da parte 1 estão descritos daqui em diante.

Bortezomib foi administrado por injeção subcutânea ou injeção intravenosa, a uma dose de 1,3 mg/m² de área de superfície corporal, duas vezes por semana durante duas semanas (dias 1, 4, 8 e 11), em ciclos repetidos de 28 dias (4 semanas) de tratamento de indução (ciclos 1-4) e dois ciclos de consolidação (ciclos 5 e 6), após o TACE, depois do ciclo 4. A talidomida foi administrada por via oral a uma dose de 100 mg diárias durante os 6 ciclos de bortezomib. Dexametasona (oral ou intravenosa) foi administrada a uma dose de 40 mg nos dias 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23 dos ciclos 1 e 2, e 40 mg nos dias 1- 2 e 20 mg nos dias subsequentes (dias 8, 9, 15, 16) dos ciclos 3-4. Dexametasona 20 mg foi administrada nos dias 1, 2, 8, 9, 15, 16 nos ciclos 5 e 6. Nos dias de perfusão com daratumumab intravenoso, a dose de dexametasona foi administrada por via intravenosa como medicamento pré-perfusão. Os ajustes de dose para bortezomib, talidomida e dexametasona foram aplicados de acordo com as informações de prescrição do fabricante.

Um total de 1 085 doentes foram aleatorizados: 543 para o braço de D-VTd e 542 para o braço de VTd. As características da doença e demográficas basais foram semelhantes entre os dois braços de tratamento. A mediana da idade foi de 58 anos (intervalo: 22 a 65). Todos os doentes tinham ≤ 65 anos: 43% estavam na faixa etária ≥ 60-65 anos, 41% estavam na faixa etária ≥ 50-60 anos e 16% abaixo dos 50 anos de idade. A maioria era do sexo masculino (59%), 48% tinham uma pontuação de desempenho ECOG de 0, 42% tinham uma pontuação de desempenho ECOG de 1 e 10% tinham uma pontuação de desempenho ECOG de 2. Quarenta por cento tinham doença de Estádio I do *International Staging System* (ISS) I, 45% tinham doença de Estádio II do ISS e 15% tinham doença de Estádio III do ISS.

A eficácia foi avaliada pela taxa de resposta completa estrita (RCe no dia 100 após o transplante e pela PFS.

Tabela 17: Eficácia dos resultados do estudo MMY3006^a

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	Valor p^b
Avaliação da resposta no dia 100 após o transplante			
Resposta completa estrita (RCe)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010
RC ou melhor (RCe+RC)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	<0,0001
Resposta parcial muito boa ou melhor (RCe+RC+RPMB)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
Taxa de negatividade MRD ^{c,d} n(%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	<0,0001
IC 95% (%)	(59,5%, 67,8%)	(39,3%, 47,8%)	
<i>Odds ratio</i> com IC 95% ^e	2,27 (1,78, 2,90)		
Taxa de negatividade MRD em associação com RC ou melhor ^c n(%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	<0,0001
IC 95% (%)	(29,7%, 37,9%)	(16,6%, 23,5%)	
<i>Odds ratio</i> com IC 95% ^e	2,06 (1,56, 2,72)		

D-VTd=daratumumab-bortezomib-talidomida-dexametasona; VTd=bortezomib-talidomida-dexametasona; MRD= doença residual mínima; IC= intervalo de confiança.

^a Com base na população com intenção de tratar.

^b Valor p do teste do Qui-quadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

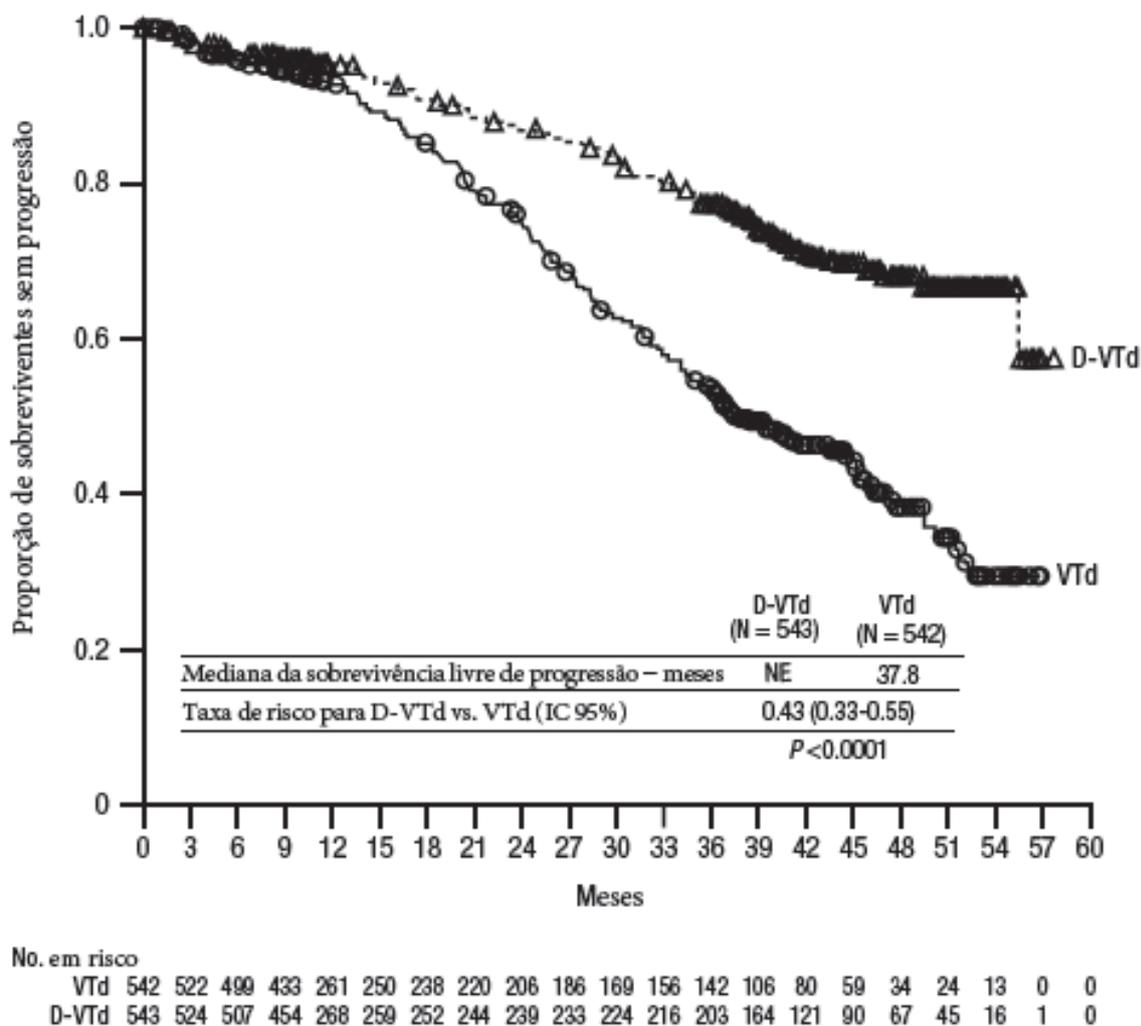
^c Com base no limite de 10^{-5} .

^d Independentemente da resposta por IMWG.

^e É utilizada uma estimativa de Mantel-Haenszel do *odds ratio* comum para tabelas estratificadas.

A análise primária da PFS, com um seguimento mediano de 18,8 meses, censurando os doentes que foram aleatorizados para a manutenção com daratumumab na segunda aleatorização, demonstrou HR=0,50; IC 95%: 0,34, 0,75; p=0,0005. Os resultados de uma análise atualizada de PFS com um seguimento mediano de 44,5 meses, censurando os doentes que foram aleatorizados para a manutenção com daratumumab na segunda aleatorização, foram HR=0,43; IC 95%: 0,33, 0,55; p < 0,0001. A PFS mediana não foi atingida no braço D-VTd e foi 37,8 meses no braço VTd.

Figura 10: Curva Kaplan-Meier para a PFS no estudo MMY3006



Mieloma múltiplo em recaída/refratário

Monoterapia:

A eficácia clínica e a segurança de daratumumab intravenoso em monoterapia no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recaída e refratário, cuja terapêutica anterior tenha incluído um inibidor do proteossoma e um imunomodulador e que tenham demonstrado progressão da doença à última terapêutica, foram demonstradas em dois estudos abertos.

No estudo MMY2002, 106 doentes com mieloma múltiplo em recaída e refratário receberam 16 mg/kg de daratumumab intravenoso até haver progressão da doença. A mediana da idade dos doentes foi de 63,5 anos (intervalo de 31 a 84 anos), 11% dos doentes tinham ≥ 75 anos de idade, sendo que 49% eram de sexo masculino e 79% eram caucasianos. Os doentes tinham recebido uma mediana de 5 linhas terapêuticas anteriores. Oitenta por cento dos doentes tinham recebido previamente transplante autólogo de células estaminais (TACE). As terapêuticas anteriores incluíram o bortezomib (99%), a lenalidomida (99%), a pomalidomida (63%) e o carfilzomib (50%). No nível basal, 97% dos doentes era refratário à última linha terapêutica, 95% era refratário quer ao inibidor do proteossoma (IP) quer ao agente imunomodulador (IMiD), 77% era refratário aos agentes alquilantes, 63% era refratário à pomalidomida e 48% dos doentes era refratário ao carfilzomib.

Os resultados de eficácia da análise preliminar pré-planeada, baseada na avaliação do Comité de Revisão Independente (CRI), encontram-se apresentados na tabela 18 abaixo.

Tabela 18: Resultados de eficácia avaliados pelo CRI do estudo MMY2002

Parâmetro de avaliação de eficácia	Daratumumab intravenoso 16 mg/kg N=106
Taxa de resposta global ¹ (TRG: RCe+RC+RPMB+RP) [n (%)] IC 95% (%)	31 (29,2) (20,8; 38,9)
Resposta completa estrita (RCe) [n (%)]	3 (2,8)
Resposta completa (RC) [n]	0
Resposta parcial muito boa (RPMB) [n (%)]	10 (9,4)
Resposta parcial (RP) [n (%)]	18 (17,0)
Taxa de benefício clínico (TRG+RM) [n (%)]	36 (34,0)
Mediana da duração da resposta [meses (IC 95%)]	7,4 (5,5; NE)
Mediana de tempo até resposta [meses (intervalo)]	1 (0,9; 5,6)

¹ Parâmetro de avaliação primário de eficácia (critérios do International Myeloma Working Group)

IC=intervalo de confiança; NE=não estimado; RM=resposta mínima

A taxa de resposta global (TRG) no MMY2002 foi similar, independentemente do tipo de terapêutica anti-mieloma prévia.

Numa atualização da sobrevivência, com uma mediana da duração de seguimento de 14,7 meses, a mediana da SG foi de 17,5 meses (IC 95%: 13,7; não estimada).

No estudo GEN501, 42 doentes com mieloma múltiplo em recaída e refratário receberam 16 mg/kg de daratumumab intravenoso até haver progressão da doença. A mediana da idade dos doentes foi de 64 anos (intervalo de 44 a 76 anos), sendo que 64% eram do sexo masculino e 76% eram caucasianos. Os doentes do estudo tinham recebido uma mediana de 4 linhas terapêuticas anteriores. Setenta e quatro por cento dos doentes tinha recebido previamente um TACE. As terapêuticas anteriores incluíram o bortezomib (100%), a lenalidomida (95%), a pomalidomida (36%) e o carfilzomib (19%). No nível basal, 76% doentes era refratário à última linha terapêutica, 64% era refratário quer a IP quer a IMiD, 60% era refratário aos agentes alquilantes, 36% era refratário à pomalidomida e 17% era refratário ao carfilzomib.

Uma análise preliminar pré-planeada demonstrou que o tratamento com 16 mg/kg de daratumumab originou uma TRG de 36% com 5% de RC e 5% de RPMB. A mediana de tempo até resposta foi de 1 (intervalo de 0,5 a 3,2) mês. A mediana de duração da resposta não foi atingida (IC 95%: 5,6 meses; não estimada).

Numa atualização da sobrevivência, com uma mediana de duração de seguimento de 15,2 meses, a SG mediana não tinha sido atingida (IC 95%: 19,9 meses; não estimado), estando 74% dos doentes ainda vivos.

Tratamento em associação com lenalidomida

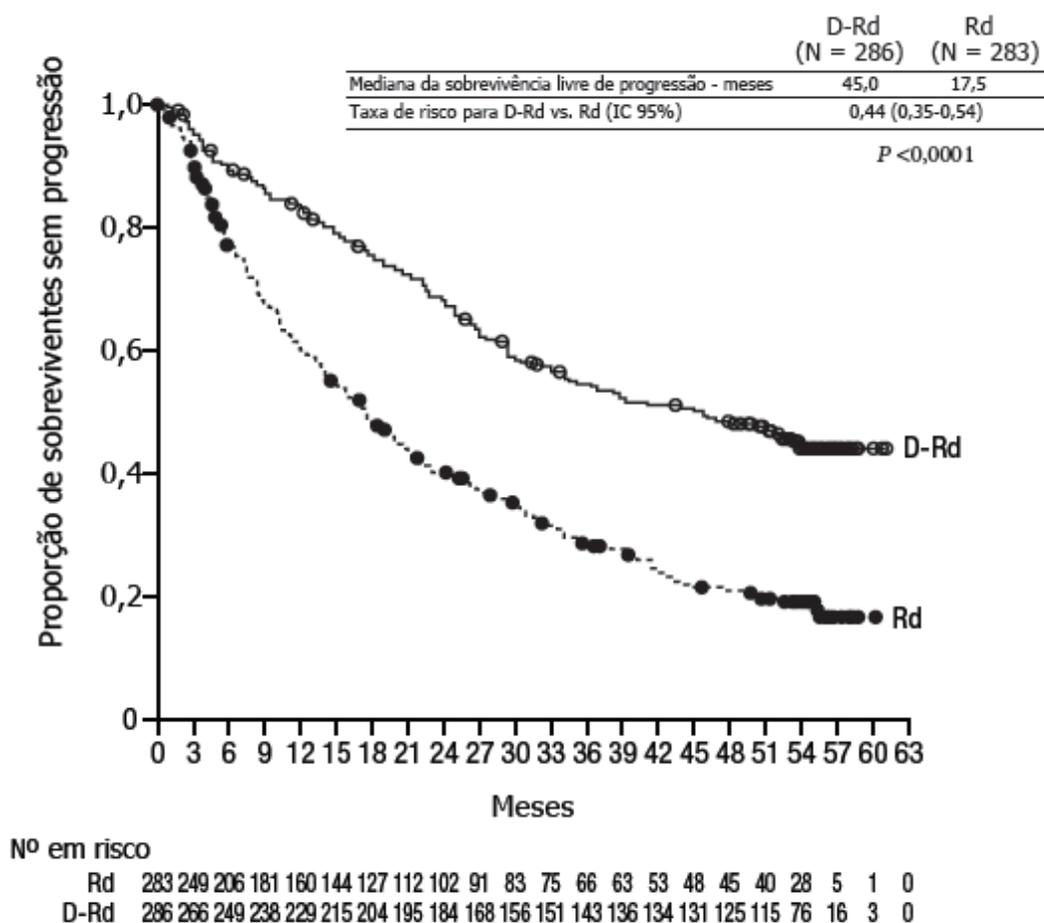
O estudo MMY3003, um ensaio de fase III, aleatorizado, aberto e controlado por comparador ativo, comparou o tratamento com 16 mg/kg de daratumumab intravenoso em associação com lenalidomida e dexametasona em baixa dose (DRd) ao tratamento com lenalidomida e dexametasona em baixa dose (Rd) em doentes com mieloma múltiplo em recaída ou refratário que tenham recebido pelo menos uma terapêutica anterior. Foi administrada lenalidomida (25 mg uma vez por dia, por via oral, nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias [4 semanas]) com dexametasona a 40 mg/semana (ou uma dose reduzida de 20 mg/semana para doentes com idade > 75 anos ou com IMC <18,5). Nos dias de perfusão com daratumumab intravenoso, 20 mg da dose de dexametasona foram administradas como medicamento pré-perfusão e o restante administrado no dia seguinte à perfusão. O tratamento foi continuado em ambos os braços até à progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

Um total de 569 doentes foram aleatorizados; 286 para o braço com DRd e 283 para o braço com Rd. As características da doença e demográficas basais foram semelhantes entre o braço com daratumumab intravenoso e o de controlo. A mediana da idade dos doentes foi de 65 anos (intervalo de 34 a 89 anos) e 11% tinham ≥ 75 anos. A maioria dos doentes (86%) recebeu um IP anteriormente, 55% dos doentes receberam anteriormente um IMiD, incluindo 18% dos doentes que tinham recebido

anteriormente lenalidomida; e 44% dos doentes receberam anteriormente um IP e um IMiD. No nível basal, 27% dos doentes eram refratários à última linha de tratamento. Dezoito por cento (18%) dos doentes eram refratários apenas a um IP e 21% eram refratários ao bortezomib. Os doentes refratários à lenalidomida foram excluídos do estudo.

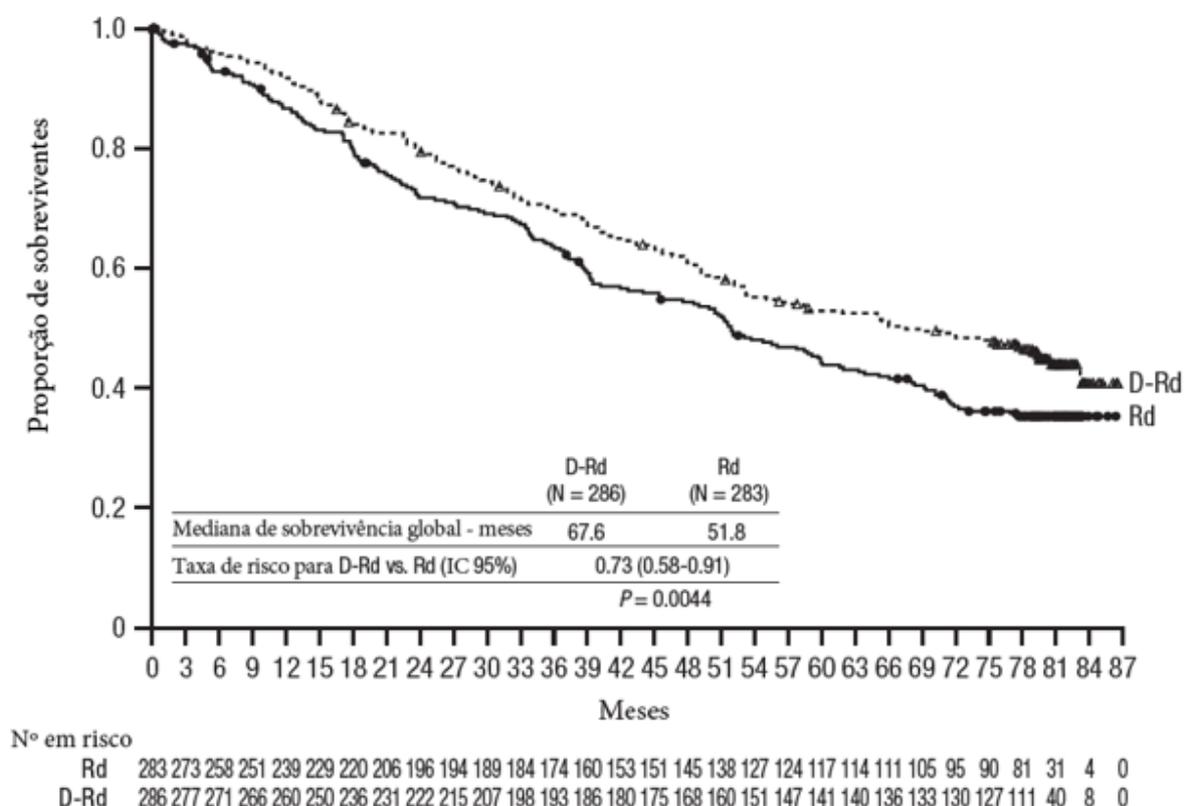
Com uma mediana de seguimento de 13,5 meses, a análise primária de PFS no estudo MMY3003 demonstrou uma melhoria no braço com DRd em comparação ao braço com Rd; a mediana de PFS não foi alcançada no braço com DRd e foi de 18,4 meses no braço com Rd (HR=0,37; IC 95%: 0,27, 0,52; $p < 0,0001$). Os resultados de uma análise atualizada da PFS após uma mediana de seguimento de 55 meses, continuaram a demonstrar uma melhoria na PFS para doentes no braço com DRd em comparação com o braço com Rd. A mediana de PFS foi de 45,0 meses no braço com DRd e 17,5 meses no braço com Rd (HR=0,44; IC 95%: 0,35, 0,54; $p < 0,0001$), representando uma redução de 56% no risco de progressão da doença ou morte em doentes tratados com DRd (ver figura 11).

Figura 11: Curva Kaplan-Meier para a PFS no estudo MMY3003



Após uma mediana de seguimento de 80 meses, o braço com DRd demonstrou superioridade na SG em relação ao braço com RD (HR=0,73; IC 95%: 0,58, 0,91; $p=0,0044$). A mediana de SG foi de 67,6 meses no braço com DRd e 51,8 meses no braço com Rd.

Figura 12: Curva Kaplan-Meier para a SG no estudo MMY3003



Resultados de eficácia adicionais do estudo MMY3003 estão apresentados na tabela 19 abaixo.

Tabela 19: Resultados de eficácia adicionais do estudo MMY3003

Número de doentes com resposta avaliável	DRd (n=281)	Rd (n=276)
Resposta global (RCe+RC+RPMB+RP) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
Valor de p ^a	< 0,0001	
Resposta completa estrita (RCe)	51 (18,1)	20 (7,2)
Resposta completa (RC)	70 (24,9)	33 (12,0)
Resposta parcial muito boa (RPMB)	92 (32,7)	69 (25,0)
Resposta parcial (RP)	48 (17,1)	89 (32,2)
Mediana de Tempo até Resposta [meses (IC 95%)]	1,0 (1,0, 1,1)	1,3 (1,1, 1,9)
Mediana da Duração da Resposta [meses (IC 95%)]	NE (NE, NE)	17,4 (17,4, NE)
Taxa de MRD negativa (IC 95%) ^b (%)	21,0 (16,4, 26,2)	2,8 (1,2, 5,5)
Odds ratio com IC 95% ^c	9,31 (4,31, 20,09)	
Valor de p ^d	< 0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomida-dexametasona; Rd=lenalidomida-dexametasona; MRD=doença residual mínima; IC=intervalo de confiança; NE=não estimável.

^a valor de p do teste do Qui-quadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

^b Com base na população intenção de tratar e limiar de 10^{-5} .

^c É utilizada uma estimativa do Mantel-Haenszel do odds ratio comum. Um odds ratio > 1 indica uma vantagem para DRd.

^d O valor de p surge do teste exato de Fisher.

Tratamento em associação com bortezomib:

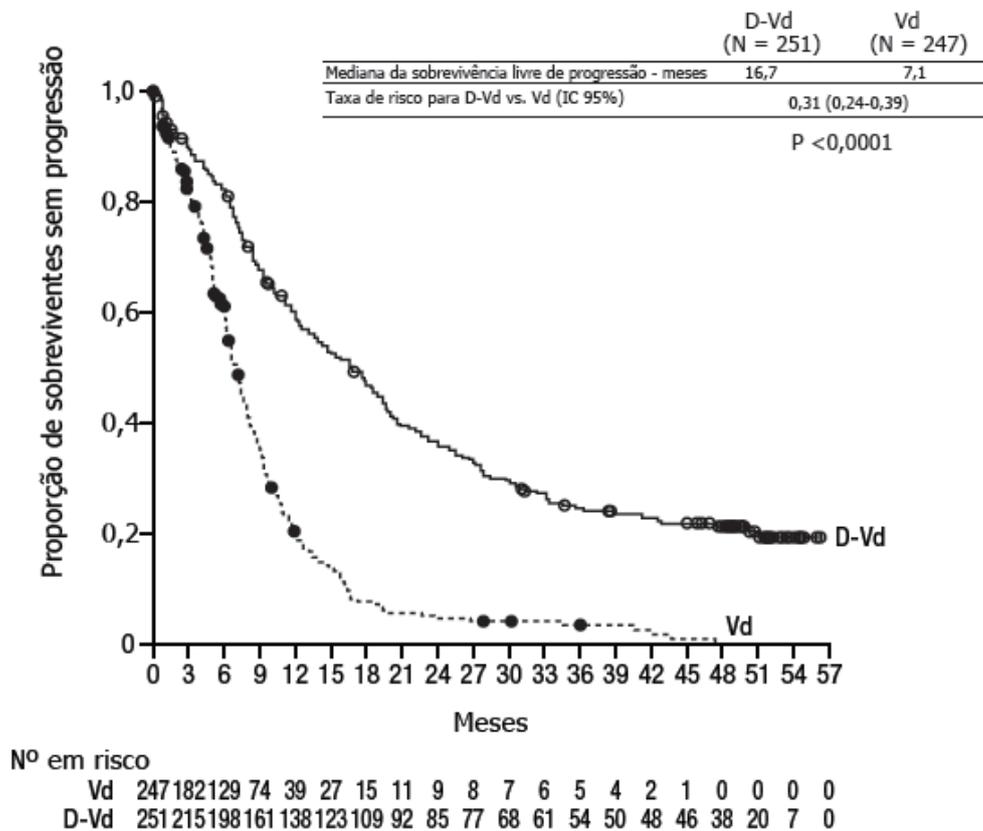
O estudo MMY3004, um ensaio de fase III, aleatorizado, aberto e controlado por comparador ativo, comparou o tratamento com 16 mg/kg de daratumumab intravenoso em associação com bortezomib e dexametasona (DVd) ao tratamento com bortezomib e dexametasona (Vd) em doentes com mieloma

múltiplo em recaída ou refratário que tenham recebido pelo menos uma terapêutica anterior. O bortezomib foi administrado por injeção subcutânea ou injeção intravenosa, a uma dose de 1,3 mg/m² da área de superfície corporal, duas vezes por semana durante duas semanas (dias 1, 4, 8 e 11), em ciclos de tratamento de 21 dias (3 semanas), durante um total de 8 ciclos. A dexametasona foi administrada por via oral a uma dose de 20 mg nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 de cada um dos 8 ciclos de bortezomib (80 mg/semana durante duas das três semanas do ciclo com bortezomib) ou uma dose reduzida de 20 mg/semana para os doentes > 75 anos, IMC < 18,5, diabetes *mellitus* mal controlada ou intolerância prévia à terapêutica com esteroides. Nos dias de perfusão de daratumumab intravenoso, foram administrados 20 mg da dose de dexametasona como medicamento pré-perfusão. O tratamento com daratumumab intravenoso continuou até haver progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Um total de 498 doentes foram aleatorizados; 251 para o braço com DVd e 247 para o braço com Vd. As características demográficas e da doença basais foram semelhantes entre o braço de daratumumab intravenoso e o de controlo. A mediana da idade dos doentes foi de 64 anos (intervalo de 30 a 88 anos) e 12% tinham ≥ 75 anos. Sessenta e nove por cento (69%) dos doentes receberam um IP previamente (66% receberam bortezomib) e 76% dos doentes receberam um IMiD (42% receberam lenalidomida). No nível basal, 32% dos doentes eram refratários à última linha de tratamento. Trinta e três por cento (33%) dos doentes eram refratários a um IMiD apenas, e 28% eram refratários à lenalidomida. Os doentes refratários ao bortezomib foram excluídos do estudo.

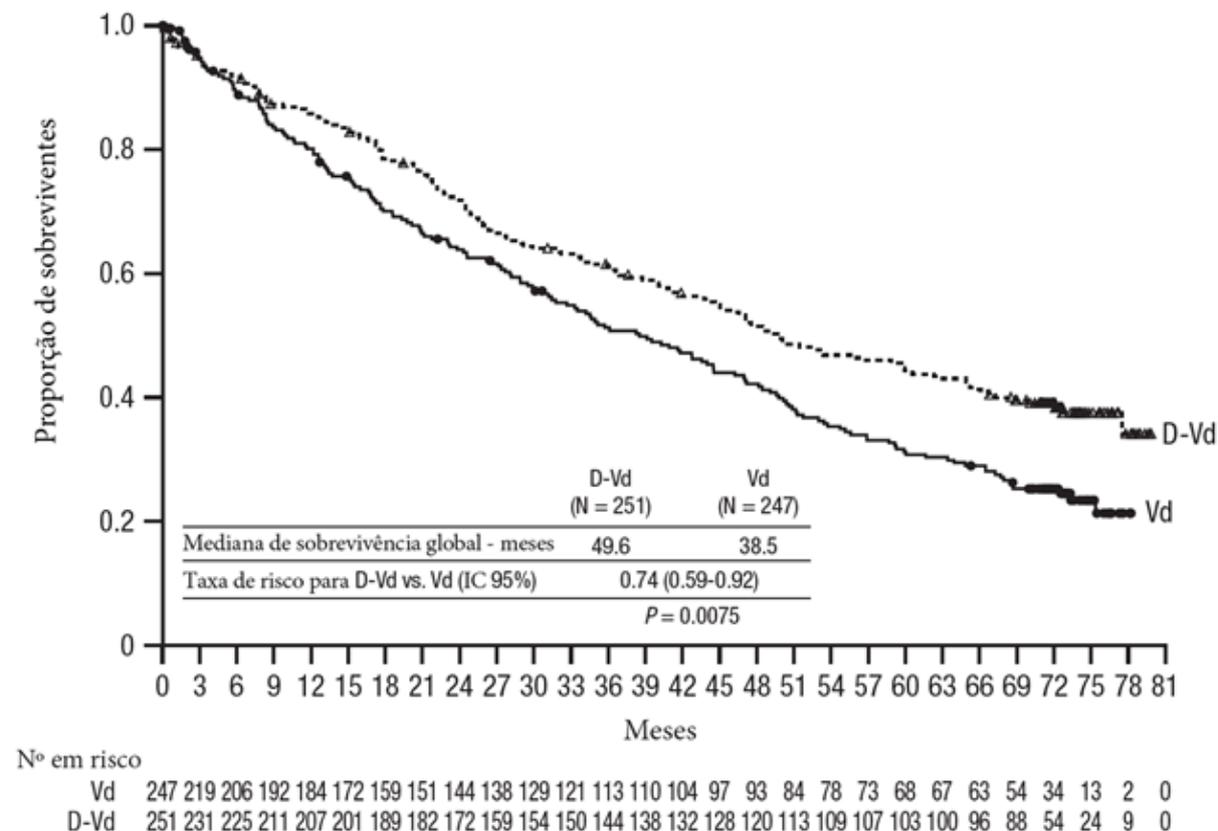
Com uma mediana de seguimento de 7,4 meses, a análise primária de PFS no estudo MMY3004 demonstrou uma melhoria no braço com DVd em comparação ao braço com Vd; a mediana de PFS não foi alcançada no braço com DVd e foi de 7,2 meses no braço com Vd (HR [IC 95%]: 0,39 [0,28, 0,53]; p < 0,0001). Os resultados de análise atualizada da PFS após uma mediana de seguimento de 50 meses, continuaram a demonstrar uma melhoria na PFS para doentes no braço com DVd em comparação com o braço com Vd. A mediana de PFS foi de 16,7 meses no braço com DVd e 7,1 meses no braço com Vd (HR [IC 95%]: 0,31 [0,24, 0,39]; p < 0,0001), representando uma redução de 69% no risco de progressão da doença ou morte em doentes tratados com DVd em comparação com Vd (ver figura 13).

Figura 13: Curva Kaplan-Meier para a PFS no estudo MMY3004



Após uma mediana de seguimento de 73 meses, o braço com DVd demonstrou superioridade na SG em relação ao braço com Vd (HR=0,74; IC 95%: 0,59, 0,92; p=0,0075). A mediana de SG foi de 49,6 meses no braço com DVd e 38,5 meses no braço com Vd.

Figura 14: Curva de Kaplan-Meier para a SG no estudo MMY3004



Resultados de eficácia adicionais do estudo MMY3004 estão apresentados na tabela 20 abaixo.

Tabela 20: Resultados de eficácia adicionais do estudo MMY3004

Número de doentes com resposta avaliável	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Resposta global (RCe+RC+RPMB+RP) n(%)	199 (82,9)	148 (63,2)
Valor de p ^a	< 0,0001	
Resposta completa estrita (RCe)	11 (4,6)	5 (2,1)
Resposta completa (RC)	35 (14,6)	16 (6,8)
Resposta parcial muito boa (RPMB)	96 (40,0)	47 (20,1)
Resposta parcial (RP)	57 (23,8)	80 (34,2)
Mediana de tempo até resposta [meses (intervalo)]	0,9 (0,8, 1,4)	1,6 (1,5, 2,1)
Mediana da duração da resposta [meses (IC 95%)]	NE (11,5, NE)	7,9 (6,7, 11,3)
Taxa de MRD negativa (IC 95%) ^b	8,8% (5,6%, 13,0%)	1,2% (0,3%, 3,5%)
Odds ratio com IC 95% ^c	9,04 (2,53, 32,21)	
Valor de p ^d	0,0001	

DVd=daratumumab-bortezomib-dexametasona; Vd=bortezomib-dexametasona; MRD=doença residual mínima; IC=intervalo de confiança; NE=não estimável.

^a valor de p do teste do Qui-quadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

^b Com base na população intenção de tratar e limiar de 10^{-5} .

^c É utilizada uma estimativa do Mantel-Haenszel do odds ratio comum. Um odds ratio > 1 indica uma vantagem para DVd.

^d O valor de p surge do teste exato de Fisher.

Eletrofisiologia cardíaca

O daratumumab, sendo uma grande proteína, tem baixa afinidade de interações diretas com canais iónicos. O efeito de daratumumab no intervalo QTc foi avaliado num estudo aberto com 83 doentes (Estudo GEN501) com mieloma múltiplo em recaída e refratário após perfusões de daratumumab (4 a 24 mg/kg). A análise linear conjunta PK-PD não indicou um grande aumento na média do intervalo QTcF (i.e., maior que 20 ms) à C_{max} de daratumumab.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com DARZALEX em todos os subgrupos da população pediátrica no mieloma múltiplo (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Num estudo de monoterapia, em doentes com mieloma múltiplo, a exposição ao daratumumab após a administração recomendada de 1800 mg da formulação subcutânea de DARZALEX (semanalmente durante 8 semanas, duas vezes por semana durante 16 semanas, mensalmente depois disso), em comparação com 16 mg/kg de daratumumab intravenoso para o mesmo esquema posológico, demonstrou não-inferioridade para o objetivo co-primário C_{\min} máxima (pré-dose do dia 1 do ciclo 3), com média \pm DP de 593 ± 306 $\mu\text{g/ml}$ comparado com 522 ± 226 $\mu\text{g/ml}$ para daratumumab intravenoso, com uma razão de média geométrica de 107,93% (90% IC: 95,74-121,67).

Num estudo de associação, AMY3001, em doentes com amiloidose AL, a C_{\min} máxima (pré-dose do dia 1 do ciclo 3) foi semelhante à do mieloma múltiplo com média \pm DP de 597 ± 232 $\mu\text{g/ml}$ após a administração recomendada de 1800 mg da formulação subcutânea de DARZALEX (semanalmente durante 8 semanas, duas vezes por semana durante 16 semanas, mensalmente depois disso).

Após a administração da dose recomendada de 1800 mg de DARZALEX solução para injeção subcutânea, as concentrações máximas (C_{\max}) aumentaram em 4,8 vezes e a exposição total (AUC_{0-7} dias) aumentou em 5,4 vezes desde a primeira dose até à última dose semanal (8ª dose). Para DARZALEX solução para injeção subcutânea, as concentrações séricas mínimas mais altas são tipicamente observadas no final do esquema posológico semanal tanto para monoterapia como para terapêutica combinada.

Em doentes com mieloma múltiplo, as concentrações mínimas simuladas após 6 doses semanais de 1800 mg de DARZALEX solução para injeção subcutânea para terapêutica de combinação foram semelhantes às da monoterapia com 1800 mg DARZALEX solução para injeção subcutânea.

Em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado elegíveis para TACE, a exposição ao daratumumab no estudo de associação com bortezomib, lenalidomida e dexametasona (estudo MMY3014) foi semelhante à de monoterapia, com uma C_{\min} máxima média (pré-dose do dia 1 do ciclo 3) \pm DP de 526 ± 209 $\mu\text{g/ml}$ após a administração recomendada de 1800 mg de DARZALEX solução para injeção subcutânea (semanalmente durante 8 semanas, duas vezes por semana durante 16 semanas, mensalmente depois disso).

Em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado para os quais não estava previsto o TACE como terapêutica inicial ou que não eram elegíveis para TACE, a exposição ao daratumumab no estudo de associação com bortezomib, lenalidomida e dexametasona (estudo MMY3019) foi semelhante à de monoterapia e outras terapêuticas de associação com regimes posológicos semelhantes, com uma C_{\min} máxima média (pré-dose do dia 1 do ciclo 3) \pm DP de 407 ± 183 $\mu\text{g/ml}$ após a administração recomendada de 1800 mg de DARZALEX solução para injeção subcutânea (semanalmente durante 6 semanas, três vezes por semana durante 18 semanas, mensalmente depois disso).

Em doentes com mieloma múltiplo, a exposição ao daratumumab no estudo de associação com pomalidomida e dexametasona (estudo MMY3013) foi semelhante à de monoterapia, com uma C_{\min} máxima média (pré-dose do dia 1 do ciclo 3) \pm DP de 537 ± 277 $\mu\text{g/ml}$ após a administração recomendada de 1800 mg de DARZALEX solução para injeção subcutânea (semanalmente durante 8 semanas, duas vezes por semana durante 16 semanas, mensalmente depois disso).

Absorção e distribuição

Na dose recomendada de 1800 mg, em doentes com mieloma múltiplo, a biodisponibilidade absoluta de DARZALEX solução para injeção subcutânea é de 69%, com uma taxa de absorção de $0,012 \text{ hora}^{-1}$, com concentrações máximas a ocorrer em 70 a 72 horas ($T_{\text{máx}}$). Na dose recomendada de 1800 mg, em doentes com amiloidose AL, a biodisponibilidade absoluta não foi estimada, a constante da taxa de absorção foi de $0,77 \text{ dia}^{-1}$ (8,31% CV) e as concentrações máximas ocorreram em 3 dias.

A estimativa da média prevista por modelos do volume de distribuição para o compartimento central foi de 5,25 l (36,9% CV) e para o compartimento periférico (V2) foi de 3,78 l, na monoterapia com daratumumab, e a estimativa média por modelo do volume de distribuição para o V1 foi de 4,36 l (28,0% CV) e no V2 foi de 2,80 l quando daratumumab foi administrado em associação com pomalidomida e dexametasona em doentes com mieloma múltiplo. Em doentes com amiloidose AL, o modelo do volume de distribuição aparente estimado após a administração subcutânea foi de 10,8 l (3,1% CV). Estes resultados sugerem que o daratumumab está principalmente localizado no sistema vascular com distribuição limitada no tecido extravascular.

Metabolismo e eliminação

Daratumumab demonstra uma farmacocinética dependente tanto da concentração como do tempo com a eliminação linear e não linear (saturável) paralela que é característica da depuração mediada pelo alvo. O modelo de farmacocinética populacional estimou um valor médio de depuração para o daratumumab de 4,96 ml/h (58,7% CV) em monoterapia com daratumumab e de 4,32 ml/h (43,5% CV) quando o daratumumab é administrado em associação com pomalidomida e dexametasona em doentes com mieloma múltiplo. Em doentes com amiloidose AL, a depuração aparente após a administração subcutânea é de 210 ml/dia (4,1% CV). A média geométrica baseada em modelos para a semivida associada com a eliminação linear é de 20,4 dias (22,4% CV) na monoterapia com daratumumab e de 19,7 dias (15,3% CV) quando o daratumumab é administrado em associação com pomalidomida e dexametasona em doentes com mieloma múltiplo e de 27,5 dias (74,0% CV) em doentes com amiloidose AL. Para os regimes de monoterapia e de associação, o estado estacionário é atingido aproximadamente 5 meses após o início de cada esquema posológico de 4 semanas, na dose recomendada (1800 mg; uma vez por semana durante 8 semanas, a cada 2 semanas durante 16 semanas e depois disso a cada 4 semanas).

A análise farmacocinética da população foi realizada usando dados de monoterapia e de terapêutica combinada com DARZALEX solução para injeção subcutânea dos estudos de mieloma múltiplo e as exposições farmacocinéticas previstas estão resumidas na tabela 21. As exposições ao daratumumab foram semelhantes entre os doentes tratados com DARZALEX solução para injeção subcutânea em monoterapia e em combinações terapêuticas.

Tabela 21: Exposição ao daratumumab após administração em monoterapia da formulação subcutânea de DARZALEX (1800 mg) ou de daratumumab intravenoso (16 mg/kg) em doentes com mieloma múltiplo

Parâmetros farmacocinéticos	Ciclos	daratumumab subcutâneo Mediana (percentil 5°; 95°)	daratumumab intravenoso Mediana (percentil 5°; 95°)
C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	Ciclo 1, 1ª dose semanal	123 (36; 220)	112 (43; 168)
	Ciclo 2, última dose semanal (ciclo 3 dia 1 C_{min})	563 (177; 1063)	472 (144; 809)
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	Ciclo 1, 1ª dose semanal	132 (54; 228)	256 (173; 327)
	Ciclo 2, última dose semanal	592 (234; 1114)	688 (369; 1061)
$AUC_{0-7 \text{ dias}}$ ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{dia}$)	Ciclo 1, 1ª dose semanal	720 (293; 1274)	1187 (773; 1619)
	Ciclo 2, última dose semanal	4017 (1515; 7564)	4019 (1740; 6370)

As exposições farmacocinéticas previstas para 526 doentes com mieloma múltiplo elegível para transplante que receberam DARZALEX solução para injeção subcutânea em associação com VRd estão resumidas na tabela 22.

Tabela 22: Exposição ao daratumumab após a administração da formulação subcutânea de DARZALEX (1800 mg) em associação com VRd em doentes com mieloma múltiplo elegíveis para transplante

Parâmetros farmacocinéticos	Ciclos	daratumumab subcutâneo Mediana (percentil 5°; 95°)
C _{min} máxima (µg/ml)	Ciclo 1, 1ª dose semanal	113 (66; 171)
	Ciclo 2, última dose semanal (ciclo 3 dia 1 C _{min} máxima)	651 (413; 915)
C _{max} (µg/ml)	Ciclo 1, 1ª dose semanal	117 (67; 179)
	Ciclo 2, última dose semanal	678 (431; 958)
AUC _{0-7 dias} (µg/ml•dia)	Ciclo 1, 1ª dose semanal	643 (322; 1027)
	Ciclo 2, última dose semanal	4637 (2941; 6522)

Utilizando dados da solução de DARZALEX solução para injeção subcutânea para tratamento combinado em doentes com amiloidose AL, a análise farmacocinética da população foi realizada com dados de 211 doentes. Na dose recomendada de 1800 mg, as concentrações de daratumumab previstas foram ligeiramente mais elevadas, mas geralmente dentro do mesmo intervalo, em comparação com os doentes com mieloma múltiplo.

Tabela 23: Exposição ao daratumumab após a administração da formulação subcutânea de DARZALEX (1800 mg) em doentes com amiloidose AL

Parâmetros farmacocinéticos	Ciclos	daratumumab subcutâneo Mediana (percentil 5°; 95°)
C _{min} máxima (µg/ml)	Ciclo 1, 1ª dose semanal	138 (86; 195)
	Ciclo 2, última dose semanal (ciclo 3 dia 1 C _{min} máxima)	662 (315; 1 037)
C _{max} (µg/ml)	Ciclo 1, 1ª dose semanal	151 (88; 226)
	Ciclo 2, última dose semanal	729 (390; 1 105)
AUC _{0-7 dias} (µg/ml•dia)	Ciclo 1, 1ª dose semanal	908 (482; 1 365)
	Ciclo 2, última dose semanal	4 855 (2 562; 7 522)

Populações especiais

Idade e género

Com base em análises de farmacocinética populacional em doentes (33-92 anos) a receber monoterapia ou várias terapêuticas de combinação, a idade não teve nenhum efeito estatisticamente significativo na farmacocinética de daratumumab. Não é necessária individualização dos doentes com base na idade.

O género teve um efeito estatisticamente significativo nos parâmetros de farmacocinética em doentes com mieloma múltiplo, mas não nos doentes com amiloidose AL. Foi observada uma exposição ligeiramente maior em mulheres que em homens, mas a diferença na exposição não é considerada clinicamente significativa. Não é necessária individualização dos doentes com base no género.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos formais com a formulação subcutânea de DARZALEX em doentes com compromisso renal. Foram realizadas análises de farmacocinética populacional baseadas em dados de função renal pré-existent em doentes com mieloma múltiplo a receber a formulação subcutânea de DARZALEX em monoterapia ou em várias combinações terapêuticas em doentes com mieloma múltiplo ou amiloidose AL. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na exposição a daratumumab, entre os doentes com compromisso renal e aqueles com função renal normal.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos formais com a formulação subcutânea de DARZALEX em doentes com compromisso hepático.

Foram realizadas análises de farmacocinética populacional em doentes com mieloma múltiplo a receber a formulação subcutânea de DARZALEX em monoterapia ou em várias combinações terapêuticas em doentes com mieloma múltiplo e amiloidose AL.

Não foram observadas diferenças clinicamente importantes na exposição ao daratumumab entre os doentes com função hepática normal e com compromisso hepático ligeiro. O número reduzido de doentes com compromisso hepático moderado e grave não permitem tirar conclusões significativas para estas populações.

Raça

Com base em análises de farmacocinética populacional em doentes a receber a formulação subcutânea de DARZALEX em monoterapia ou em várias combinações terapêuticas, a exposição ao daratumumab foi semelhante entre raças.

Peso corporal

A administração da formulação subcutânea de DARZALEX na dose fixa de 1800 mg em monoterapia atingiu uma exposição adequada em todos os subgrupos de peso corporal. Em doentes com mieloma múltiplo, a média da C_{min} do dia 1 do ciclo 3 no subgrupo de baixo peso corporal (≤ 65 kg) foi 60% mais alta e no subgrupo de maior peso corporal (> 85 kg) 12% mais baixa que no subgrupo de daratumumab intravenoso. Em alguns doentes com peso corporal > 120 kg, foi observada uma exposição mais baixa que pode resultar numa redução da eficácia. No entanto, esta observação é baseada num número limitado de doentes.

Em doentes com amiloidose AL, não foram observadas diferenças significativas na C_{min} máxima em relação ao peso corporal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados toxicológicos derivaram de estudos com daratumumab realizados em chimpanzés e com o anticorpo anti-CD38 substituído em macacos cinomolgos. Não foi realizado nenhum estudo de toxicidade crónica.

Não foi realizado nenhum estudo em animais para estabelecer o potencial carcinogénico de daratumumab.

Não foi realizado nenhum estudo em animais para avaliar os potenciais efeitos de daratumumab na reprodução e desenvolvimento ou para determinar os potenciais efeitos na fertilidade de homens ou mulheres.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade, genotoxicidade ou fertilidade para a hialuronidase humana recombinante. Não foram registados efeitos na função e nos tecidos reprodutivos e não houve exposição sistémica da hialuronidase em macacos que receberam 22000 U/kg/semana por via subcutânea (12 vezes a dose humana) durante 39 semanas. Uma vez que a hialuronidase é uma forma recombinante da hialuronidase humana endógena, não são expectáveis carcinogenicidade, mutagénese ou efeitos na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hialuronidase humana recombinante (rHuPH20)
L-histidina
Cloridrato de L-histidina mono-hidratado

L-metionina
Polissorbato 20 (E432)
Sorbitol (E420)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser usado com outros materiais, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

3 anos.

Durante o prazo de validade, o medicamento em frascos para injetáveis não perfurados pode ser armazenado à temperatura ambiente ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) por um período único de até 24 horas. Uma vez que o produto tenha sido retirado do frigorífico, não deve voltar a ser refrigerado (ver secção 6.6).

Seringa preparada

A estabilidade química e física em utilização na seringa foi demonstrada durante 24 horas em condições refrigeradas (2°C – 8°C), seguida por não mais de 12 horas a 15°C – 25°C e à luz ambiente. De um ponto de vista microbiológico, a não ser que o método de abertura exclua o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser usado imediatamente. Se não for usado imediatamente, o prazo e as condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Para as condições de conservação do medicamento após abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

15 ml de solução num frasco para injetáveis de vidro tipo 1 com um fecho elastomérico e um selo de alumínio, com um botão *flip-off*, contendo 1800 mg de daratumumab. Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

DARZALEX solução para injeção subcutânea destina-se apenas a utilização única e está pronto a usar.

DARZALEX solução para injeção subcutânea deve ser uma solução transparente a opalescente e incolor a amarela. Não usar se estiverem presentes partículas opacas, descoloração ou outras partículas estranhas.

DARZALEX solução para injeção subcutânea é compatível com seringas dos materiais polipropileno ou polietileno; *kits* de perfusão subcutânea de polipropileno, polietileno ou policloreto de vinil (PVC); e agulhas, de aço inoxidável, de transferência e de injeção.

Frasco para injetáveis por abrir

Remova o frasco para injetáveis de DARZALEX solução para injeção subcutânea da conservação em condições refrigeradas (2 °C – 8 °C) e equilibre com a temperatura ambiente (≤ 30 °C). O frasco para injetáveis não perfurado pode ser armazenado sob temperatura e luz ambiente por um máximo de 24 horas na embalagem original para proteger da luz. Manter ao abrigo de luz solar direta. Não agitar.

Seringa preparada

Prepare a seringa para administração em condições assépticas validadas e controladas. Uma vez transferido do frasco para injetáveis para a seringa, conserve DARZALEX solução para injeção subcutânea até 24 horas refrigerado, seguido de até 12 horas a 15 °C-25 °C e à luz ambiente (ver secção 6.3). Se conservada no frigorífico, deixe que a solução atinja a temperatura ambiente antes da administração.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

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

EU/1/16/1101/004

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

Data da primeira autorização: 20 de maio de 2016

Data da última renovação: 6 de janeiro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

05/2025

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

DARZALEX 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém 100 mg de daratumumab (20 mg de daratumumab por ml).
Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 400 mg de daratumumab (20 mg de daratumumab por ml).

O daratumumab é um anticorpo monoclonal humano IgG1κ anti- CD38, produzido em linhagens celulares de mamíferos (*Chinese Hamster Ovary*) usando a tecnologia do ADN recombinante.

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de 5 ml de solução para perfusão contém 273,3 mg de sorbitol (E420).
Cada frasco para injetáveis de 20 ml de solução para perfusão contém 1093 mg de sorbitol (E420).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão

A solução é incolor a amarela, com um pH de 5,5 e osmolalidade de 310 a 370 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

DARZALEX está indicado:

- em associação com lenalidomida e dexametasona ou com bortezomib, melfalano e prednisona para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, não elegíveis para transplante autólogo de células estaminais.
- em associação com bortezomib, talidomida e dexametasona para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, elegíveis para transplante autólogo de células estaminais.
- em associação com lenalidomida e dexametasona ou com bortezomib e dexametasona para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo que tenham recebido pelo menos uma terapêutica anterior.
- em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recaída e refratário, cuja terapêutica anterior tenha incluído um inibidor do proteossoma e um imunomodulador e que tenham demonstrado progressão da doença à terapêutica anterior.

4.2 Posologia e modo de administração

DARZALEX deve ser administrado por um profissional de saúde, em ambiente onde esteja disponível equipamento de ressuscitação de emergência.

Devem ser administrados medicamentos pré e pós-perfusão para reduzir o risco de reações relacionadas com a perfusão (RRP) de daratumumab. Ver abaixo “Medicamentos concomitantes recomendados”, “Gestão de reações relacionadas com a perfusão” e secção 4.4.

Posologia

O esquema posológico em associação com lenalidomida e dexametasona (esquema posológico de ciclos de 4 semanas) e em monoterapia

A dose recomendada de DARZALEX é de 16 mg/kg de peso corporal, administrada por perfusão intravenosa, de acordo com o seguinte esquema posológico na tabela 1.

Tabela 1: Esquema posológico de DARZALEX em associação com lenalidomida e dexametasona (Rd) (esquema posológico de ciclos de 4 semanas) e em monoterapia

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 8	semanalmente (total de 8 doses)
Semanas 9 a 24 ^a	intervalos de duas semanas (total de 8 doses)
A partir da semana 25 até progressão de doença ^b	intervalos de quatro semanas

^a A primeira dose do esquema posológico com intervalos de 2 semanas é administrada na semana 9.

^b A primeira dose do esquema posológico com intervalos de 4 semanas é administrada na semana 25.

Devem ser administrados 40 mg/semana de dexametasona (ou uma dose reduzida de 20 mg/semana para doentes >75 anos de idade).

Para informações sobre a dose e o esquema posológico dos medicamentos administrados com DARZALEX, ver secção 5.1 e o Resumo das Características do Medicamento correspondente.

Esquema posológico em associação com bortezomib, melfalano e prednisona (esquema posológico de ciclos de 6 semanas)

A dose recomendada de DARZALEX é de 16 mg/kg de peso corporal, administrado por perfusão intravenosa, de acordo com o seguinte esquema posológico na tabela 2.

Tabela 2: Esquema posológico de DARZALEX em associação com bortezomib, melfalano e prednisona (VMP); esquema posológico de ciclos de 6 semanas)

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 6	semanalmente (total de 6 doses)
Semanas 7 a 54 ^a	intervalos de três semanas (total de 16 doses)
A partir da semana 55 até progressão da doença ^b	intervalos de quatro semanas

^a A primeira dose do esquema posológico com intervalos de 3 semanas é administrada na semana 7.

^b A primeira dose do esquema posológico com intervalos de 4 semanas é administrada na semana 55.

O bortezomib é administrado duas vezes por semana nas semanas 1, 2, 4 e 5 no primeiro ciclo de 6 semanas, e seguidamente **uma** vez por semana nas semanas 1, 2, 4 e 5 por mais oito ciclos de 6 semanas. Para informações sobre a dose de VMP e esquema posológico aquando da administração de DARZALEX, ver secção 5.1.

Esquema posológico em associação com bortezomib, talidomida e dexametasona (esquema posológico de ciclos de 4 semanas) para o tratamento de doentes recém-diagnosticados, elegíveis para transplante autólogo de células estaminais (TACE)

A dose recomendada de DARZALEX é de 16 mg/kg de peso corporal, administrada por perfusão intravenosa, de acordo com o seguinte esquema posológico na tabela 3.

Tabela 3: Esquema posológico de DARZALEX em associação com bortezomib, talidomida e dexametasona (VTd); esquema posológico de ciclos de 4 semanas)

Fase de tratamento	Semanas	Esquema
Indução	Semanas 1 a 8	semanalmente (total de 8 doses)
	Semanas 9 a 16 ^a	intervalos de duas semanas (total de 4 doses)
Pausa para quimioterapia em alta dose e TACE		

Consolidação	Semanas 1 a 8 ^b	intervalos de duas semanas (total de 4 doses)
--------------	----------------------------	---

^a A primeira dose do esquema posológico com intervalos de 2 semanas é administrada na semana 9.

^b A primeira dose do esquema posológico com intervalos de 2 semanas é administrada na Semana 1 aquando do reinício do tratamento após TACE.

Devem ser administrados 40 mg de dexametasona nos dias 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23 dos ciclos 1 e 2, e 40 mg nos dias 1-2 e 20 mg nos dias de dose subsequentes (dias 8, 9, 15, 16) dos ciclos 3-4. Devem ser administrados 20 mg de dexametasona nos dias 1, 2, 8, 9, 15, 16 nos ciclos 5 e 6.

Para informações sobre a dose e o esquema posológico dos medicamentos administrados com DARZALEX, ver secção 5.1 e o Resumo das Características do Medicamento correspondente.

Esquema posológico para a associação com bortezomib e dexametasona (esquema de ciclos de 3 semanas)

A dose recomendada de DARZALEX é de 16 mg/kg de peso corporal, administrada por perfusão intravenosa, de acordo com o seguinte esquema posológico na tabela 4.

Tabela 4: Esquema posológico de DARZALEX em associação com bortezomib e dexametasona (Vd) (esquema posológico de ciclos de 3 semanas)

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 9	semanalmente (total de 9 doses)
Semanas 10 a 24 ^a	intervalos de três semanas (total de 5 doses)
A partir da semana 25 até progressão de doença ^b	intervalos de quatro semanas

^a A primeira dose do esquema posológico com intervalos de 3 semanas é administrada na semana 10.

^b A primeira dose do esquema posológico com intervalos de 4 semanas é administrada na semana 25.

Devem ser administrados 20 mg de dexametasona nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 nos primeiros 8 ciclos de tratamento com bortezomib ou uma dose reduzida de 20 mg/semana para doentes >75 anos de idade, peso insuficiente (IMC < 18,5), diabetes *mellitus* mal controlada ou intolerância prévia ao tratamento com esteroides.

Para informações sobre a dose e o esquema posológico dos medicamentos administrados com DARZALEX, ver secção 5.1 e o Resumo das Características do Medicamento correspondente.

Taxas de perfusão

Após diluição, a perfusão de DARZALEX deve ser administrada por via intravenosa na taxa de perfusão inicial apresentada abaixo na tabela 5. O aumento progressivo da taxa de perfusão deve ser considerado apenas na ausência de reações relacionadas com a perfusão.

Para facilitar a administração, a primeira dose prescrita de 16 mg/kg na semana 1 pode ser dividida em dois dias consecutivos, ou seja 8 mg/kg no dia 1 e no dia 2 respetivamente, ver tabela 5 abaixo.

Tabela 5: Taxas de perfusão para a administração de DARZALEX (16 mg/kg)

	Volume de diluição	Taxa inicial (primeira hora)	Aumento da taxa ^a	Taxa máxima
Perfusão Semana 1				
<i>Opção 1 (Perfusão de dose única)</i>				
Semana 1 dia 1 (16 mg/kg)	1000 ml	50 ml/hora	50 ml/hora, em intervalos de uma hora	200 ml/hora
<i>Opção 2 (Perfusão em dose dividida)</i>				
Semana 1 dia 1 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/hora	50 ml/hora, em intervalos de uma hora	200 ml/hora

Semana 1 dia 2 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/hora	50 ml/hora, em intervalos de uma hora	200 ml/hora
Perfusão Semana 2 (16 mg/kg)^b	500 ml	50 ml/hora	50 ml/hora, em intervalos de uma hora	200 ml/hora
Perfusões seguintes (semana 3 em diante, 16 mg/kg)^c	500 ml	100 ml/hora	50 ml/hora, em intervalos de uma hora	200 ml/hora

^a O aumento progressivo da taxa de perfusão deve ser considerado apenas na ausência de reações à perfusão.

^b Um volume de diluição de 500 ml para a dose de 16 mg/kg deve ser utilizado apenas se não ocorrerem RRP na semana anterior. Caso contrário, utilizar um volume de diluição de 1000 ml.

^c Uma taxa inicial modificada (100 ml/hora) para as perfusões seguintes (ou seja, a partir da semana 3) apenas deve ser utilizada se não ocorrerem RRP na perfusão anterior. Caso contrário, continuar a seguir as instruções indicadas na tabela para a taxa de perfusão da semana 2.

Gestão das reações relacionadas com a perfusão

Devem ser administrados medicamentos pré-perfusão antes de efetuar o tratamento com DARZALEX para reduzir o risco de RRP.

Caso surjam RRP de qualquer grau/gravidade, interrompa imediatamente a perfusão de DARZALEX e controle os sintomas.

A gestão das RRP pode ainda requerer a redução da taxa de perfusão ou a descontinuação do tratamento com DARZALEX, tal como descrito abaixo (ver secção 4.4).

- Grau 1-2 (ligeiro a moderado): Assim que os sintomas da reação desaparecerem, a perfusão deve ser retomada numa taxa não superior a metade da taxa à qual a RRP ocorreu. Se o doente não tiver outros sintomas de RRP adicionais, o aumento da taxa de perfusão pode ser retomado de forma progressiva e intervalada, conforme clinicamente apropriado, até à taxa máxima de 200 ml/hora (tabela 5).
- Grau 3 (grave): Assim que os sintomas da reação desaparecerem, pode ser considerado reiniciar a perfusão numa taxa não superior a metade da taxa à qual a reação ocorreu. Se o doente não apresentar sintomas adicionais, o aumento da taxa de perfusão pode ser retomado de forma progressiva e intervalada, conforme apropriado (tabela 5). O procedimento acima descrito deve ser repetido no caso de recorrência de sintomas de grau 3. Descontinuar permanentemente DARZALEX após a terceira ocorrência de uma reação à perfusão de grau igual ou superior a 3.
- Grau 4 (risco de vida): Descontinuar permanentemente o tratamento com DARZALEX.

Omissão de dose

Caso seja omitida uma dose planeada de DARZALEX, esta deve ser administrada o mais rápido possível e o esquema posológico deve ser ajustado em conformidade, mantendo-se o intervalo de tratamento.

Alterações de dose

Não são recomendadas reduções de dose de DARZALEX. Poderá ser necessário o atraso na administração da dose para permitir uma recuperação da contagem de células sanguíneas em caso de toxicidade hematológica (ver secção 4.4). Para informações sobre medicamentos administrados em associação com DARZALEX, ver o Resumo das Características do Medicamento correspondente.

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos pré-perfusão

Devem ser administrados medicamentos pré-perfusão para reduzir o risco de RRs em todos os doentes, 1-3 horas antes de cada perfusão de DARZALEX, de acordo com o seguinte:

- Corticosteroide (de ação prolongada ou intermédia)
 - Monoterapia:
100 mg de metilprednisolona, ou equivalente, administrado por via intravenosa. Após a segunda perfusão, a dose do corticosteroide pode ser reduzida (60 mg de metilprednisolona por via oral ou intravenosa).
 - Terapêutica combinada:
20 mg de dexametasona (ou equivalente), administrada antes de cada perfusão de DARZALEX. Quando a dexametasona é o corticosteroide específico do regime de base, a dose de tratamento com dexametasona servirá como medicamento pré-perfusão nos dias de perfusão com DARZALEX (ver secção 5.1).
A dexametasona é administrada por via intravenosa antes da primeira perfusão de DARZALEX e a administração oral pode ser considerada antes das perfusões seguintes. Corticosteroides específicos de um regime de base adicional (como a prednisona) não devem ser tomados nos dias da perfusão com DARZALEX, quando os doentes receberam dexametasona como medicamento pré-perfusão.
- Antipirético (650 a 1000 mg de paracetamol por via oral)
- Anti-histamínico (25 a 50 mg de difenidramina por via oral ou intravenosa, ou equivalente).

Medicamentos pós-perfusão

Devem ser administrados medicamentos pós-perfusão para reduzir o risco de RRs tardias, de acordo com o seguinte:

- Monoterapia:
Deve administrar-se um corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona ou uma dose equivalente de corticosteroide de ação intermédia ou prolongada, de acordo com as práticas locais) em cada um dos dois dias após todas as perfusões (com início no dia a seguir à perfusão).
- Terapêutica combinada:
Considerar administrar metilprednisolona em baixa dose por via oral (≤ 20 mg) ou equivalente, no dia após a perfusão de DARZALEX. No entanto, se for administrado um corticosteroide específico como parte do esquema terapêutico (ex. dexametasona, prednisona) no dia após a perfusão de DARZALEX, podem não ser necessários medicamentos pós-perfusão adicionais (ver secção 5.1).

Adicionalmente, em doentes com história de doença pulmonar obstrutiva crónica, deve ser considerada a administração de medicamentos pós-perfusão, incluindo broncodilatadores de ação curta e longa, e corticosteroides de inalação. Após as primeiras quatro perfusões, se o doente não sofrer nenhuma RR *major*, estes medicamentos pós-perfusão para inalação podem ser descontinuados, de acordo com a decisão do médico.

Profilaxia da reativação do vírus herpes zoster

Deve ser considerada profilaxia antiviral para prevenir a reativação do vírus herpes zoster.

Populações especiais

Compromisso renal

Não foram realizados estudos formais de daratumumab em doentes com compromisso renal. Com base em análises de farmacocinética populacional, não é necessário ajuste de dose nos doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos formais de daratumumab em doentes com compromisso hepático. Com base em análises de farmacocinética populacional, não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

Idosos

Os ajustes de dose não são considerados necessários (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de DARZALEX em crianças de idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

DARZALEX é utilizado por via intravenosa. É administrado por perfusão intravenosa, após diluição com uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Para instruções sobre a diluição do medicamento antes da administração, ver a 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

DARZALEX pode provocar RRP's graves, incluindo reações anafiláticas (ver secção 4.8). Estas reações podem colocar a vida em risco e foram notificados resultados fatais.

Todos os doentes devem ser monitorizados para RRP's durante a perfusão. Para doentes que tenham RRP's de qualquer grau, continuar a monitorização pós-perfusão até os sintomas desaparecerem.

Nos estudos clínicos, foram notificadas RRP's em, aproximadamente, metade de todos os doentes tratados com DARZALEX.

A maioria das RRP's ocorreu na primeira perfusão e foi de grau 1-2 (ver secção 4.8). Quatro por cento de todos os doentes tiveram uma RRP em mais do que uma perfusão. Ocorreram reações graves, incluindo broncoespasmo, hipoxia, dispneia, hipertensão, edema da laringe, edema pulmonar e reações adversas oculares (incluindo efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma agudo de ângulo fechado). Os sintomas incluíram predominantemente congestão nasal, tosse, garganta irritada, arrepios, vômitos e náuseas. Os sintomas menos frequentes foram sibilos, rinite alérgica, pirexia, desconforto torácico, prurido, hipotensão e visão turva (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser pré-medicados com anti-histamínicos, antipiréticos e corticosteroides para reduzir o risco de RRP's antes de iniciar o tratamento com DARZALEX. A perfusão de DARZALEX deve ser interrompida perante a ocorrência de RRP's de qualquer gravidade e devem ser instituídos cuidados médicos/terapêuticos de suporte para as RRP's, conforme necessário. Para doentes com RRP's de grau 1, 2 ou 3, a taxa de perfusão deve ser reduzida quando a perfusão for reiniciada. Se ocorrer uma reação anafilática ou uma RRP que coloque a vida em risco (grau 4), deve ser imediatamente iniciada ressuscitação de emergência apropriada. O tratamento com DARZALEX deve ser imediatamente e permanentemente descontinuado (ver secções 4.2 e 4.3).

Para reduzir o risco de RRP's tardias, devem administrar-se corticosteroides orais a todos os doentes após as perfusões de DARZALEX. Adicionalmente, deve ser considerada a utilização de medicamentos pós-perfusão (ex. corticosteroides de inalação, broncodilatadores de ação curta e longa) em doentes com história de doença pulmonar obstrutiva crónica, para controlar complicações respiratórias que possam ocorrer. Se ocorrerem sintomas oculares, interrompa a perfusão de DARZALEX e procure de imediato uma avaliação oftalmológica antes de reiniciar DARZALEX (ver secção 4.2).

Neutropenia/trombocitopenia

DARZALEX pode aumentar a neutropenia e trombocitopenia induzidas pelos outros fármacos do esquema terapêutico em uso (ver secção 4.8).

A contagem completa de células sanguíneas deve ser monitorizada periodicamente durante o tratamento, de acordo com as informações de prescrição dos outros fármacos do esquema terapêutico em uso. Os doentes com neutropenia devem ser monitorizados quanto a sinais de infeção. Poderá ser necessário atrasar a administração de DARZALEX para permitir uma recuperação da contagem das células sanguíneas. Não se recomenda a redução da dose de DARZALEX. Considerar cuidados de suporte com transfusões ou fatores de crescimento.

Interferência com o teste da antiglobulina indireto (teste de Coombs indireto)

O daratumumab liga-se ao CD38 encontrado em níveis baixos nos eritrócitos e pode causar um resultado positivo no teste de Coombs indireto. O resultado positivo no teste de Coombs indireto desencadeado pelo daratumumab pode persistir até 6 meses após a última perfusão de daratumumab. Deve ser reconhecido que a ligação do daratumumab aos eritrócitos pode mascarar a deteção de anticorpos contra antígenos menores, no soro do doente. A determinação do grupo sanguíneo ABO/Rh não é afetada.

Os doentes devem ser tipados e rastreados antes de iniciarem tratamento com daratumumab. A fenotipagem deve ser considerada antes do início de tratamento com daratumumab conforme a prática local. A genotipagem de glóbulos vermelhos não é influenciada pelo daratumumab e pode ser realizada em qualquer altura.

No caso de uma transfusão planeada, os centros de transfusão sanguínea devem ser informados desta interferência com os testes da antiglobulina indireta (ver secção 4.5). Se for necessária uma transfusão de emergência, podem ser administrados eritrócitos ABO/RhD compatíveis, sem prova cruzada, de acordo com as práticas locais do banco de sangue.

Interferência com a determinação da resposta completa

O daratumumab é um anticorpo humano monoclonal IgG kappa que pode ser detetado tanto no ensaio de eletroforese de proteínas do soro (EPS) como na imunofixação (IFE) usados para a monitorização clínica da proteína M endógena (ver secção 4.5). Esta interferência pode ter impacto na determinação da resposta completa e da progressão da doença em alguns doentes com proteína IgG kappa do mieloma.

Reativação do vírus da Hepatite B (VHB)

Foi notificada a reativação do vírus da Hepatite B (VHB), em alguns casos fatal, em doentes tratados com DARZALEX. Deve ser realizada a análise serológica do VHB em todos os doentes antes do início do tratamento com DARZALEX.

Em doentes com evidência de serologia positiva para o VHB, monitorizar os sinais clínicos e laboratoriais de reativação do VHB durante, e pelo menos seis meses após o final do tratamento com DARZALEX. Tratar os doentes de acordo com as *guidelines* clínicas atuais. Considerar consultar um especialista em hepatite, conforme indicado clinicamente.

Em doentes que desenvolvam a reativação do VHB enquanto estiverem em tratamento com DARZALEX, interromper o tratamento com DARZALEX e instituir tratamento apropriado. O reinício do tratamento com DARZALEX em doentes cuja reativação do VHB esteja controlada adequadamente deve ser discutido com médicos especialistas com experiência no tratamento do VHB.

Excipientes

Este medicamento contém sorbitol (E420). Este medicamento não pode ser dado aos doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF) a menos que estritamente necessário.

Tem de ser recolhido um histórico detalhado relativamente aos sintomas da IHF para cada doente antes de lhe ser administrado este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Sendo um anticorpo monoclonal IgG1 κ , é pouco provável que a excreção renal e a metabolização mediada por enzimas hepáticas do daratumumab intacto representem as principais vias de eliminação. Deste modo, não se espera que a eliminação de daratumumab seja afetada por alterações das enzimas de metabolização de fármacos. Devido à elevada afinidade a um único epítipo no CD38, não se prevê que o daratumumab altere as enzimas de metabolização de fármacos.

As avaliações farmacocinéticas clínicas de daratumumab em associação com lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomib e dexametasona não revelaram interações farmacológicas clinicamente relevantes entre daratumumab e estes medicamentos de pequenas moléculas.

Interferência com o teste da antiglobulina indireta (teste de Coombs indireto)

O daratumumab liga-se ao CD38 nos eritrócitos e interfere com os testes de compatibilidade, incluindo rastreio de anticorpos e compatibilidade cruzada (ver secção 4.4). Os métodos de diminuição da interferência do daratumumab incluem tratar os eritrócitos com ditiotreitol (DTT), para romper a ligação ao daratumumab ou outros métodos validados localmente. Dado que o sistema do grupo sanguíneo Kell também é sensível ao tratamento com DTT, devem ser fornecidas unidades Kell negativas após excluir ou identificar aloanticorpos usando eritrócitos tratados com DTT. Alternativamente, pode ser considerada a determinação do fenótipo ou genótipo (ver secção 4.4).

Interferência com os testes de eletroforese das proteínas do soro e imunofixação

O daratumumab pode ser detetado nos ensaios de eletroforese de proteínas do soro (EPS) e imunofixação (IFE) usados para monitorizar a imunoglobulina monoclonal (proteína M) da doença. Isto pode resultar num falso positivo nos ensaios EPS e IFE em doentes com proteína IgG kappa do mieloma, influenciando a avaliação inicial de respostas completas pelo critério *International Myeloma Working Group* (IMWG). Em doentes com resposta parcial muito boa persistente, quando se suspeite da interferência de daratumumab, considerar usar um ensaio de IFE validado e específico para daratumumab para distinguir daratumumab de qualquer proteína M endógena remanescente no soro do doente, para facilitar a determinação de uma resposta completa.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar contraceção eficaz durante e até 3 meses após a interrupção do tratamento com daratumumab.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de daratumumab em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais são insuficientes em relação à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). DARZALEX não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se daratumumab é excretado no leite humano.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com DARZALEX tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis para determinar os potenciais efeitos de daratumumab na fertilidade de homens ou mulheres (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de DARZALEX sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, têm sido notificados casos de fadiga em doentes a receber daratumumab e este facto deve ser tido em consideração durante a condução ou utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes de qualquer grau ($\geq 20\%$ dos doentes) foram RRP, fadiga, náuseas, diarreia, obstipação, pirexia, dispneia, tosse, neutropenia, trombocitopenia, anemia, edema periférico, astenia, neuropatia periférica, infeção do trato respiratório superior, dor musculoesquelética e COVID-19. As reações adversas graves foram sépsis, pneumonia, bronquite, infeção das vias respiratórias superiores, edema pulmonar, gripe, pirexia, desidratação, diarreia e fibrilhação auricular.

Lista tabular de reações adversas

A tabela 6 resume as reações adversas que ocorreram em doentes a receber DARZALEX. Os dados refletem a exposição a DARZALEX (16 mg/kg) em 2 066 doentes com mieloma múltiplo incluindo 1910 doentes que receberam DARZALEX em associação com regimes de base e 156 doentes que receberam DARZALEX em monoterapia. As reações adversas pós-comercialização também estão incluídas.

No estudo MMY3006, o número de células CD34⁺ foi numericamente menor no braço D-VTd em comparação com o braço VTd (Mediana: D-VTd: $6,3 \times 10^6/\text{Kg}$; VTd $8,9 \times 10^6/\text{Kg}$) e entre os que completaram a mobilização, um maior número de doentes recebeu plerixafor no grupo D-VTd, em comparação aos do braço VTd (D-VTd: 21,7%; VTd: 7,9%). As taxas de enxerto e de reconstituição hematopoiética foram similares entre os doentes transplantados nos braços D-VTd e VTd (D-VTd: 99,8%; VTd: 99,6%; como medido pela recuperação dos neutrófilos $> 0,5 \times 10^9/\text{l}$, leucócitos $> 1,0 \times 10^9/\text{l}$, e plaquetas $> 50 \times 10^9/\text{l}$ sem transfusão).

As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e muito raras ($< 1/10000$). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 6: Reações adversas em doentes com mieloma múltiplo tratados com 16 mg/kg de DARZALEX

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa	Frequência	Incidência (%)	
			Qualquer grau	Grau 3-4
Infeções e infestações	Infeção das vias respiratórias superiores ^a	Muito frequente	46	4
	COVID-19 ^{a,d}		26	7
	Pneumonia ^a		19	11
	Bronquite ^a		17	2
	Infeção do trato urinário	Frequente	8	1
	Sépsis ^a		4	4
	Infeção por citomegalovírus ^a		1	<1*
Reativação do Vírus da Hepatite B ^b	Pouco frequente	-	-	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia ^a	Muito frequente	44	39
	Trombocitopenia ^a		31	19
	Anemia ^a		27	12
	Linfopenia ^a		14	11
	Leucopenia ^a		12	6
Doenças do sistema imunitário	Hipogamaglobulinemia ^a	Frequente	3	<1*
	Reação anafilática ^b	Rara	-	-
Doenças do metabolismo e da nutrição	Apetite diminuído	Muito frequente	12	1*
	Hipocaliemia ^a		10	3
	Hiperglicemia	Frequente	7	3
	Hipocalcemia		6	1
	Desidratação		3	1*
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	Muito frequente	16	1*
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia periférica ^a	Muito frequente	35	4
	Cefaleia		12	<1*
	Parestesia		11	<1
	Tonturas		10	<1*
	Síncope	Frequente	2	2*
Cardiopatias	Fibrilhação auricular	Frequente	4	1
Vasculopatias	Hipertensão ^a	Muito frequente	10	5
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse ^a	Muito frequente	25	<1*
	Dispneia ^a		21	3
	Edema pulmonar ^a	Frequente	1	<1
Doenças gastrointestinais	Obstipação	Muito frequente	33	1
	Diarreia		32	4
	Náuseas		26	2*
	Vómito		16	1*
	Dor abdominal ^a		14	1
	Pancreatite ^a	Frequente	1	1
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea	Muito frequente	13	1*
	Prurido	Frequente	7	<1*
	Dor musculoesquelética ^a	Muito frequente	37	4
	Artralgia		14	1

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Espasmos musculares		14	<1*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema periférico ^a	Muito frequente	27	1
	Fadiga		26	4
	Pirexia		23	2
	Astenia		21	2
	Arrepios	Frequente	9	<1*
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Reação relacionada com a perfusão ^c	Muito frequente	40	4

* Sem grau 4

^a Indica agrupamento de termos

^b Reação adversa pós-comercialização

^c As reações relacionadas com a perfusão incluem os termos determinados pelos investigadores como sendo relacionados com a perfusão, ver abaixo

^d A incidência baseia-se num subconjunto de doentes que receberam pelo menos uma dose do tratamento em estudo em ou após 01 fevereiro 2020 (o início da pandemia por COVID-19) dos estudos MMY3003, MMY3006, MMY3008 e MMY3013 e todos os doentes tratados com daratumumab dos estudos MMY3014 e MMY3019 (N=984).

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações relacionadas com a perfusão (RRPs)

Nos estudos clínicos (monoterapia e terapêutica combinada; N=2 066) a incidência de RRP de qualquer grau foi de 37% na primeira (16 mg/kg, semana 1) perfusão de DARZALEX, 2% na semana 2 de perfusão e cumulativamente 6% nas perfusões seguintes. Menos de 1% dos doentes tiveram uma RRP de grau 3/4 na Semana 2 ou subsequentes perfusões.

A mediana do tempo até o início de uma reação foi de 1,5 horas (intervalo: 0 a 72,8 horas). A incidência de modificações à perfusão devido a reações foi de 36%. A duração mediana das perfusões de 16 mg/kg para a 1ª semana, 2ª semana e subsequentes perfusões foi de aproximadamente 7, 4 e 3 horas, respetivamente.

As RRP graves incluíram broncospasmo, dispneia, edema da laringe, edema pulmonar, reações adversas oculares (incluindo efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma agudo de ângulo fechado), hipoxia e hipertensão. Outras RRP incluíram congestão nasal, tosse, arrepios, irritação da garganta, visão turva, vômitos e náuseas (ver secção 4.4).

Quando a dose de DARZALEX foi interrompida para o TACE (estudo MMY3006) por uma mediana de 3,75 meses (intervalo: 2,4 a 6,9), após o reinício de DARZALEX, a incidência de RRP foi de 11% na primeira perfusão após TACE. A taxa de perfusão/volume de diluição utilizado no reinício foi a utilizada na última perfusão de DARZALEX antes da interrupção devido ao TACE. As RRP decorrentes do reinício de DARZALEX após o TACE foram consistentes no que diz respeito aos sintomas e gravidade (grau 3/4: <1%), com os notificados em estudos anteriores na semana 2 ou em perfusões subsequentes.

No estudo MMY1001, os doentes que receberam tratamento com daratumumab em associação (n=97) receberam a primeira dose de 16 mg/kg de daratumumab na semana 1 dividida em dois dias, ou seja, 8 mg/kg no dia 1 e dia 2, respetivamente. A incidência de quaisquer RRP de qualquer grau foi de 42%, em que 36% dos doentes tiveram RRP no dia 1 da Semana 1, 4% no dia 2 da Semana 1 e 8% com perfusões subsequentes. O tempo mediano até ao início de uma reação foi de 1,8 horas (intervalo: 0,1 a 5,4 horas). A incidência de interrupções de perfusão devido a reações foi de 30%. A duração mediana das perfusões foi de 4,2 h para a semana 1 - dia 1, 4,2 h para a semana 1 - dia 2 e 3,4 horas para as perfusões subsequentes.

Infeções

Em doentes em tratamento com DARZALEX em terapêutica de associação foram notificadas infeções de grau 3 ou 4 do seguinte modo:

Estudos de doentes em recaída/refratários: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd: 28%
Estudos de doentes recém-diagnosticados: D-VMP:23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd:23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.

A pneumonia foi a infeção grave (grau 3 ou 4) mais frequentemente notificada em todos os estudos. Nos estudos com controlo ativo, as descontinuações do tratamento devido a infeções ocorreram em 1-4% dos doentes. As infeções fatais deveram-se principalmente a pneumonia e sépsis.

Em doentes em tratamento com DARZALEX em terapêutica de associação, foram notificadas infeções fatais (grau 5) do seguinte modo:

Estudos de doentes em recaída/refratários: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%

Estudos de doentes recém-diagnosticados: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; D-VTd: 0%, VTd: 0%.

Abreviaturas: D=datatumumab; Vd=bortezomib-dexametasona; Rd=lenalidomida-dexametasona; Pd=pomalidomida-dexametasona; VMP=bortezomib-melfalano-prednisona; VTd=bortezomib- talidomida-dexametasona.

Hemólise

Existe um risco teórico de hemólise. A monitorização contínua deste sinal de segurança será efetuada nos estudos clínicos e em dados de segurança pós-comercialização.

Outras populações especiais

No estudo de fase III MMY3007, que comparou o tratamento com D-VMP ao tratamento com VMP em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que não são elegíveis para transplante autólogo de células estaminais, as análises de segurança do subgrupo de doentes com uma pontuação de desempenho ECOG de 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), foi consistente com a população total (ver secção 5.1).

Doentes Idosos

Dos 2 459 doentes que receberam DARZALEX na dose recomendada, 38% tinham idade entre 65 e 75 anos e 15% tinham idade igual ou superior a 75 anos. Não foram observadas diferenças globais na efetividade com base na idade. A incidência de reações adversas graves foi mais elevada em doentes mais idosos do que em doentes mais jovens. Nos doentes com mieloma múltiplo em recaída e refratário (n=1 213), as reações adversas graves que ocorreram mais frequentemente nos idosos (idade ≥ 65 anos) foram pneumonia e sépsis. Nos doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, não elegíveis para transplante autólogo de células estaminais (n=710), a reação adversa grave que ocorreu mais frequentemente nos idosos (idade ≥ 75 anos) foi pneumonia.

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 diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas e sinais

Não existe nenhuma experiência de sobredosagem em estudos clínicos. Foram administradas doses até 24 mg/kg, por via intravenosa, num estudo clínico.

Tratamento

Não é conhecido nenhum antídoto específico para a sobredosagem de daratumumab. No caso de sobredosagem, o doente deve ser monitorizado quanto a quaisquer sinais e sintomas de reações adversas e deve ser imediatamente instituído tratamento sintomático adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais e conjugado anticorpo-fármaco, código ATC: L01FC01.

Mecanismo de ação

O daratumumab é um anticorpo monoclonal (mAc) humano IgG1 κ que se liga à proteína CD38 expressa em nível elevado na superfície das células tumorais do mieloma múltiplo, assim como em outros tipos de células e tecidos a vários níveis. A proteína CD38 tem múltiplas funções, como sejam a de recetor mediador da adesão, sinalizador e atividade enzimática.

O daratumumab tem apresentado uma inibição potente do crescimento *in vivo* das células tumorais que expressam o CD38. Com base em estudos *in vitro*, o daratumumab pode utilizar múltiplas funções efetoras, resultando na morte de células tumorais por mediação imunitária. Estes estudos sugerem que o daratumumab consegue induzir a lise de células tumorais por citotoxicidade dependente do complemento, citotoxicidade celular dependente de anticorpos, e por fagocitose celular dependente de anticorpos, em tumores que expressem o CD38. Um subconjunto de células supressoras de origem mielóide (CD38+ CSDM), células T reguladoras (CD38+ T_{regs}) e células B (CD38+ B_{regs}) são diminuídas por lise celular mediada pelo daratumumab. Sabe-se que as células T (CD3+, CD4+ e CD8+) também expressam CD38, dependendo do estado de desenvolvimento e do nível de ativação. Foram observados aumentos significativos na contagem absoluta das células T CD4+ e CD8+ e na percentagem de linfócitos no sangue periférico total e na medula óssea, com o tratamento com daratumumab. Adicionalmente, a sequenciação de ADN dos recetores das células T verificou que a clonalidade das células T aumentou com o tratamento com daratumumab, indicando efeitos de modulação imunitária que podem contribuir para a resposta clínica.

O daratumumab induziu a apoptose *in vitro* após ligação cruzada mediada pelo Fc. Adicionalmente, o daratumumab modulou a atividade enzimática do CD38, inibindo a atividade enzimática da ciclase e estimulando a atividade da hidrolase. O significado destes resultados *in vitro* no contexto clínico, e as implicações no crescimento do tumor, não estão bem compreendidos.

Efeitos farmacodinâmicos

Células Natural killer (NK) e contagem de células T

As células NK são conhecidas por expressar níveis elevados de CD38 e são suscetíveis à lise celular mediada pelo daratumumab. Foram observadas diminuições na contagem absoluta e na percentagem de células NK totais (CD16+CD56+) e foram observadas células NK ativadas (CD16+CD56^{dim}) em todo o sangue periférico e medula óssea, com o tratamento com daratumumab. Contudo, os níveis basais de células NK não mostraram uma associação com a resposta clínica.

Imunogenicidade

Em doentes tratados com daratumumab intravenoso em estudos clínicos, menos de 1% dos doentes desenvolveram anticorpos anti-daratumumab decorrentes do tratamento.

Eficácia e segurança clínicas

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado

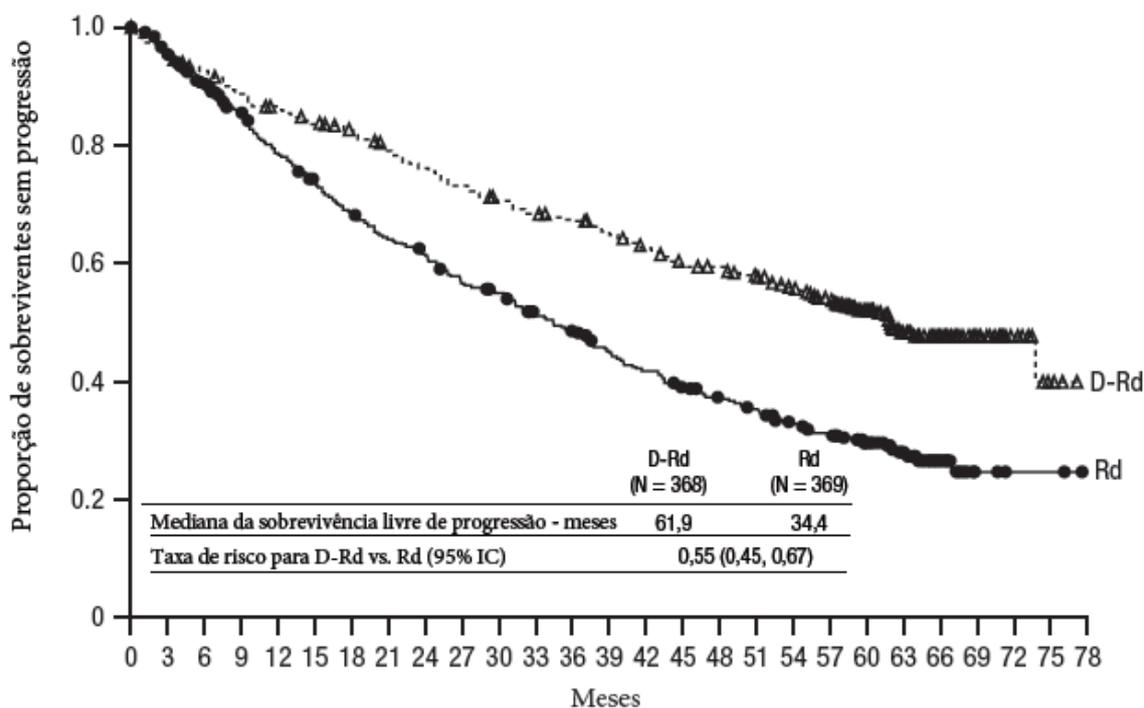
Terapêutica em associação com lenalidomida e dexametasona em doentes não elegíveis para transplante autólogo de células estaminais

O estudo MMY3008, de fase III, aleatorizado, aberto e controlado por comparador ativo, comparou a terapêutica com DARZALEX 16 mg/kg em associação com lenalidomida e dexametasona em baixa dose (DRd) à terapêutica com lenalidomida e dexametasona em baixa dose (Rd) em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado. Foi administrada lenalidomida (25 mg uma vez ao dia por via oral nos dias 1-21 dos ciclos repetidos de 28 dias [4 semanas]) com dose baixa de dexametasona a 40 mg/semana por via oral ou intravenosa (ou uma dose reduzida de 20 mg/semana em doentes >75 anos ou com índice de massa corporal [IMC] <18,5). Nos dias de perfusão com DARZALEX, a dose de dexametasona foi administrada como medicamento pré-perfusão. Os ajustes de dose para a lenalidomida e a dexametasona foram aplicados de acordo com as informações de prescrição do fabricante. O tratamento foi mantido em ambos os braços de tratamento até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Um total de 737 doentes foram aleatorizados; 368 para o braço de DRd e 369 para o braço Rd. As características da doença e demográficas basais foram semelhantes entre os dois braços de tratamento. A mediana de idade dos doentes foi de 73 anos (intervalo: 45-90) com 44% dos doentes com idade \geq 75 anos. A maioria dos doentes eram brancos (92%), homens (52%), 34% tinham uma pontuação de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0, 49. 5% tinham uma pontuação de desempenho ECOG de 1 e 17% tinham uma pontuação de desempenho ECOG de \geq 2. Vinte e sete por cento tinham doença de estágio I de *International Staging System* (ISS), 43% tinham doença de estágio II e 29% tinham doença de estágio III ISS. A eficácia foi avaliada pela sobrevivência livre de progressão (PFS), com base nos critérios do *International Myeloma Working Group* (IMWG) e na sobrevivência global (SG).

Com um seguimento mediano de 28 meses, a análise primária de PFS no estudo MMY3008 mostrou uma melhoria no braço com DRd em comparação com o braço com Rd; a mediana de PFS não foi alcançada no braço com DRd e foi de 31,9 meses no braço com Rd (taxa de risco [HR] =0,56; 95% IC: 0,43; 0,73; $p < 0,0001$), representando uma redução de 44% no risco de progressão da doença ou morte em doentes tratados com DRd. Os resultados de análise atualizada da PFS, após um seguimento mediano de 64 meses continuaram a mostrar uma melhoria na PFS para doentes no braço com DRd em comparação com o braço com Rd. A PFS mediana foi de 61,9 meses no braço com DRd e de 34,4 meses no braço com Rd (HR = 0,55; 95% IC: 0,45; 0,67).

Figura 1: Curva Kaplan-Meier da PFS no estudo MMY3008

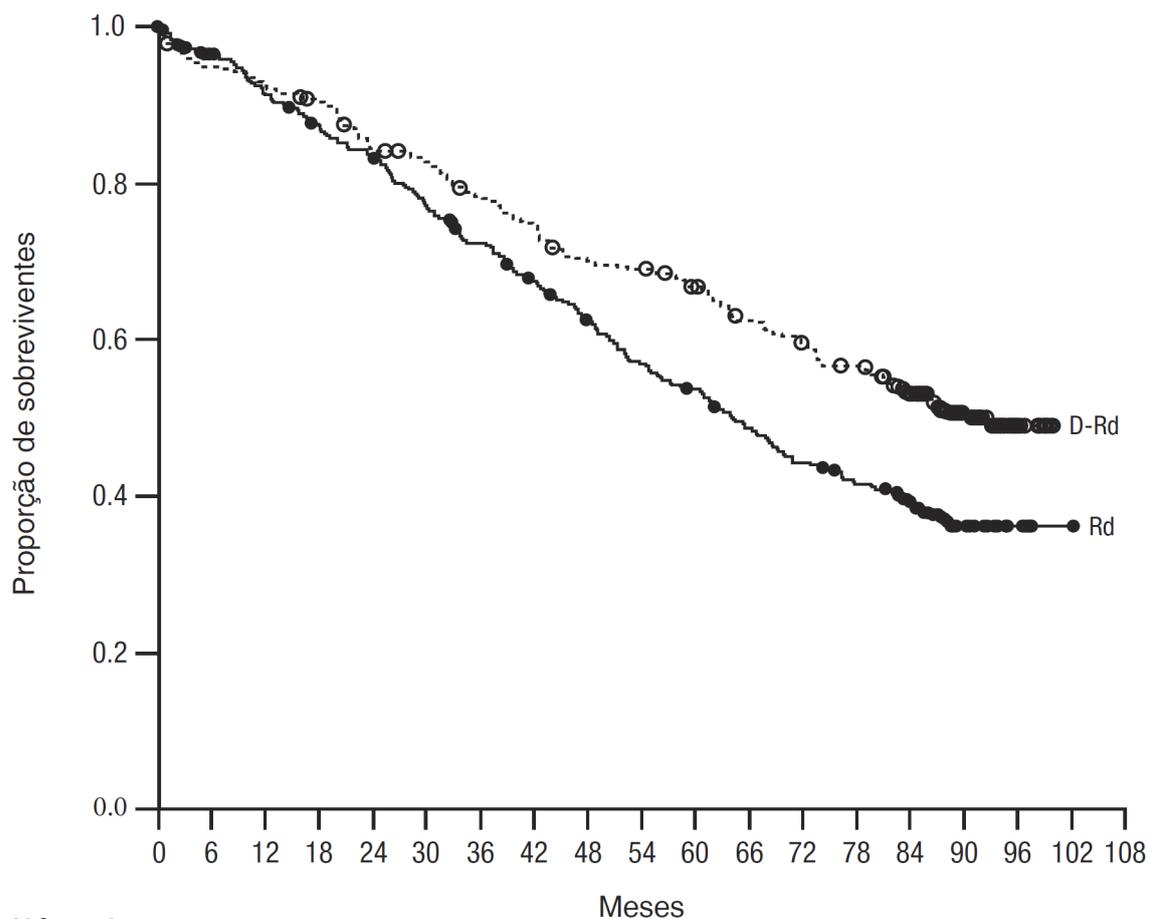


N.º em risco

Rd	369	333	307	280	255	237	220	205	196	179	172	156	147	134	124	114	106	99	88	81	64	47	20	4	2	2	0
D-Rd	368	347	335	320	309	300	290	276	266	256	246	237	232	223	211	200	197	188	177	165	132	88	65	28	11	3	0

Com um seguimento mediano de 56 meses, DRd mostrou uma vantagem na SG em comparação com o braço com Rd (HR=0,68; 95% IC: 0,53, 0,86; p=0,0013). Os resultados de uma análise atualizada de SG após uma mediana de 89 meses continuaram a mostrar uma melhoria na SG para doentes no braço com DRd em comparação com o braço com Rd. A SG mediana foi de 90,3 meses no braço com DRd e foi de 64,1 meses no braço com Rd (HR=0,67; 95% IC: 0,55, 0,82).

Figura 2: Curva Kaplan-Meier da SG no estudo MMY3008



N.º em risco

Rd	369	343	324	308	294	270	251	232	213	194	182	164	149	138	120	59	11	2	0
D-Rd	368	346	338	328	305	297	280	266	249	246	233	217	206	195	168	90	21	0	0

Na tabela 7 abaixo são apresentados resultados de eficácia adicionais do estudo MMY3008.

Tabela 7: Resultados de eficácia adicionais do estudo MMY3008^a

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Resposta global (RCe+RC+RPMB+RP) n(%) ^a	342 (92,9%)	300 (81,3%)
Valor p ^b	<0,0001	
Resposta completa estrita (RCe)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Resposta completa (RC)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Resposta parcial muito boa (RPMB)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Resposta parcial (RP)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
RC ou melhor (RCe + RC)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
Valor p ^b	<0,0001	
RPMB ou melhor (RCe + RC + RPMB)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
Valor p ^b	<0,0001	
Taxa de negatividade de MRD ^{a,c} n (%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
IC 95% (%)	(19,9%; 28,9%)	(4,9%; 10,5%)
Odds ratio com IC 95% ^d	4,04 (2,55; 6,39)	
Valor p ^e	<0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomida-dexametasona; Rd=lenalidomida-dexametasona; MRD=doença residual mínima; IC=intervalo de confiança.

- ^a Com base na população com intenção de tratar.
- ^b Valor p do teste do Qui-quadrado de Cochran Mantel-Haenszel.
- ^c Com base no limite de 10^{-5} .
- ^d É utilizada uma estimativa de Mantel-Haenszel do *odds ratio* para tabelas não estratificadas. Um *odds ratio* >1 indica vantagem para DRd.
- ^e Valor p do teste exato de Fisher.

Em doentes respondedores, a mediana de tempo para a resposta foi de 1,05 meses (intervalo: 0,2 a 12,1 meses) no grupo com DRd e 1,05 meses (intervalo: 0,3 a 15,3 meses) no grupo Rd. A duração mediana da resposta não foi alcançada no grupo com DRd e foi de 34,7 meses (IC 95%: 30,8, não estimável) no grupo com Rd.

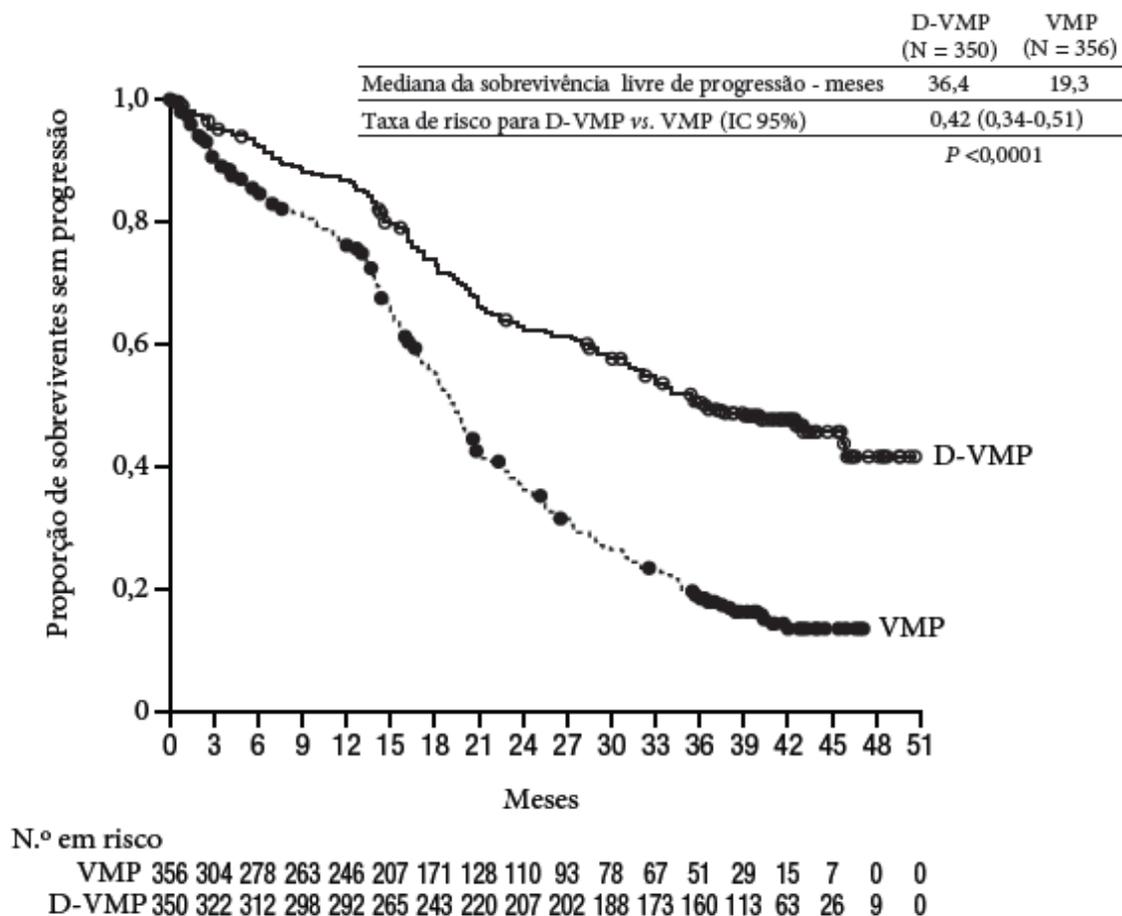
Terapêutica em associação com bortezomib, melfalano e prednisona (VMP) em doentes não elegíveis para transplante autólogo de células estaminais

O estudo MMY3007, um estudo de fase III, aleatorizado, aberto e controlado por comparador ativo, comparou a terapêutica com DARZALEX 16 mg/kg em associação com bortezomib, melfalano e prednisona (D-VMP) à terapêutica com VMP em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado. Foi administrado bortezomib por injeção subcutânea numa dose de 1,3 mg/m² de área de superfície corporal, duas vezes por semana nas semanas 1, 2, 4 e 5 no primeiro ciclo de 6 semanas (ciclo 1; 8 doses), seguido de administrações uma vez por semana nas semanas 1, 2, 4 e 5 por mais oito ciclos de 6 semanas (ciclos 2-9; 4 doses por ciclo). Foram administrados por via oral 9 mg/m² de melfalano e 60 mg/m² de prednisona, nos dias 1 a 4 dos nove ciclos de 6 semanas (ciclos 1-9). O tratamento com DARZALEX foi continuado até à progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

Um total de 706 doentes foram aleatorizados; 350 para o braço com D-VMP e 356 para o braço com VMP. As características da doença e demográficas basais foram semelhantes entre os dois braços de tratamento. A mediana da idade dos doentes foi de 71 anos (intervalo: 40-93) com 30% dos doentes com idade ≥ 75 anos. A maioria dos doentes eram brancos (85%), mulheres (54%), 25% tinham uma pontuação de desempenho ECOG de 0; 50% tinham uma pontuação de desempenho ECOG de 1 e 25% tinham uma pontuação de desempenho ECOG de 2. Os doentes tinham mieloma IgG/IgA/cadeia leve em 64%/22%/10% dos casos, 19% tinham doença de estágio I do ISS, 42% tinham doença de estágio II do ISS, 38% tinham doença de estágio III do ISS e 84% tinham citogénica de risco padrão. A eficácia foi avaliada pela PFS, com base nos critérios do IMWG e na sobrevivência global (SG).

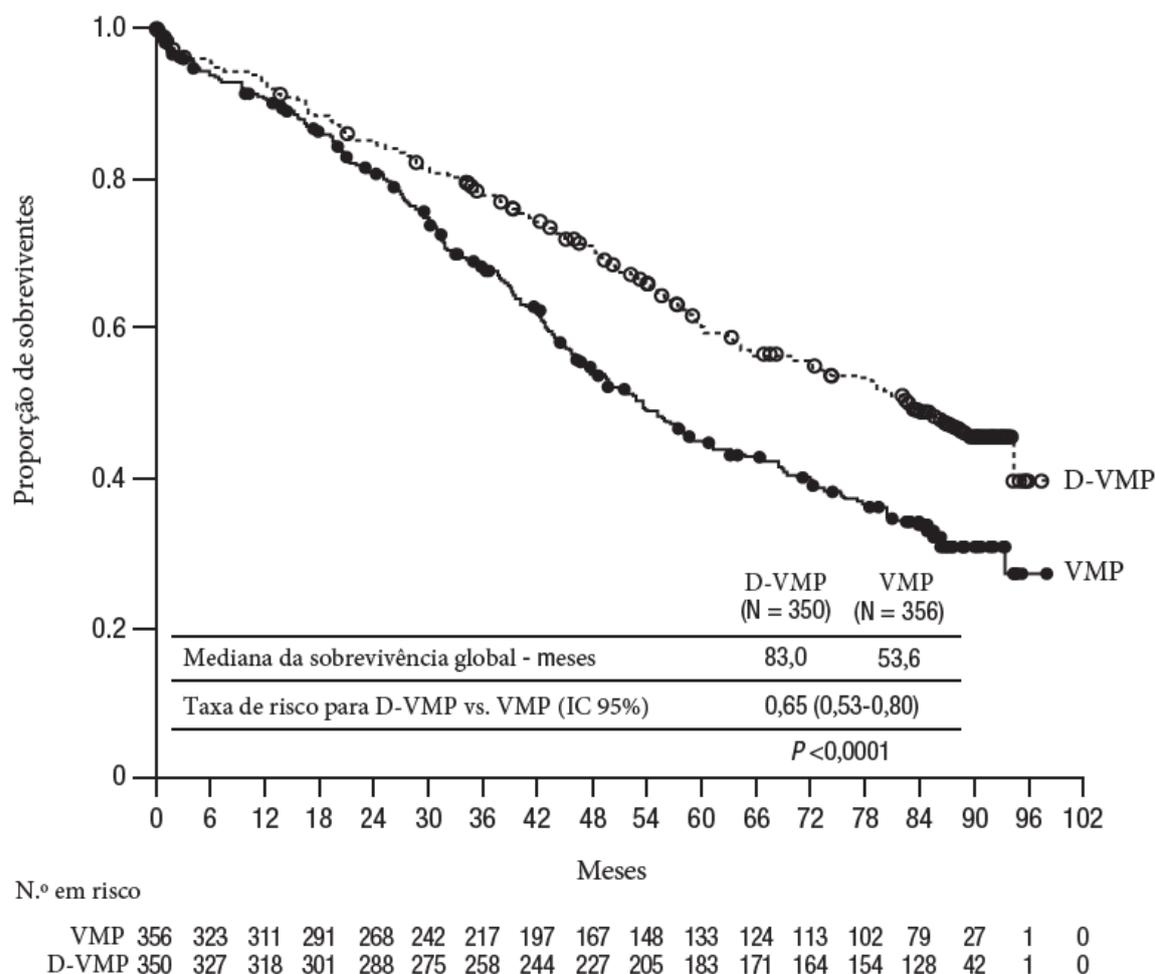
Com uma mediana de seguimento de 16,5 meses, a análise primária da PFS no estudo MMY3007 demonstrou uma melhoria no braço com D-VMP em comparação com o braço de VMP; a mediana de PFS não foi alcançada no braço com D-VMP e foi de 18,1 meses no braço com VMP (HR = 0,5; IC 95%: 0,38, 0,65; p <0,0001). Os resultados de uma análise atualizada da PFS, após uma mediana de seguimento de 40 meses, continuaram a demonstrar uma melhoria na PFS para doentes no braço com D-VMP em comparação com o braço VMP. A mediana de PFS foi de 36,4 meses no braço com D-VMP e de 19,3 meses no braço com VMP (HR=0,42; IC 95%: 0,34, 0,51; p<0,0001), representando uma redução de 58% no risco de progressão da doença ou morte em doentes tratados com D-VMP.

Figura 3: Curva Kaplan-Meier de PFS no estudo MMY3007



Após uma mediana de seguimento de 40 meses, o braço com D-VMP demonstrou superioridade na SG em relação ao braço com VMP (HR=0,60; IC 95%: 0,46, 0,80; p=0,0003), representando uma redução de 40% no risco de morte em doentes tratados no braço com D-VMP. Após um seguimento mediano de 87 meses, a SG mediana foi de 83 meses (IC 95%: 72,5, NE) no braço D-VMP e 53,6 meses (IC 95%: 46,3, 60,9) no braço VMP.

Figura 4: Curva Kaplan-Meier de SG no estudo MMY3007



Na tabela 8 abaixo são apresentados resultados de eficácia adicionais do estudo MMY3007.

Tabela 8: Resultados de eficácia adicionais do estudo MMY3007^a

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Resposta global (RCe+RC+RPMB+RP) [n (%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
Valor p ^b	<0,0001	
Resposta completa estrita (RCe) [n (%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Resposta completa (RC) [n (%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Resposta parcial muito boa (RPMB) [n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Resposta parcial (RP) [n (%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
Taxa de negatividade de MRD (IC 95%) ^c (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Odds ratio com IC 95% ^d	4,36 (2,64; 7,21)	
Valor p ^e	<0,0001	

D-VMP=daratumumab-bortezomib-melfalano-prednisona; VMP=bortezomib-melfalano-prednisona; MRD=doença residual mínima; IC=intervalo de confiança.

^a Com base na população com intenção de tratar.

^b Valor p do teste do Qui-quadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

^c Com base no limite de 10^{-5} .

^d É utilizada uma estimativa de Mantel-Haenszel do odds ratio comum para tabelas estratificadas. Um odds ratio >1 indica vantagem para D-VMP.

^e Valor p do teste exato de Fisher.

Em doentes respondedores, a mediana de tempo para a resposta foi de 0,79 meses (intervalo: 0,4 a 15,5 meses) no grupo com D-VMP e 0,82 meses (intervalo: 0,7 a 12,6 meses) no grupo com VMP. A duração mediana da resposta não foi alcançada no grupo com D-VMP e foi de 21,3 meses (intervalo: 18,4, não estimável) no grupo com VMP.

Foi realizada uma análise de subgrupo nos doentes com pelo menos 70 anos, ou com 65-69 anos e pontuações de desempenho ECOG de 2 ou com idades inferiores a 65 anos de idade com comorbilidades ou pontuações de desempenho ECOG de 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Os resultados de eficácia neste subgrupo foram consistentes com a população geral. Neste subgrupo, a mediana de PFS não foi alcançada no grupo D-VMP e foi de 17,9 meses no grupo com VMP (HR = 0,56; IC 95%: 0,42, 0,75; p <0,0001). A taxa de resposta global foi de 90% no grupo com D-VMP e 74% no grupo com VMP (taxa de RPMB: 29% no grupo com D-VMP e 26% no grupo com VMP; CR: 22% no grupo com D-VMP e 18% no grupo com VMP; taxa de RCe: 20% no grupo com D-VMP e 7% no grupo com VMP). Os resultados de segurança para este subgrupo foram consistentes com a população geral. Para além disso, as análises de segurança para o subgrupo de doentes com uma pontuação de desempenho de ECOG de 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84) foram também consistentes com a população geral.

Terapêutica em associação com bortezomib, talidomida e dexametasona (VTd) em doentes elegíveis para transplante autólogo de células estaminais (TACE)

O estudo MMY3006 é um estudo de fase III de 2 partes, aleatorizado, aberto e controlado por comparador ativo. A parte 1 comparou o tratamento de indução e consolidação com 16 mg/kg de DARZALEX em associação com bortezomib, talidomida e dexametasona (D-VTd) ao tratamento com bortezomib, talidomida e dexametasona (VTd) em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, elegíveis para TACE. A fase de consolidação do tratamento teve início no mínimo 30 dias pós-TACE, quando o doente tivesse recuperado o suficiente, e o enxerto estivesse completo. Na parte 2, os doentes com pelo menos uma resposta parcial (RP) até ao dia 100 após o transplante foram re-aleatorizados numa razão 1:1 para manutenção com daratumumab ou apenas observação. Apenas os resultados da parte 1 estão descritos daqui em diante.

O bortezomib foi administrado por injeção subcutânea ou injeção intravenosa, a uma dose de 1,3 mg/m² de área de superfície corporal, duas vezes por semana durante duas semanas (dias 1, 4, 8 e 11), em ciclos repetidos de 28 dias (4 semanas) de tratamento de indução (ciclos 1-4) e dois ciclos de consolidação (ciclos 5 e 6), após o TACE, depois do ciclo 4. A talidomida foi administrada por via oral a uma dose de 100 mg diárias durante os 6 ciclos de bortezomib. A dexametasona (oral ou intravenosa) foi administrada a uma dose de 40 mg nos dias 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23 dos ciclos 1 e 2, e 40 mg nos dias 1- 2 e 20 mg na dose dos dias subsequentes (dias 8, 9, 15, 16) dos ciclos 3-4. A dexametasona 20 mg foi administrada nos dias 1, 2, 8, 9, 15, 16 nos ciclos 5 e 6. Nos dias de perfusão com DARZALEX, a dose de dexametasona foi administrada por via intravenosa como medicamento pré-perfusão. Os ajustes de dose para bortezomib, talidomida e dexametasona foram aplicados de acordo com as informações de prescrição do fabricante.

Um total de 1 085 doentes foram aleatorizados: 543 para o braço de D-VTd e 542 para o braço de VTd. As características da doença e demográficas basais foram semelhantes entre os dois braços de tratamento. A mediana da idade foi de 58 anos (intervalo: 22 a 65). Todos os doentes tinham ≤65 anos: 43% estavam na faixa etária ≥60-65 anos, 41% estavam na faixa etária ≥50-60 anos e 16% abaixo dos 50 anos de idade. A maioria era do sexo masculino (59%), 48% tinham uma pontuação de desempenho ECOG de 0, 42% tinham uma pontuação de desempenho ECOG de 1 e 10% tinham uma pontuação de desempenho ECOG de 2. Quarenta por cento tinha doença de estágio I de *International Staging System* (ISS), 45% tinha doença de estágio II de ISS e 15% tinham doença de estágio III de ISS.

A eficácia foi avaliada pela taxa de resposta completa estrita (RCe) no dia 100 após o transplante e pela PFS.

Tabela 9: Eficácia dos resultados do estudo MMY3006^a

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	Valor p^b
Avaliação da resposta no dia 100 após o transplante			
Resposta completa estrita (RCe)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010
RC ou melhor (RCe+RC)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	<0,0001
Resposta parcial muito boa ou melhor (RCe+RC+RPMB)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
Taxa de negatividade MRD ^{c,d} n(%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	<0,0001
IC 95% (%)	(59,5%, 67,8%)	(39,3%, 47,8%)	
<i>Odds ratio</i> com IC 95% ^e	2,27 (1,78, 2,90)		
Taxa de negatividade MRD em associação com RC ou melhor ^c n(%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	<0,0001
IC 95% (%)	(29,7%, 37,9%)	(16,6%, 23,5%)	
<i>Odds ratio</i> com IC 95% ^e	2,06 (1,56, 2,72)		

D-VTd=daratumumab-bortezomib-talidomida-dexametasona; VTd=bortezomib-talidomida-dexametasona; MRD= doença residual mínima; IC= intervalo de confiança.

^a Com base na população com intenção de tratar.

^b Valor p do teste do Qui-quadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

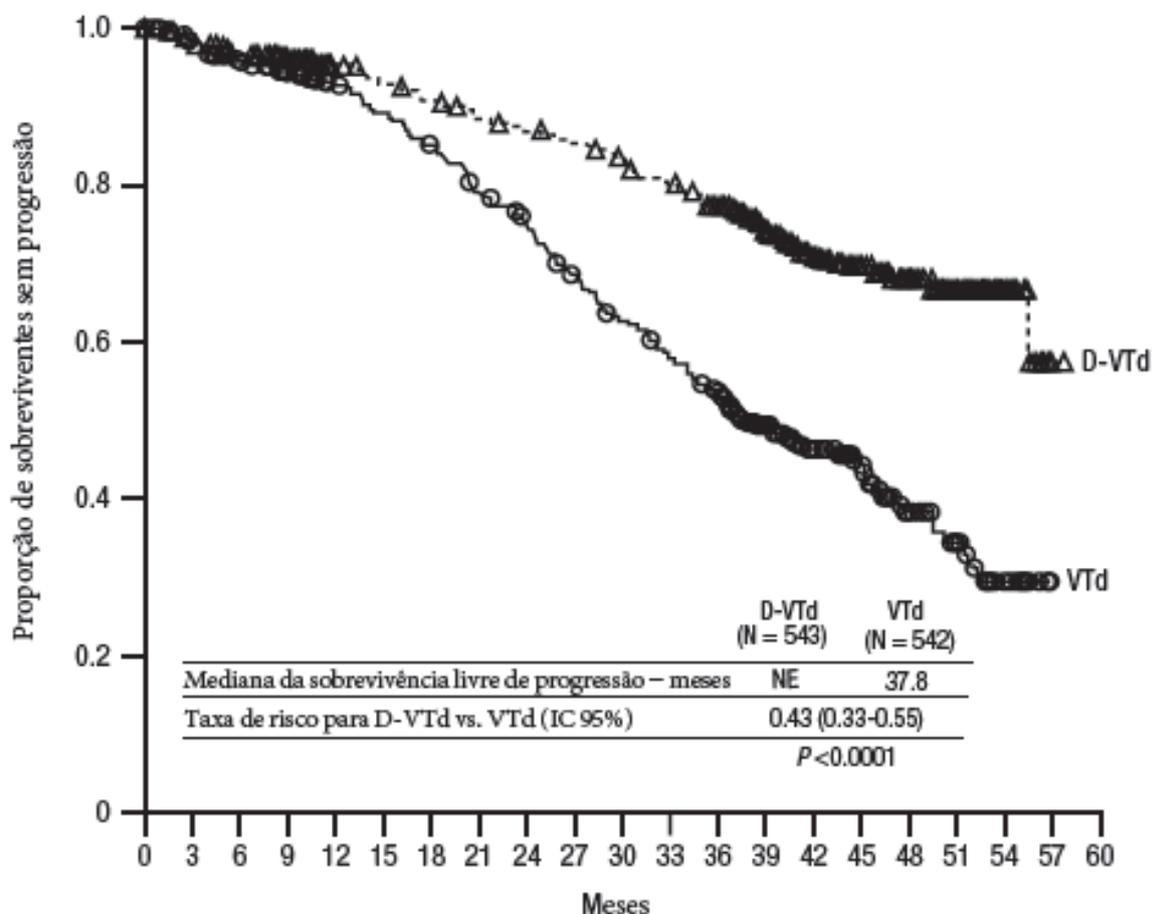
^c Com base no limite de 10^{-5} .

^d Independentemente da resposta por IMWG.

^e É utilizada uma estimativa de Mantel-Haenszel do *odds ratio* comum para tabelas estratificadas.

A análise primária da PFS, com um seguimento mediano de 18,8 meses, censurando os doentes que foram aleatorizados para a manutenção com daratumumab na segunda aleatorização, demonstrou HR=0,50; IC 95%: 0,34, 0,75; p=0,0005. Os resultados de uma análise atualizada de PFS com um seguimento mediano de 44,5 meses, censurando os doentes que foram aleatorizados para a manutenção com daratumumab na segunda aleatorização, foram HR=0,43; IC 95%: 0,33, 0,55; p<0,0001. A PFS mediana não foi atingida no braço D-VTd e foi 37,8 meses no braço VTd.

Figura 5: Curva Kaplan-Meier para a PFS no estudo MMY3006



No. em risco

VTd	542	522	499	433	261	250	238	220	206	186	169	156	142	106	80	59	34	24	13	0	0
D-VTd	543	524	507	454	268	259	252	244	239	233	224	216	203	164	121	90	67	45	16	1	0

Mieloma múltiplo em recaída/refratário

Monoterapia:

A eficácia clínica e a segurança de DARZALEX em monoterapia no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recaída e refratário, cuja terapêutica anterior tenha incluído um inibidor do proteossoma e um imunomodulador e que tenham demonstrado progressão da doença à última terapêutica, foram demonstradas em dois estudos abertos.

No estudo MMY2002, 106 doentes com mieloma múltiplo em recaída e refratário receberam 16 mg/kg de DARZALEX até haver progressão da doença. A mediana da idade dos doentes foi de 63,5 anos (intervalo de 31 a 84 anos), 11% dos doentes tinham ≥ 75 anos de idade, sendo que 49% eram de sexo masculino e 79% eram caucasianos. Os doentes tinham recebido uma mediana de 5 linhas terapêuticas anteriores. Oitenta por cento dos doentes tinham recebido previamente transplante autólogo de células estaminais (TACE). As terapêuticas anteriores incluíram o bortezomib (99%), a lenalidomida (99%), a pomalidomida (63%) e o carfilzomib (50%). No nível basal, 97% dos doentes era refratário à última linha terapêutica, 95% era refratário quer ao inibidor do proteossoma (IP) quer ao agente imunomodulador (IMiD), 77% era refratário aos agentes alquilantes, 63% era refratário a pomalidomida e 48% dos doentes era refratário ao carfilzomib.

Os resultados de eficácia da análise preliminar pré-planeada, baseada na avaliação do Comité de Revisão Independente (CRI), encontram-se apresentados na tabela 10 abaixo.

Tabela 10: Resultados de eficácia avaliados pelo CRI do estudo MMY2002

Parâmetro de avaliação de eficácia	DARZALEX 16 mg/kg N=106
Taxa de resposta global ¹ (TRG: RCe+RC+RPMB+RP) [n (%)] IC 95% (%)	31 (29,2) (20,8; 38,9)
Resposta completa estrita (RCe) [n (%)]	3 (2,8)
Resposta completa (RC) [n]	0
Resposta parcial muito boa (RPMB) [n (%)]	10 (9,4)
Resposta parcial (RP) [n (%)]	18 (17,0)
Taxa de benefício clínico (TRG+RM) [n (%)]	36 (34,0)
Mediana da duração da resposta [meses (IC 95%)]	7,4 (5,5; NE)
Mediana de tempo até resposta [meses (intervalo)]	1 (0,9; 5,6)

¹ Parâmetro de avaliação primário de eficácia (critérios do International Myeloma Working Group).
IC=intervalo de confiança; NE=não estimado; RM=resposta mínima.

A taxa de resposta global (TRG) no MMY2002 foi similar, independentemente do tipo de terapêutica anti-mieloma prévia.

Numa atualização da sobrevivência, com uma mediana da duração de seguimento de 14,7 meses, a mediana da SG foi de 17,5 meses (IC 95%: 13,7; não estimada).

No estudo GEN501, 42 doentes com mieloma múltiplo em recaída e refratário receberam 16 mg/kg de DARZALEX até haver progressão da doença. A mediana da idade dos doentes foi de 64 anos (intervalo de 44 a 76 anos), sendo que 64% eram do sexo masculino e 76% eram caucasianos. Os doentes do estudo tinham recebido uma mediana de 4 linhas terapêuticas anteriores. Setenta e quatro por cento dos doentes tinha recebido previamente um TACE. As terapêuticas anteriores incluíram o bortezomib (100%), a lenalidomida (95%), a pomalidomida (36%) e o carfilzomib (19%). No nível basal, 76% doentes era refratário à última linha terapêutica, 64% era refratário quer a IP quer ao IMiD, 60% era refratário aos agentes alquilantes, 36% era refratário à pomalidomida e 17% era refratário ao carfilzomib.

Uma análise preliminar pré-planeada demonstrou que o tratamento com 16 mg/kg de daratumumab originou uma TRG de 36% com 5% de RC e 5% de RPMB. A mediana de tempo até resposta foi de 1 (intervalo de 0,5 a 3,2) mês. A mediana de duração da resposta não foi atingida (IC 95%: 5,6 meses; não estimada).

Numa atualização da sobrevivência, com uma mediana de duração de seguimento de 15,2 meses, a SG mediana não tinha sido atingida (IC 95%: 19,9 meses; não estimado), estando 74% dos doentes ainda vivo.

Tratamento em associação com lenalidomida

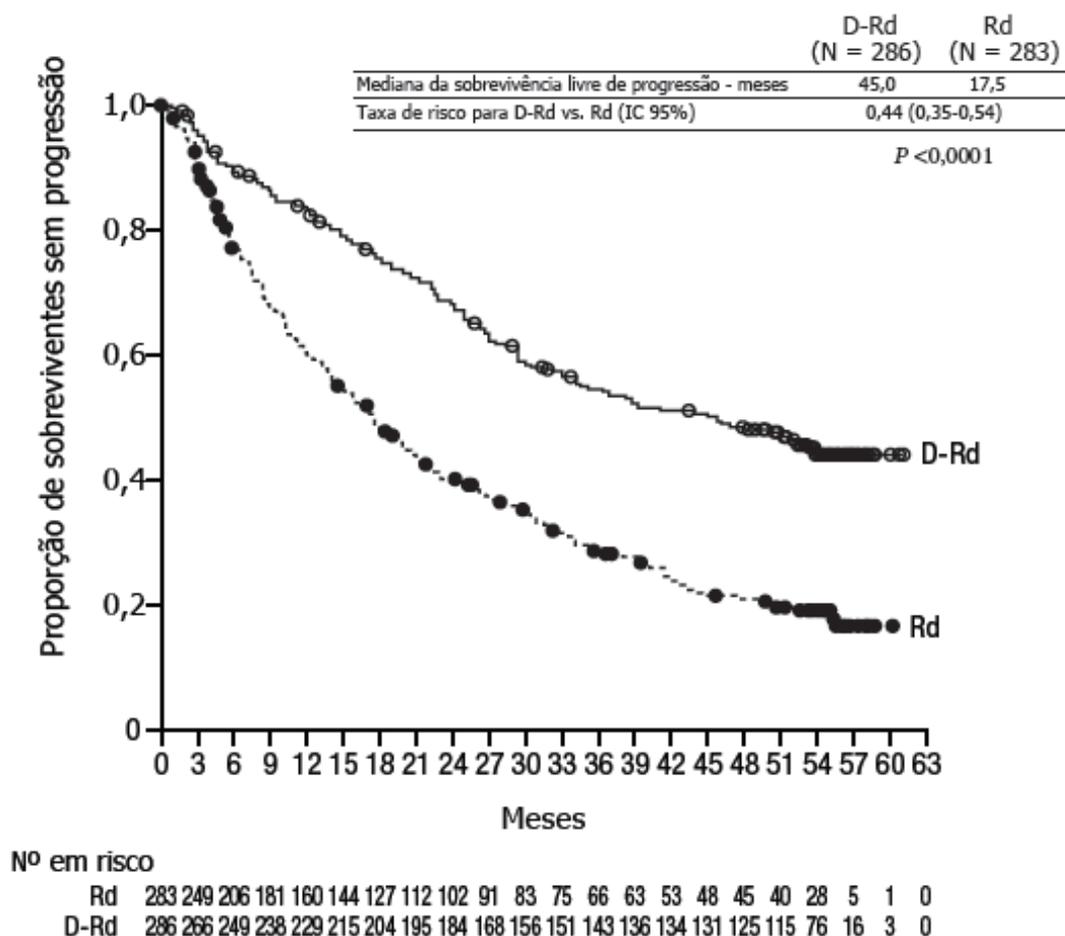
O estudo MMY3003, um estudo de fase III, aleatorizado, aberto e controlado por comparador ativo, comparou o tratamento com 16 mg/kg de DARZALEX em associação com lenalidomida e dexametasona em baixa dose (DRd) ao tratamento com lenalidomida e dexametasona em baixa dose (Rd) em doentes com mieloma múltiplo em recaída ou refratário que tenham recebido pelo menos uma terapêutica anterior. Foi administrada lenalidomida (25 mg uma vez por dia, por via oral, nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias [4 semanas]) com dexametasona a 40 mg/semana (ou uma dose reduzida de 20 mg/semana para doentes com idade > 75 anos ou com IMC <18,5). Nos dias de perfusão com DARZALEX, 20 mg da dose de dexametasona foram administradas como medicamento pré-perfusão e o restante administrado no dia seguinte à perfusão. O tratamento foi continuado em ambos os braços até à progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

Um total de 569 doentes foram aleatorizados; 286 para o braço com DRd e 283 para o braço com Rd. As características da doença e demográficas basais foram semelhantes entre o braço com DARZALEX e o de controlo. A mediana da idade dos doentes foi de 65 anos (intervalo de 34 a 89 anos) e 11% tinham ≥ 75 anos. A maioria dos doentes (86%) recebeu um IP anteriormente, 55% dos doentes receberam anteriormente um IMiD, incluindo 18% dos doentes que tinham recebido anteriormente lenalidomida; e 44% dos doentes receberam tanto um IP e IMiD. No nível basal, 27% dos doentes

eram refratários à última linha de tratamento. Dezoito por cento (18%) dos doentes eram refratários apenas a um IP e 21% eram refratários ao bortezomib. Os doentes refratários à lenalidomida foram excluídos do estudo.

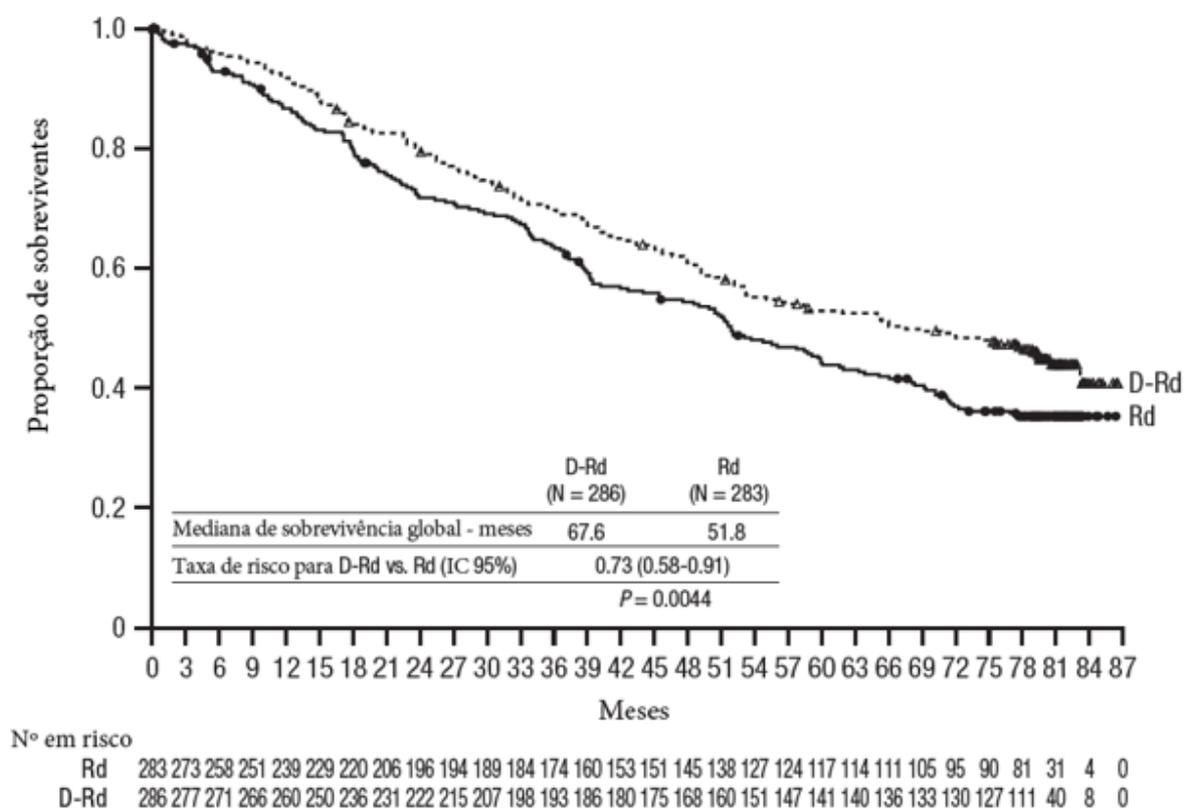
Com uma mediana de seguimento de 13,5 meses, a análise primária de PFS no estudo MMY3003 demonstrou uma melhoria no braço com DRd em comparação ao braço com Rd; a mediana de PFS não foi alcançada no braço com DRd e foi de 18,4 meses no braço com Rd (HR=0,37; IC 95%: 0,27, 0,52; $p < 0,0001$). Os resultados de uma análise atualizada da PFS após uma mediana de seguimento de 55 meses, continuaram a demonstrar uma melhoria na PFS para doentes no braço com DRd em comparação com o braço com Rd. A mediana de PFS foi de 45,0 meses no braço com DRd e 17,5 meses no braço com Rd (HR=0,44; IC 95%: 0,35, 0,54; $p < 0,0001$), representando uma redução de 56% no risco de progressão da doença ou morte em doentes tratados com DRd (ver figura 6).

Figura 6: Curva Kaplan-Meier para a PFS no estudo MMY3003



Após uma mediana de seguimento de 80 meses, o braço com DRd demonstrou superioridade na SG em relação ao braço com Rd (HR=0,73; IC 95%: 0,58, 0,91; $p=0,0044$). A mediana de SG foi de 67,6 meses no braço com DRd e 51,8 meses no braço com Rd.

Figura 7: Curva Kaplan-Meier para a SG no estudo MMY3003



Resultados de eficácia adicionais do estudo MMY3003 estão apresentados na tabela 11 abaixo.

Tabela 11: Resultados de eficácia adicionais do estudo MMY3003

Número de doentes com resposta avaliável	DRd (n=281)	Rd (n=276)
Resposta global (RCe+RC+RPMB+RP) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
Valor de p ^a	< 0,0001	
Resposta completa estrita (RCe)	51 (18,1)	20 (7,2)
Resposta completa (RC)	70 (24,9)	33 (12,0)
Resposta parcial muito boa (RPMB)	92 (32,7)	69 (25,0)
Resposta parcial (RP)	48 (17,1)	89 (32,2)
Mediana de tempo até resposta [meses (IC 95%)]	1,0 (1,0, 1,1)	1,3 (1,1, 1,9)
Mediana da duração da resposta [meses (IC 95%)]	NE (NE, NE)	17,4 (17,4, NE)
Taxa de MRD negativa (IC 95%) ^b (%)	21,0 (16,4, 26,2)	2,8 (1,2, 5,5)
Odds ratio com IC 95% ^c	9,31 (4,31, 20,09)	
Valor de p ^d	< 0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomida-dexametasona; Rd=lenalidomida-dexametasona; MRD=doença residual mínima; IC=intervalo de confiança; NE=não estimável.

^a valor de p do teste do Qui-quadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

^b Com base na população intenção de tratar e limiar de 10^{-5}

^c É utilizada uma estimativa do Mantel-Haenszel do odds ratio comum. Um odds ratio > 1 indicada uma vantagem para DRd.

^d O valor de p surge do teste exato de Fisher.

Tratamento em associação com bortezomib

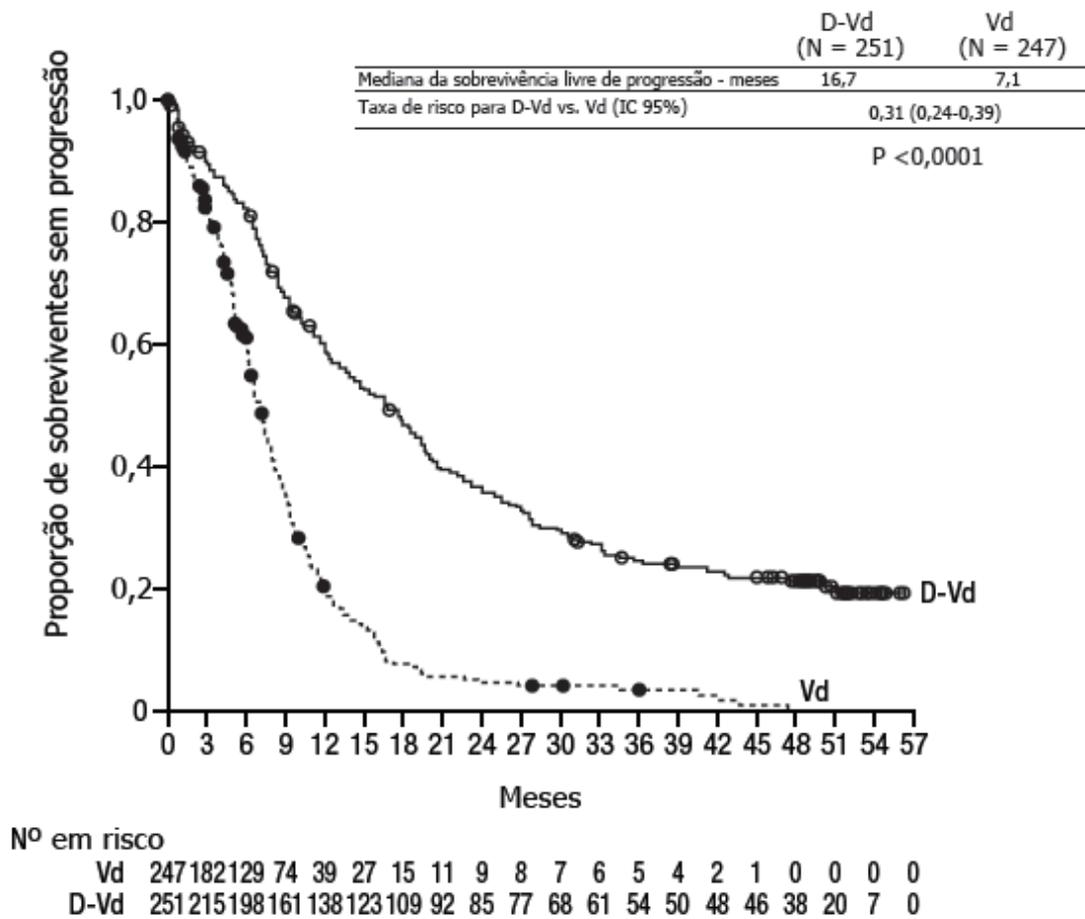
O estudo MMY3004, um estudo de fase III, aleatorizado, aberto e controlado por comparador ativo, comparou o tratamento com 16 mg/kg de DARZALEX em associação com bortezomib e

dexametasona (DVd) ao tratamento com bortezomib e dexametasona (Vd) em doentes com mieloma múltiplo em recaída ou refratário que tenham recebido pelo menos uma terapêutica anterior. O bortezomib foi administrado por injeção subcutânea ou injeção intravenosa, a uma dose de 1,3 mg/m² da área de superfície corporal, duas vezes por semana durante duas semanas (dias 1, 4, 8 e 11), em ciclos de tratamento de 21 dias (3 semanas), durante um total de 8 ciclos. A dexametasona foi administrada por via oral a uma dose de 20 mg nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 de cada um dos 8 ciclos de bortezomib (80 mg/semana durante duas das três semanas do ciclo com bortezomib) ou uma dose reduzida de 20 mg/semana para os doentes > 75 anos, IMC < 18,5, diabetes *mellitus* mal controlada ou intolerância prévia à terapêutica com esteroides. Nos dias de perfusão de DARZALEX, foram administrados 20 mg da dose de dexametasona como medicamento pré-perfusão. O tratamento com DARZALEX continuou até haver progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Um total de 498 doentes foram aleatorizados; 251 para o braço com DVd e 247 para o braço com Vd. As características demográficas e da doença basais foram semelhantes entre o braço de DARZALEX e o de controlo. A mediana da idade dos doentes foi de 64 anos (intervalo de 30 a 88 anos) e 12% tinham ≥ 75 anos. Sessenta e nove por cento (69%) dos doentes receberam um IP previamente (66% receberam bortezomib) e 76% dos doentes receberam um IMiD (42% receberam lenalidomida). No nível basal, 32% dos doentes eram refratários à última linha de tratamento. Trinta e três por cento (33%) dos doentes eram refratários a um IMiD apenas, e 28% eram refratários à lenalidomida. Os doentes refratários ao bortezomib foram excluídos do estudo.

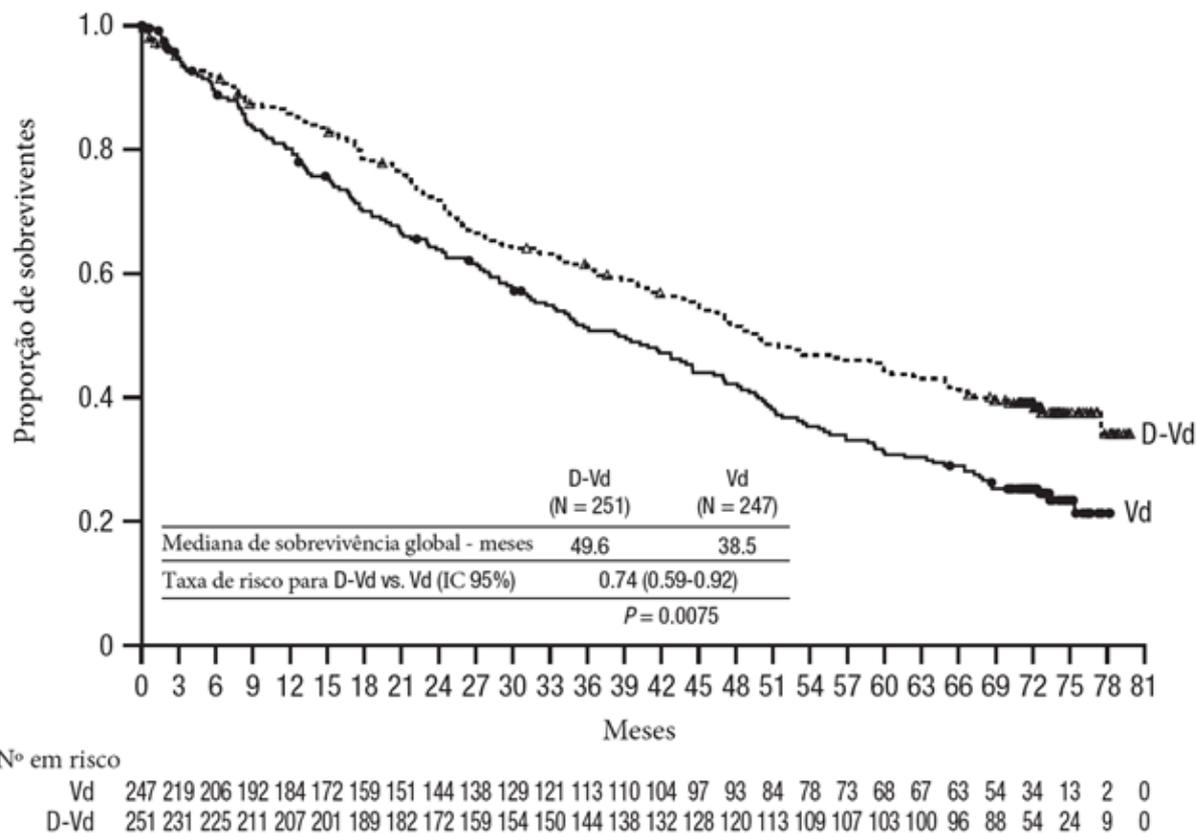
Com uma mediana de seguimento de 7,4 meses, a análise primária de PFS no estudo MMY3004 demonstrou uma melhoria no braço com DVd em comparação ao braço com Vd; a mediana de PFS não foi alcançada no braço com DVd e foi de 7,2 meses no braço com Vd (HR [IC 95%]: 0,39 [0,28, 0,53]; p< 0,0001). Os resultados de análise atualizada da PFS após uma mediana de seguimento de 50 meses, continuaram a demonstrar uma melhoria na PFS para doentes no braço com DVd em comparação com o braço com Vd. A mediana de PFS foi de 16,7 meses no braço com DVd e 7,1 meses no braço com Vd (HR [IC 95%]: 0,31 [0,24, 0,39]; p<0,0001), representando uma redução de 69% no risco de progressão da doença ou morte em doentes tratados com DVd em comparação com Vd (ver figura 8).

Figura 8: Curva Kaplan-Meier para a PFS no estudo MMY3004



Após uma mediana de seguimento de 73 meses, o braço com DVd demonstrou superioridade na SG em relação ao braço com Vd (HR=0,74; IC 95%: 0,59, 0,92; p=0,0075). A mediana de SG foi de 49,6 meses no braço com DVd e 38,5 meses no braço com Vd.

Figura 9: Curva de Kaplan-Meier para a SG no estudo MMY3004



Resultados de eficácia adicionais do estudo MMY3004 estão apresentados na tabela 12 abaixo.

Tabela 12: Resultados de eficácia adicionais do estudo MMY3004

Número de doentes com resposta avaliável	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Resposta global (RCe+RC+RPMB+RP) n(%)	199 (82,9)	148 (63,2)
Valor de p ^a	< 0,0001	
Resposta completa estrita (RCe)	11 (4,6)	5 (2,1)
Resposta completa (RC)	35 (14,6)	16 (6,8)
Resposta parcial muito boa (RPMB)	96 (40,0)	47 (20,1)
Resposta parcial (RP)	57 (23,8)	80 (34,2)
Mediana de tempo até resposta [meses (intervalo)]	0,9 (0,8, 1,4)	1,6 (1,5, 2,1)
Mediana da duração da resposta [meses (IC 95%)]	NE (11,5, NE)	7,9 (6,7, 11,3)
Taxa de MRD negativa (IC 95%) ^b	8,8% (5,6%, 13,0%)	1,2% (0,3%, 3,5%)
Odds ratio com IC 95% ^c	9,04 (2,53, 32,21)	
Valor de p ^d	0,0001	

DVd=daratumumab-bortezomib-dexametasona; Vd=bortezomib-dexametasona; MRD=doença residual mínima; IC=intervalo de confiança; NE=não estimável.

^a valor de p do teste do Qui-quadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

^b Com base na população intenção de tratar e limiar de 10^{-5}

^c É utilizada uma estimativa do Mantel-Haenszeld odds ratio comum. Um odds ratio > 1 indicada uma vantagem para DVd.

^d O valor de p surge do teste exato de Fisher.

Eletrofisiologia cardíaca

O daratumumab, sendo uma grande proteína, tem baixa afinidade de interações diretas com canais iónicos. O efeito de daratumumab no intervalo QTc foi avaliado num estudo aberto com 83 doentes

(estudo GEN501) com mieloma múltiplo em recaída e refratário após perfusões de daratumumab (4 a 24 mg/kg). A análise linear conjunta PK-PD não indicou um grande aumento na média do intervalo QTcF (i.e., maior que 20 ms) à C_{max} de daratumumab.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com DARZALEX em todos os subgrupos da população pediátrica no mieloma múltiplo (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de daratumumab após administração intravenosa de daratumumab em monoterapia foi avaliada em doentes com mieloma múltiplo em recaída e refratário, com níveis de dose que se situam entre 0,1 mg/kg e 24 mg/kg.

Nas coortes de 1- a 24 mg/kg, as concentrações séricas máximas (C_{max}) após a primeira dose aumentaram aproximadamente na mesma proporção que a dose e o volume de distribuição foi consistente com a distribuição inicial no compartimento plasmático. Após a última perfusão semanal, a C_{max} aumentou de uma forma superior à proporcional à dose, o que é consistente com a distribuição do fármaco mediada pelo alvo. Os aumentos da AUC foram superiores aos proporcionais à dose e a depuração diminuiu com o aumento da dose. Estas observações sugerem que o CD38 pode ficar saturado com doses elevadas, pelo que após esta saturação, o impacto da depuração por ligação ao alvo é minimizada e a depuração de daratumumab aproxima-se da depuração linear da IgG1 endógena. A depuração também diminuiu com doses múltiplas, o que pode estar relacionado com a diminuição da carga tumoral.

A semivida terminal aumenta com o aumento da dose e com a dose reiterada. A média (desvio padrão [DP]) da semivida terminal estimada de daratumumab após a primeira dose de 16 mg/kg foi de 9 (4,3) dias. A semivida terminal estimada de daratumumab após os aumentos de dose de 16 mg/kg aumentou, no entanto, há dados insuficientes para uma estimativa fiável. Na análise de farmacocinética populacional, a média (DP) da semivida associada à eliminação linear não-específica foi de, aproximadamente, 18 (9) dias; esta é a semivida terminal que pode ser esperada após completa saturação da depuração mediada pelo alvo e após dose reiterada de daratumumab.

No final da administração semanal do esquema posológico em monoterapia recomendado, com uma dose de 16 mg/kg, a média (DP) do valor da C_{max} sérica foi de 915 (410,3) microgramas/ml, que é aproximadamente 2,9 vezes superior à verificada após a primeira perfusão. A média (DP) da concentração sérica mínima pré-dose no final da administração semanal foi de 573 (331,5) microgramas/ml.

Foram realizadas quatro análises de farmacocinética da população para descrever as características de farmacocinética do daratumumab e para avaliar a influência de covariáveis na disposição do daratumumab em doentes com mieloma múltiplo; a análise 1 (n = 223) em doentes a receber DARZALEX em monoterapia, enquanto que a análise 2 (n = 694), a análise 3 (n = 352) e a análise 4 (n=355) foram realizadas em doentes com mieloma múltiplo que receberam combinações terapêuticas com daratumumab. A análise 2 incluiu 694 doentes (n = 326 para lenalidomida-dexametasona; n = 246 para bortezomib-dexametasona; n = 99 para pomalidomida-dexametasona; n = 11 para bortezomib-melfalano-prednisona; e n = 12 para bortezomib-talidomida-dexametasona), a análise 3 incluiu 352 doentes (bortezomib-melfalano-prednisona) e a análise 4 incluiu 355 doentes (lenalidomina-dexametasona).

Na análise de farmacocinética populacional de daratumumab em monoterapia (análise 1), o estado estacionário de daratumumab foi atingido após, aproximadamente, 5 meses do período de administração em intervalos de 4 semanas (até à 21ª perfusão), sendo a média (DP) do rácio entre a C_{max} no estado estacionário e a C_{max} após a primeira dose de 1,6 (0,5). A média (DP) do volume de distribuição central é de 56,98 (18,07) ml/kg.

Foram realizadas três análises de farmacocinética populacional adicionais (análise 2, análise 3 e análise 4) em doentes com mieloma múltiplo que receberam daratumumab em associação terapêutica. Os perfis de concentração-tempo de daratumumab foram semelhantes após o uso em monoterapia e em terapêuticas combinadas. A média da semivida terminal estimada associada à depuração linear em terapêutica combinada foi aproximadamente de 15-23 dias.

Com base nas quatro análises (análise 1-4) de farmacocinética populacional, o peso corporal foi identificado como sendo uma covariável estatisticamente significativa para a depuração de daratumumab. Deste modo, a posologia baseada no peso corporal é uma estratégia posológica apropriada para os doentes com mieloma múltiplo.

A simulação da farmacocinética do daratumumab foi realizada para todos os regimes posológicos recomendados em 1 309 doentes com mieloma múltiplo. Os resultados da simulação confirmaram que a administração da primeira dose em dose única e dividida apresentam uma farmacocinética semelhante, com exceção do perfil farmacocinético no primeiro dia do tratamento.

Populações especiais

Idade e género

Com base nas quatro análises de farmacocinética populacional individuais (1-4) em doentes que receberam daratumumab em monoterapia ou várias terapêuticas em associação (análises 1-4), a idade (intervalo: 31-93 anos) não teve qualquer efeito clínico importante sobre a farmacocinética de daratumumab, e a exposição a daratumumab foi semelhante entre os doentes mais jovens (idade < 65 anos, n=518) e os mais velhos (idade ≥65 a <75 anos, n=761; idade ≥75 anos, n=334).

O género não afetou a exposição a daratumumab num grau clinicamente relevante nas análises de farmacocinética populacional.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos formais de daratumumab nos doentes com compromisso renal. Foram realizadas quatro análises de farmacocinética populacional individuais baseadas nos dados de função renal preexistentes de doentes que receberam daratumumab em monoterapia, ou várias combinações terapêuticas (Análises 1-4), e incluíram um total de 441 doentes com função renal normal (depuração da creatinina [CRCL] ≥ 90 ml/min), 621 com compromisso renal ligeiro (CRCL < 90 e ≥ 60 ml/min), 523 com compromisso renal moderado (CRCL < 60 e ≥ 30 ml/min), e 27 com compromisso renal grave ou doença renal de estágio terminal (CRCL < 30 ml/min). Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na exposição a daratumumab, entre os doentes com compromisso renal e aqueles com função renal normal.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos formais de daratumumab em doentes com compromisso hepático. Não é provável que as alterações na função hepática tenham qualquer efeito na eliminação de daratumumab, visto que as moléculas de IgG1, tais como daratumumab, não são metabolizadas pelas vias hepáticas. Foram realizadas quatro análises de farmacocinética populacional individuais em doentes que receberam daratumumab em monoterapia, ou várias combinações terapêuticas (Análises 1-4), e incluíram um total de 1 404 doentes com função hepática normal (bilirrubina total [BT] e aspartato aminotransferase [AST] ≤ limite superior normal [LSN]), 189 com compromisso hepático ligeiro (BT 1,0 x a 1,5 x LSN ou AST > LSN) e 8 doentes com compromisso hepático moderado (BT > 1,5 x a 3,0 x LSN; n=7) ou grave (BT > 3,0 x LSN; n=1). Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na exposição ao daratumumab entre os doentes com compromisso hepático e aqueles com função hepática normal.

Raça

Com base em quatro análises de farmacocinética populacional individuais em doentes que receberam daratumumab em monoterapia, ou várias combinações terapêuticas (análises 1-4), a exposição ao daratumumab foi semelhante entre indivíduos brancos (n = 1 371) e indivíduos não-brancos (n = 242).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados toxicológicos derivaram de estudos com daratumumab realizados em chimpanzés e com o anticorpo anti-CD38 substituto em macacos cinomolgos. Não foi realizado nenhum estudo de toxicidade crónica.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Não foi realizado nenhum estudo em animais para estabelecer o potencial carcinogénico de daratumumab.

Toxicologia reprodutiva

Não foi realizado nenhum estudo em animais para avaliar os potenciais efeitos de daratumumab na reprodução e desenvolvimento.

Fertilidade

Não foi realizado nenhum estudo em animais para determinar os potenciais efeitos na fertilidade de homens ou mulheres.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

L-histidina
Cloridrato de L-histidina mono-hidratado
L-metionina
Polissorbato 20 (E432)
Sorbitol (E420)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Embalagem (frasco para injetáveis) fechada

3 anos.

Após diluição

Do ponto de vista microbiológico, a não ser que o método de abertura/diluição exclua o risco de contaminação microbiológica, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o prazo e as condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador e não deve ser superior a 24 horas em condições de refrigeração (2 °C - 8 °C) protegido da luz, seguidas de 15 horas (incluindo o tempo de perfusão) à temperatura ambiente (15 °C - 25 °C) e à luz ambiente. Se armazenada no frigorífico, deixe a solução atingir a temperatura ambiente antes da administração.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Para as condições de conservação após diluição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Concentrado de 5 ml em frasco para injetáveis de vidro tipo 1 com um fecho elastomérico e um selo de alumínio, com um botão *flip-off*, contendo 100 mg de daratumumab. Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

Concentrado de 20 ml em frasco para injetáveis de vidro tipo 1 com um fecho elastomérico e um selo de alumínio com um botão *flip-off*, contendo 400 mg de daratumumab. Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

DARZALEX é também fornecido como uma embalagem de iniciação contendo 11 frascos para injetáveis: (6 frascos para injetáveis x 5 ml + 5 frascos para injetáveis x 20 ml).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Este medicamento destina-se apenas a utilização única.

A solução para perfusão deve ser preparada utilizando uma técnica assética, de acordo com o seguinte:

- Calcular a dose (mg), volume total (ml) da solução de DARZALEX necessária e o número de frascos para injetáveis de daratumumab necessários com base no peso do doente.
- Confirmar que a solução de DARZALEX é incolor a amarela. Não utilizar caso estejam presentes partículas opacas, descoloração ou outras partículas estranhas.
- Usando uma técnica assética, remover um volume de cloreto de sódio solução injetável 9 mg/ml (0,9%) do saco/recipiente de perfusão que seja igual ao volume de solução DARZALEX necessário.
- Retirar a quantidade necessária de solução de DARZALEX e diluir para o volume apropriado, adicionando ao saco/recipiente de perfusão contendo o cloreto de sódio solução injetável 9 mg/ml (0,9%) (ver secção 4.2). Os sacos/recipientes de perfusão devem ser feitos de polivinilclorato (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) ou mistura de poliolefinas (PP+PE). Diluir em condições asséticas apropriadas. Eliminar qualquer porção não utilizada que permaneça no frasco para injetáveis.
- Inverter suavemente o saco/recipiente para misturar a solução. Não agitar.
- Inspeccionar visualmente os medicamentos parentéricos quanto à presença de partículas e descoloração antes da administração. A solução diluída pode desenvolver partículas proteicas muito pequenas, translúcidas a esbranquiçadas, visto que o daratumumab é uma proteína. Não utilizar se houver partículas opacas visíveis, descoloração ou partículas estranhas.
- Dado que DARZALEX não contém um conservante, as soluções diluídas devem ser administradas em 15 horas (incluindo o tempo de perfusão) à temperatura ambiente (15 °C-25 °C) e à luz ambiente
- Se não for utilizada imediatamente, a solução diluída pode ser conservada antes da administração, por um período até 24 horas em condições de refrigeração (2°C - 8°C) e protegida da luz. Não congelar. Se armazenada no frigorífico, deixe a solução atingir a temperatura ambiente antes da administração.
- Administrar a solução diluída por perfusão intravenosa, utilizando um sistema de perfusão composto por um regulador de fluxo, com um filtro em linha de polietersulfona (PES), estéril, livre de pirogénios e de baixa ligação a proteínas (poro com tamanho de 0,22 ou 0,2 micrómetros). Devem ser utilizados sistemas de administração de poliuretano (PU), polibutadieno (PBD), PVC, PP ou PE.
- Não efetuar a perfusão de DARZALEX concomitantemente com outros agentes na mesma linha intravenosa.

- Não conservar qualquer parte não utilizada da solução de perfusão para reutilização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

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

EU/1/16/1101/001
EU/1/16/1101/002
EU/1/16/1101/003

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

Data da primeira autorização: 20 de maio de 2016
Data da última renovação: 6 de janeiro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

05/2025

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