

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DARZALEX 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino da 5 mL contiene 100 mg di daratumumab (20 mg di daratumumab per mL).
Ogni flaconcino da 20 mL contiene 400 mg di daratumumab (20 mg di daratumumab per mL).

Daratumumab è un anticorpo monoclonale IgG1κ umano anti-CD 38, prodotto in una linea cellulare di mammifero (Chinese Hamster Ovary [CHO]) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino da 5 mL e 20 mL di DARZALEX contiene 0,4 mmol e 1,6 mmol (9,3 mg e 37,3 mg) di sodio, rispettivamente.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.
La soluzione può variare da incolore al colore giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

DARZALEX in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, le cui terapie precedenti abbiano incluso un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

DARZALEX deve essere somministrato da personale sanitario professionale, in un contesto in cui sono disponibili servizi di rianimazione.

Posologia

Prima e dopo l'infusione devono essere somministrati medicinali per ridurre il rischio di reazioni correlate all'infusione (IRRs) con daratumumab. Vedere più sotto "Terapie concomitanti raccomandate", "Gestione delle reazioni correlate all'infusione" e paragrafo 4.4.

Dose

La dose raccomandata di DARZALEX è di 16 mg/kg di peso corporeo somministrata come infusione endovenosa secondo lo schema posologico seguente:

Tabella 1: Schema della posologia di DARZALEX

Schema	Settimane
Settimanale	Settimane dalla 1 alla 8

Ogni due settimane	Settimane dalla 9 alla 24
Ogni quattro settimane	Dalla Settimana 25 in poi fino a progressione della malattia

Dopo la diluizione, l'infusione di DARZALEX deve essere somministrata per via endovenosa alla appropriata velocità di infusione iniziale, come riportato nella Tabella 2. L'incremento della velocità di infusione deve essere considerato solo se la precedente infusione di daratumumab è risultata ben tollerata come definito nella Tabella 2.

Tabella 2: Velocità dell'infusione per la somministrazione di DARZALEX

	Volume di diluizione	Velocità iniziale (prima ora)	Incrementi di velocità	Velocità massima
Prima infusione	1.000 mL	50 mL/ora	50 mL/ora ogni ora successiva	200 mL/ora
Seconda infusione^a	500 mL	50 mL/ora	50 mL/ora ogni ora successiva	200 mL/ora
Infusioni successive^b	500 mL	100 mL/ora	50 mL/ora ogni ora successiva	200 mL/ora

^a Le modifiche della velocità di infusione devono essere apportate solo se la prima infusione di DARZALEX ha dimostrato buona tollerabilità, definita come l'assenza di IRRs di Grado ≥ 1 durante le prime 3 ore.

^b Le modifiche della velocità di infusione devono essere apportate solo se le prime 2 infusioni di DARZALEX hanno dimostrato buona tollerabilità, definita come l'assenza di IRRs di Grado ≥ 1 durante una velocità finale di infusione ≥ 100 mL/h.

Gestione delle reazioni correlate all'infusione

Per ridurre il rischio di reazioni correlate all'infusione (IRRs) deve essere somministrata una terapia pre-infusione prima del trattamento con DARZALEX.

In caso di IRRs di qualsiasi grado/severità, interrompere immediatamente l'infusione di DARZALEX e gestire i sintomi.

La gestione delle IRRs può richiedere una ulteriore riduzione della velocità di infusione o l'interruzione del trattamento con DARZALEX come indicato di seguito (vedere paragrafo 4.4).

- Grado 1-2 (lieve - moderato): una volta che la condizione del paziente è stabile, l'infusione deve essere ripresa a una velocità non superiore alla metà di quella a cui è comparsa la IRR. Se il paziente non sviluppa nessun altro sintomo di IRR, la velocità dell'infusione può essere di nuovo aumentata con gli incrementi e gli intervalli appropriati (Tabella 2).
- Grado 3 (severo): se l'intensità della IRR diminuisce a Grado 2 o inferiore, può essere considerata la ripresa dell'infusione a una velocità non superiore alla metà di quella a cui è comparsa la reazione. Se il paziente non sviluppa altri sintomi, la velocità dell'infusione può essere di nuovo aumentata con gli incrementi e gli intervalli appropriati (Tabella 2). La suddetta procedura deve essere ripetuta in caso di ricorrenza di sintomi di Grado 3. Se all'infusione successiva il paziente sviluppa nuovamente un sintomo correlato all'infusione di Grado ≥ 3 interrompere definitivamente DARZALEX.
- Grado 4 (pericoloso per la vita): interrompere definitivamente il trattamento con DARZALEX.

Dosi mancate

Se una dose pianificata di DARZALEX non viene somministrata, questa deve essere somministrata il prima possibile e la posologia deve essere aggiustata di conseguenza, mantenendo tra le somministrazioni l'intervallo indicato.

Terapie concomitanti raccomandate

Terapia pre-infusione

Al fine di ridurre il rischio di IRRs deve essere somministrata una terapia pre-infusione a tutti i pazienti circa 1 ora prima di ogni infusione di DARZALEX come segue:

- corticosteroide per via endovenosa (metilprednisolone 100 mg o dose equivalente di un corticosteroide ad azione intermedia o lunga) più
- antipiretico orale (paracetamolo 650-1.000 mg) più
- antistaminico per via orale o endovenosa (difenidramina 25-50 mg o equivalente).

Dopo la seconda infusione, la dose di corticosteroide endovenoso può essere ridotta (metilprednisolone 60 mg) a discrezione del medico.

Terapia post-infusione

Per la prevenzione di IRRs ritardate, il corticosteroide orale (metilprednisolone 20 mg o dose equivalente di un corticosteroide in accordo con gli standard locali) deve essere somministrato in ognuno dei due giorni successivi tutte le infusioni (partendo dal giorno dopo l'infusione). Inoltre, per i pazienti con una storia di malattia polmonare ostruttiva, deve essere considerato l'impiego di una terapia post-infusione comprendente broncodilatatori ad azione breve e lunga, e corticosteroidi inalatori. Dopo le prime quattro infusioni, se il paziente non presenta IRRs maggiori, questi medicinali inalatori post-infusione possono essere interrotti a discrezione del medico.

Profilassi della riattivazione del virus Herpes zoster

Deve essere effettuata la profilassi antivirale per la prevenzione della riattivazione del virus herpes zoster.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi formali con daratumumab in pazienti con compromissione renale. Sulla base di una analisi farmacocinetica (PK) su soggetti non è necessario l'aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali con daratumumab in pazienti con compromissione epatica. Sulla base di una analisi PK su soggetti, non è necessario l'aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale [TB] 1,0 x – 1,5 x limite superiore dell'intervallo di normalità [LSN] o aspartato aminotransferasi [AST] > LSN). Daratumumab non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica da moderata a severa (TB > 1,5 x LSN e qualsiasi livello di AST), pertanto in queste popolazioni di pazienti non possono essere fatte raccomandazioni sulla dose (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti anziani

Non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di DARZALEX in pazienti al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili su tale popolazione (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

DARZALEX è per uso endovenoso. Esso viene somministrato per infusione endovenosa previa diluizione in soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni correlate all'infusione

Reazioni correlate all'infusione (IRRs) sono state riportate in circa la metà di tutti i pazienti trattati con DARZALEX. Questi pazienti devono essere monitorati per tutta la durata dell'infusione e del periodo post-infusione.

La maggioranza (95%) delle IRRs si è verificata alla prima infusione. Il 5% di tutti i pazienti ha mostrato una IRR a più di una infusione. I sintomi includevano prevalentemente ($\geq 5\%$) congestione nasale, brividi, tosse, rinite allergica, gola irritata, dispnea e nausea, ed erano di severità da lieve a moderata. Sono state riportate anche IRRs severe (3%) come broncospasmo (1,3%), ipertensione (0,6%) e ipossia (0,6%) (vedere paragrafo 4.8).

Per ridurre il rischio di IRRs i pazienti devono essere trattati con antistaminici, antipiretici e corticosteroidi prima del trattamento con DARZALEX. L'infusione di DARZALEX deve essere interrotta per IRRs di qualsiasi severità. Se necessario deve essere istituito un trattamento medico e di supporto per le IRRs. Alla ripresa dell'infusione la velocità d'infusione deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2).

Per la prevenzione di IRRs ritardate a tutti i pazienti devono essere somministrati corticosteroidi orali il primo e secondo giorno dopo ciascuna infusione. Inoltre, per i pazienti con una storia di malattia polmonare ostruttiva devono essere utilizzati medicinali post-infusione (ad esempio corticosteroidi inalatori, broncodilatatori a breve e lunga durata d'azione) per gestire eventuali complicazioni respiratorie (vedere paragrafo 4.2).

La terapia con DARZALEX deve essere interrotta definitivamente in caso di IRRs pericolose per la vita.

Interferenza con Test dell'Antiglobulina Indiretto (Test indiretto di Coombs)

Daratumumab si lega all'antigene CD38 che si trova in piccole quantità sui globuli rossi e può causare positività al test di Coombs indiretto. La positività mediata da daratumumab può persistere fino a 6 mesi dopo l'ultima infusione di daratumumab. Deve essere riconosciuto che daratumumab legato ai globuli rossi può mascherare la rilevazione di anticorpi verso antigeni minori nel siero del paziente. La determinazione del gruppo sanguigno col sistema AB0 e del fattore Rh di un paziente non viene tuttavia influenzata.

I pazienti devono essere tipizzati e sottoposti a *screening* adeguato prima di iniziare il trattamento con daratumumab. Prima di iniziare il trattamento con daratumumab dovrebbe essere considerato il fenotipo, come definito dalla pratica locale. La genotipizzazione dei globuli rossi non è influenzata da daratumumab e può essere effettuata in qualsiasi momento.

In caso di trasfusione pianificata è necessario rendere nota ai centri trasfusionali questa interferenza con il test dell'antiglobulina indiretto (vedere paragrafo 4.5). Se è necessaria una trasfusione di emergenza, possono essere somministrati globuli rossi AB0/RhD-compatibili *non-cross-matched* secondo la prassi della banca del sangue locale.

Interferenza con la determinazione della Risposta Completa

Daratumumab è un anticorpo monoclonale IgG kappa umano che può essere rilevato sia attraverso l'analisi elettroforetica delle proteine sieriche (SPE) che dall'immunofissazione (IFE) usate per il monitoraggio clinico delle proteine M endogene (vedere paragrafo 4.5). Questa interferenza può impattare sulla determinazione della risposta completa e sulla progressione della malattia in alcuni pazienti con mieloma caratterizzato da proteine IgG kappa.

Eccipienti

Ogni flaconcino da 5 mL e 20 mL di DARZALEX contiene, rispettivamente, 0,4 mmol e 1,6 mmol (9,3 mg e 37,3 mg) di sodio. Questo deve essere tenuto in considerazione per i pazienti che seguono una dieta a contenuto controllato di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Essendo un anticorpo monoclonale IgG1 κ , è improbabile che l'escrezione renale e il metabolismo enzimatico epatico di daratumumab intatto rappresentino le vie di eliminazione principali. Di conseguenza non ci si aspetta che le variazioni degli enzimi deputati al metabolismo dei farmaci influenzino l'eliminazione di daratumumab. A causa dell'alta affinità a un unico epitopo su CD38, è prevedibile che daratumumab non alteri tali enzimi.

Interferenza con Test dell'Antiglobulina Indiretto (Test indiretto di Coombs)

Daratumumab si lega all'antigene CD38 sui globuli rossi e interferisce con i test di compatibilità, inclusi lo *screening* e il *cross matching* anticorpale (vedere paragrafo 4.4). I metodi per attenuare l'interferenza di daratumumab comprendono il trattamento dei globuli rossi reagenti con ditiotritolo (DTT) per rompere il legame di daratumumab o altri metodi validati localmente. Poiché anche il sistema Kell dei gruppi sanguigni è sensibile al trattamento con DTT, devono essere fornite unità Kell-negative dopo esclusione o identificazione di alloanticorpi qualora si impieghino globuli rossi trattati con DTT. In alternativa, possono essere prese in considerazione anche la fenotipizzazione o la genotipizzazione (vedere paragrafo 4.4).

Interferenza con i test di elettroforesi delle proteine sieriche e di immunofissazione

Daratumumab può essere rilevato dai test usati per il monitoraggio delle immunoglobuline monoclonali della malattia (proteina M) ovvero l'elettroforesi delle proteine sieriche (SPE) e l'immunofissazione (IFE). Questo può portare ad avere dei falsi positivi nei risultati dei saggi SPE e IFE per i pazienti con mieloma caratterizzato da proteine IgG kappa influenzando la valutazione iniziale di risposta completa secondo i dell' *International Myeloma Working Group* (IMWG). Nei pazienti che mostrino una risposta parziale molto buona persistente, considerare un metodo alternativo per valutare in profondità la risposta.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione

Le donne in età fertile devono utilizzare misure contraccettive efficaci durante la somministrazione e nei 3 mesi successivi al trattamento con daratumumab.

Gravidanza

Non ci sono dati, nell'uomo o negli animali, per valutare il rischio dell'utilizzo di daratumumab durante la gravidanza. È noto che gli anticorpi monoclonali IgG1 attraversino la placenta dopo il primo trimestre di gravidanza. Pertanto daratumumab non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che il beneficio del trattamento per la donna sia considerato superiore ai potenziali rischi per il feto. Se la paziente inizia una gravidanza durante la terapia, deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se daratumumab sia escreto nel latte materno, umano o animale.

Le IgG materne sono escrete nel latte umano, ma non entrano nella circolazione sanguigna del neonato e del lattante in quantità sostanziale poiché vengono degradate nel tratto gastrointestinale e non sono assorbite.

Non è noto l'effetto di daratumumab sui neonati/lattanti. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento con latte materno o la terapia con DARZALEX, tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili per determinare i potenziali effetti di daratumumab sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

DARZALEX non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, è stato riportato affaticamento nei pazienti che ricevono daratumumab e questo deve essere preso in considerazione quando si guida o si usano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state le IRRs (48%); vedere paragrafo 4.4. Altre reazioni avverse frequenti ($\geq 20\%$) sono state affaticamento (39%), febbre (21%), tosse (21%), nausea (27%), lombalgia (23%), infezione del tratto respiratorio superiore (20%), anemia (27%), neutropenia (22%) e trombocitopenia (20%).

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 3 riassume le reazioni avverse al farmaco comparse in pazienti che hanno ricevuto DARZALEX. I dati rispecchiano l'esposizione a DARZALEX in tre studi clinici combinati in aperto condotti su 156 pazienti con mieloma multiplo recidivato e refrattario trattati con DARZALEX 16 mg/kg. La durata mediana del trattamento con DARZALEX era di 3,3 mesi e la durata più lunga è stata di 20 mesi.

La frequenza è classificata come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10.000$). All'interno dei gruppi di frequenze, dove rilevante, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 3: Reazioni avverse in pazienti con mieloma multiplo trattati con DARZALEX 16 mg/kg

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza (tutti i gradi)	Incidenza (%)	
			Tutti i gradi	Grado 3-4
Infezioni e infestazioni	Polmonite**	Molto comune	11	6*
	Infezione del tratto respiratorio superiore		20	1*
	Rinofaringite		15	0
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia	Molto comune	27	17*
	Neutropenia		22	12
	Trombocitopenia		20	14
	Linfopenia	Comune	6	6
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Riduzione dell'appetito	Molto comune	15	1*
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa	Molto comune	12	1*
Patologie vascolari	Ipertensione	Molto comune	10	4*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Molto comune	21	0
	Congestione nasale		17	0
	Dispnea		15	1*
Patologie gastrointestinali	Nausea	Molto comune	27	0
	Diarrea		16	1*
	Stipsi		15	0
	Vomito		13	0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Lombalgia	Molto comune	23	2*
	Artralgia		17	0
	Dolore agli arti		15	1*
	Dolore muscoloscheletrico al torace		12	1*

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Molto comune	39	2*
	Piressia		21	1*
	Brividi		10	0
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Reazione correlata all'infusione ^a	Molto comune	48	3*

* Nessuna di grado 4

** Polmonite include anche i termini "polmonite streptococcica" e "polmonite lobare".

a Reazioni correlate all'infusione include i termini che sono correlati all'infusione determinati dagli investigatori, vedere di seguito.

Reazioni correlate all'infusione

Le reazioni correlate all'infusione includono ma non si limitano ai seguenti termini multipli di reazione avversa: congestione nasale, tosse, brividi, rinite allergica, gola irritata, dispnea, nausea (tutti $\geq 5\%$), broncospasma (2,6%), ipertensione (1,3%) e ipossia (1,3%).

Il tempo mediano alla comparsa di una reazione è risultato di 1,5 ore (intervallo: 0,02-9,3 ore). La durata mediana dell'infusione per la prima, seconda e successive infusioni è stata, rispettivamente, di 7,0, 4,6 e 3,4 ore.

Emolisi

Vi è un rischio teorico di emolisi. Verrà eseguito un continuo monitoraggio di questo segnale di sicurezza negli studi clinici e nei dati di sicurezza post-marketing.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

Non si sono registrate esperienze di sovradosaggio negli studi clinici. In uno studio clinico sono state somministrate per via endovenosa dosi fino a 24 mg/kg.

Trattamento

Non è noto un antidoto specifico per il sovradosaggio di daratumumab. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per qualsiasi segno o sintomo di effetti avversi per i quali deve essere istituito immediatamente un trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antineoplastici, anticorpi monoclonali, Codice ATC: L01XC24

Meccanismo di azione

Daratumumab è un anticorpo monoclonale (mAb) IgG1 κ umano che si lega alla proteina CD38 altamente espressa sulla superficie delle cellule di mieloma multiplo e, a vari livelli, anche in altri tipi di cellule e tessuti. La proteina CD38 ha molteplici funzioni, quali adesione mediata dal recettore, attività di trasduzione del segnale ed attività enzimatica.

Daratumumab si è dimostrato un potente inibitore della crescita *in vivo* delle cellule tumorali che esprimono CD38. In base agli studi *in vitro*, daratumumab può utilizzare funzioni effettrici multiple, che portano alla morte immuno-mediata della cellula tumorale. Questi studi suggeriscono che daratumumab può indurre in tumori che esprimono CD38 la lisi della cellula tumorale mediante citotossicità complemento-dipendente, citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente e fagocitosi

cellulare anticorpo-dipendente. Un sottogruppo di cellule mieloidi-derivate dal soppressore (CD38+MDSCs), cellule T regolatorie (CD38+T_{regs}) e cellule B (CD38+B_{regs}) sono suscettibili alla lisi cellulare mediata da daratumumab.

Daratumumab induce l'apoptosi *in vitro* dopo *cross-linking* mediato dall'Fc. Inoltre, daratumumab modula l'attività enzimatica di CD38, inibendo l'attività ciclasica dell'enzima e stimolando l'attività idrolasica. Il significato in ambito clinico di questi effetti *in vitro*, e le implicazioni sulla crescita tumorale non sono ancora ben conosciuti.

Effetti farmacodinamici

Conta di cellule Natural Killer (NK) e cellule T

È noto che le cellule NK esprimono livelli elevati di CD38 e sono suscettibili alla lisi cellulare mediata da daratumumab. Durante il trattamento con daratumumab sono stati osservati decrementi nella conta assoluta e percentuale delle cellule NK totali (CD16+CD56+) e attivate (CD16+CD56^{dim}) nel sangue intero periferico e nel midollo osseo. Tuttavia, i livelli basali di cellule NK e la cinetica della loro diminuzione non hanno mostrato un'associazione alla risposta clinica.

Anche le cellule T (CD3+, CD4+ e CD8+) sono note per esprimere CD38 a seconda del loro stadio di sviluppo e del livello di attivazione. Durante il trattamento con daratumumab sono stati osservati incrementi significativi della conta assoluta di cellule T CD4+ e CD8+ e della percentuale di linfociti nel sangue intero periferico e nel midollo osseo. Inoltre, con il sequenziamento del DNA del recettore della cellula T, è stato verificato che la clonalità delle cellule T risultata aumentata con il trattamento con daratumumab, indicando effetti immunomodulatori che possono contribuire alla risposta clinica.

Immunogenicità

In alcuni pazienti (n = 199) sono state valutate le risposte anticorpali anti-daratumumab in diversi momenti di verifica durante il trattamento e fino a 8 settimane dopo il suo termine. Dopo l'inizio del trattamento con daratumumab nessuno dei pazienti è risultato positivo ad anticorpi anti-daratumumab. Tuttavia, il test utilizzato ha delle limitazioni nel rilevare gli anticorpi anti-daratumumab in presenza di alte concentrazioni di daratumumab. Pertanto, è possibile che l'incidenza dello sviluppo anticorpale non sia stato determinato in modo attendibile.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia clinica e la sicurezza di DARZALEX per il trattamento di pazienti con mieloma multiplo recidivato e refrattario sono state dimostrate in due studi in aperto.

Nello studio MMY2002, 106 pazienti con mieloma multiplo recidivato e refrattario hanno ricevuto 16 mg/kg di DARZALEX fino a progressione della malattia. L'età mediana dei pazienti era pari a 63,5 anni (range da 31 a 84 anni), l'11% dei pazienti aveva età ≥ 75 anni, il 49% erano maschi e 79% caucasici. I pazienti avevano ricevuto una mediana di 5 linee precedenti di terapia. L'80% dei pazienti aveva ricevuto un precedente trapianto di cellule staminali autologhe (ASCT). Le terapie antecedenti includevano bortezomib (99%), lenalidomide (99%), pomalidomide (63%) e carfilzomib (50%). Al basale, il 97% dei pazienti era refrattario all'ultima linea di trattamento, il 95% era refrattario sia ad inibitori del proteosoma (IP) sia ad immunomodulatori (IMiD), il 77% era refrattario agli alchilanti, il 63% a pomalidomide e il 48% a carfilzomib.

I risultati di efficacia dell'analisi *ad interim* prestabilita, basati sulla valutazione di un Comitato Indipendente di Revisione (IRC), sono riportati nella Tabella 4.

Tabella 4: Risultati di efficacia (valutazione dell'IRC) nello studio MMY2002

Endpoint di efficacia	DARZALEX 16 mg/kg N = 106
Tasso di risposta globale ¹ (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)] IC 95% (%)	31 (29,2) (20,8; 38,9)
Risposta completa stringente (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Risposta completa (CR) [n]	0

Risposta parziale molto buona (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Risposta parziale (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Tasso di Beneficio Clinico (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Durata Mediana della Risposta [mesi (IC 95%)]	7,4 (5,5; NE)
Tempo Mediano alla Risposta [mesi (range)]	1 (0,9; 5,6)

¹ Endpoint primario di efficacia (criteri International Myeloma Working Group)
IC = intervallo di confidenza; NS = non stimabile; MR = risposta minima

Il tasso di risposta globale (ORR) nello studio MMY2002 è risultato simile indipendentemente dal tipo di terapia contro il mieloma precedentemente impiegata.

In un aggiornamento dell'analisi di sopravvivenza con una durata mediana del follow-up di 14,7 mesi, la Sopravvivenza globale (OS) mediana è risultata pari a 17,5 mesi (IC 95%:13,7-non stimabile).

Nello studio GEN501, 42 pazienti con mieloma multiplo recidivato e refrattario hanno ricevuto 16 mg/kg di DARZALEX fino a progressione della malattia. L'età mediana dei pazienti era pari a 64 anni (range da 44 a 76 anni), il 64% erano maschi e il 76% caucasici. I pazienti in studio avevano ricevuto una mediana di 4 linee precedenti di terapia. Il 74% dei pazienti aveva già ricevuto ASCT. Le terapie precedenti includevano bortezomib (100%), lenalidomide (95%), pomalidomide (36%) e carfilzomib (19%). Al basale, il 76% dei pazienti era refrattario all'ultima linea di trattamento, il 64% era refrattario sia a PI che a IMiD, il 60% agli alchilanti, il 36% a pomalidomide e il 17% a carfilzomib.

L'analisi *ad interim* prestabilita ha indicato che il trattamento con daratumumab 16 mg/kg ha portato ad una ORR del 36%, con il 5% di CR e il 5% di VGPR. Il tempo mediano alla risposta è risultato pari ad 1 mese (range: 0,5-3,2). La durata mediana della risposta non è stata raggiunta (IC 95%: 5,6 mesi-non stimabile).

In un aggiornamento dell'analisi di sopravvivenza con una durata mediana del follow-up di 15,2 mesi, la OS mediana non è stata raggiunta (IC 95%: 19,9 mesi, non stimabile), con il 74% dei soggetti ancora in vita.

Elettrofisiologia cardiaca

Daratumumab, essendo una grande proteina, ha una bassa probabilità di interagire direttamente con i canali ionici. L'effetto di daratumumab sull'intervallo QTc è stato valutato in uno studio in aperto di 83 pazienti (Studio GEN501) con mieloma multiplo recidivato e refrattario dopo infusioni di daratumumab (4 a 24 mg/kg). Modelli lineari di farmacocinetica-farmacodinamica ad effetti misti non hanno indicato un grande aumento nella media dell'intervallo QTcF interval (cioè più grande di 20ms) alla C_{max} di daratumumab.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con DARZALEX in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica con mieloma multiplo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) di daratumumab dopo somministrazione endovenosa è stata valutata in pazienti con mieloma multiplo recidivato e refrattario a dosi comprese tra 0,1 mg/kg e 24 mg/kg. E' stato sviluppato un modello di PK su soggetti per daratumumab al fine di descrivere le caratteristiche della PK di daratumumab e valutare l'influenza delle covariate sulla disposizione di daratumumab in pazienti con mieloma multiplo. L'analisi ha incluso 223 pazienti che hanno ricevuto DARZALEX in due studi clinici (150 soggetti hanno ricevuto la dose di 16 mg/kg).

Nelle coorti da 1 a 24 mg/kg, il picco delle concentrazioni sieriche (C_{max}) dopo la prima dose è aumentato in modo quasi proporzionale alla dose, e il volume di distribuzione è risultato coerente con la distribuzione iniziale nel compartimento plasmatico. Dopo l'ultima infusione settimanale, la C_{max} è aumentata in modo più che proporzionale alla dose, in linea con la disposizione target-mediata del farmaco. L'incremento delle AUC è risultata più che proporzionale alla dose e la *clearance* (CL) è diminuita con l'aumentare della dose. Queste osservazioni suggeriscono che alle dosi più alte il recettore CD38 può giungere a saturazione, evento a seguito del quale l'impatto della *clearance target-binding* diventa minimo e la *clearance* di daratumumab si avvicina alla *clearance* lineare tipica delle IgG1 endogene. La *clearance* inoltre diminuisce con le dosi multiple, probabilmente in relazione alla riduzione del carico tumorale.

L'emivita terminale aumenta con l'aumentare della dose e con le dosi ripetute. L'emivita terminale media stimata (deviazione standard [DS]) di daratumumab dopo la prima dose di 16 mg/kg è pari a 9 (4,3) giorni. L'emivita terminale stimata di daratumumab è aumentata dopo l'ultima dose di 16 mg/kg, ma non ci sono dati sufficienti per una stima attendibile. Sulla base dell'analisi della PK su soggetti, l'emivita media (DS) associata a eliminazione lineare non-specifica è circa 18 (9) giorni; questa è l'emivita terminale che ci si può attendere alla saturazione completa della *clearance* target-mediata e con dosi ripetute di daratumumab.

Al termine delle somministrazioni settimanali, secondo la schedula e la dose di 16 mg/kg raccomandate, il valore medio (DS) di C_{max} nel siero è risultato pari a 915 (410,3) microgrammi/mL, circa 2,9 volte superiore a quello rilevato dopo la prima infusione. La concentrazione nel siero media (DS) pre-dose (*trough*) al termine delle somministrazioni settimanali era di 573 (331,5) microgrammi/mL.

Sulla base dell'analisi della PK su soggetti, daratumumab raggiunge lo *steady state* in circa 5 mesi nel periodo di somministrazione con schema ogni 4 settimane (alla 21^a infusione), con un rapporto medio (DS) tra C_{max} allo *steady-state* e C_{max} dopo la prima dose di 1,6 (0,5). Il volume di distribuzione centrale medio (DS) è pari a 56,98 (18,07) mL/kg.

Sulla base dell'analisi della PK su soggetti, il peso corporeo è stato identificato come una covariata statisticamente significativa per la *clearance* di daratumumab. Pertanto, il dosaggio basato sul peso corporeo è una strategia appropriata per i pazienti con mieloma multiplo.

Popolazioni speciali

Età e sesso

Sulla base dell'analisi della PK su soggetti, l'età (range: 31-84 anni) non ha un effetto clinicamente importante sulla PK di daratumumab, e l'esposizione è risultata simile nei pazienti più giovani (età < 65 anni, n = 127) e più anziani (età ≥ 65 anni, n = 96; età ≥ 75 anni, n = 18; età ≥ 85 anni, n = 0).

Il sesso [F (n = 91), M (n = 132)] non ha influenzato l'esposizione a daratumumab in modo clinicamente rilevante.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi formali di daratumumab in pazienti con compromissione renale. Un'analisi della PK su soggetti è stata condotta sulla base dei dati preesistenti della funzione renale di pazienti che ricevevano daratumumab, comprendenti 71 soggetti con funzionalità renale normale (*clearance* della creatinina [CRCL] ≥ 90 mL/min), 78 con compromissione renale lieve (CRCL < 90 e ≥ 60 mL/min), 68 con compromissione renale moderata (CRCL < 60 e ≥ 30 mL/min), e 6 con compromissione renale severa o malattia renale in stadio terminale (CRCL < 30 mL/min). Non sono state osservate differenze clinicamente importanti nell'esposizione a daratumumab tra i pazienti con compromissione renale e quelli con funzionalità normale.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali di daratumumab in pazienti con compromissione epatica. È improbabile che le alterazioni di funzionalità epatica abbiano qualche effetto sull'eliminazione di daratumumab, poiché le molecole IgG1 come daratumumab non sono metabolizzate per via epatica. È stata condotta un'analisi della PK su soggetti per valutare l'effetto della compromissione epatica, definita secondo i criteri di disfunzione epatica del National Cancer Institute (NCI), sulla *clearance* di daratumumab sulla base dei dati pre-esistenti di funzionalità epatica in 223 pazienti. Non sono state osservate differenze clinicamente importanti nell'esposizione a daratumumab tra i pazienti con compromissione epatica lieve (Bilirubina Totale $1,0 \times - 1,5 \times$ LSN o AST $>$ LSN; $n = 34$) e quelli con funzionalità epatica normale (Bilirubina Totale e AST \leq LSN; $n = 189$). Daratumumab non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica moderata (Bilirubina Totale $> 1,5 \times - 3 \times$ LSN e qualsiasi AST) o severa (Bilirubina Totale $> 3 \times$ LSN e qualsiasi AST).

Razza

Sulla base dell'analisi della PK su soggetti, l'esposizione a daratumumab sono simili in soggetti bianchi ($n = 197$) e non bianchi ($n = 26$).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati tossicologici derivano da studi con daratumumab in scimpanzé e con un surrogato dell'anticorpo anti-CD38 in scimmie cynomolgus. Non sono stati condotti test di tossicità cronica.

Carcinogenesi e mutagenesi

Non sono stati eseguiti studi su animali per stabilire il potenziale cancerogeno di daratumumab.

Tossicologia riproduttiva

Non sono stati condotti studi negli animali per valutare i potenziali effetti di daratumumab sulla riproduzione e lo sviluppo.

Fertilità

Non sono stati condotti studi negli animali per determinare i potenziali effetti sulla fertilità maschile e femminile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido acetico glaciale
Mannitolo (E421)
Polisorbato 20
Sodio acetato triidrato
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

18 mesi

Dopo la diluizione

Dal punto di vista microbiologico, salvo che il metodo di apertura/diluizione escluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, è responsabilità dell'utilizzatore il rispetto delle condizioni e dei tempi di conservazione del medicinale prima del suo impiego, che devono essere non più di 24 ore in condizioni refrigerate (2-8 °C) protetto dalla luce, seguite da 15 ore (incluso il tempo di infusione) a temperatura ambiente (15-25 °C) e a luce ambiente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Concentrato di 5 mL in un flaconcino di vetro di Tipo I con tappo in elastomero e ghiera di alluminio con sigillo a strappo contenente 100 mg di daratumumab. Confezione da 1 flaconcino.

Concentrato di 20 mL in un flaconcino di vetro di Tipo I con tappo in elastomero e ghiera di alluminio con sigillo a strappo contenente 400 mg di daratumumab. Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale è monouso.

Preparare la soluzione per l'infusione utilizzando la seguente tecnica asettica:

- Calcolare la dose (mg), il volume totale (mL) della soluzione di DARZALEX necessari e il numero di flaconcini di DARZALEX necessari in base al peso del paziente.
- Controllare che la soluzione di DARZALEX sia incolore o gialla. Non utilizzare la soluzione se sono presenti particelle opache, cambiamento di colore o altre particelle estranee.
- Utilizzando una tecnica asettica, rimuovere dalla sacca/contenitore per infusione un volume di sodio cloruro 0,9% pari al volume di soluzione di DARZALEX necessario.
- Prelevare la quantità necessaria di soluzione di DARZALEX e diluirla al volume appropriato aggiungendola a una sacca/contenitore per infusione contenente sodio cloruro 0,9% (vedere paragrafo 4.2). Le sacche/contenitori per infusione devono essere realizzate in polivinilcloruro (PVC), polipropilene (PP), polietilene (PE) o miscela poliolefinica (PP+PE). Diluire mantenendo condizioni asettiche appropriate. L'eventuale frazione non utilizzata rimasta nel flaconcino deve essere eliminata.
- Capovolgere delicatamente la sacca/contenitore per miscelare la soluzione. Non agitare.
- I medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per controllare la presenza di particelle o cambiamento di colore. Poiché daratumumab è una proteina la soluzione diluita può sviluppare piccolissime particelle proteiche, da semitrasparenti a bianche. Non utilizzare la soluzione se sono visibili particelle opache, cambiamento di colore o particelle estranee.
- Dal momento che DARZALEX non contiene conservanti, la soluzione diluita deve essere utilizzata entro 15 ore (incluso il tempo di infusione) a temperatura ambiente (15°C-25°C) e a luce ambiente.
- Se non utilizzata immediatamente, la soluzione diluita prima della somministrazione può essere conservata fino a 24 ore in condizioni refrigerate (2-8 °C) e protetta dalla luce. Non congelare.
- Somministrare la soluzione diluita mediante infusione endovenosa utilizzando un kit per infusione dotato di regolatore di flusso con un filtro in linea, sterile, non pirogeno, a basso legame proteico, in polietersulfone (PES) (grandezza dei pori 0,22 o 0,2 micrometri). Devono essere impiegati kit di somministrazione in poliuretano (PU), polibutadiene (PBD), PVC, PP o PE.

- DARZALEX non deve essere infuso insieme ad altre sostanze nella stessa linea endovenosa.
- Non conservare per un uso successivo eventuali porzioni di soluzione non utilizzata nell'infusione. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Biogen Inc.
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
North Carolina
27709
USA

Janssen Biologics Ireland
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Irlanda

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell' Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di DARZALEX (daratumumab), il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare in ogni Stato Membro (MS) il contenuto e il formato dei materiali educazionali, con l'obiettivo di aumentare la consapevolezza circa gli importanti rischi identificati della "Interferenza con Test dell'Antiglobulina Indiretto (antigene minore) (Test indiretto di Coombs)" e fornendo la guida su come gestirli.

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che, in ogni MS dove DARZALEX (daratumumab) è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti potenzialmente in grado di prescrivere, dispensare e ricevere questo medicinale abbiano accesso o che gli venga fornito quanto riportato qui di seguito.

Il materiale educativo per gli operatori sanitari e le banche del sangue deve contenere i seguenti elementi chiave:

- La guida per gli operatori sanitari e le banche del sangue, che informa relativamente ai rischi di interferenza per il gruppo sanguigno e a come minimizzarli;
- La *card* di allerta per il paziente (*Patient Alert Card*).

La guida per gli operatori sanitari e le banche del sangue deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Tutti i pazienti devono essere tipizzati e sottoposti a *screening* prima di iniziare il trattamento con daratumumab; in alternativa, può essere presa in considerazione anche la fenotipizzazione;
- La positività mediata da daratumumab nel test indiretto di Coombs (interferenza con *cross-matching* del sangue) può persistere fino a 6 mesi dopo l'ultima infusione del medicinale;
- Daratumumab legato ai globuli rossi (RBCs) può mascherare la rivelazione di anticorpi per antigeni minori nel siero dei pazienti, pertanto, gli operatori sanitari devono informare il paziente di tenere con sé la *Patient Alert Card* fino a sei mesi dopo l'interruzione del trattamento;
- Non viene influenzata la determinazione del gruppo sanguigno dei pazienti con il sistema ABO e del fattore Rh;
- I metodi che servono a mitigare l'interferenza includono il trattamento dei RBCs con il reagente ditiotreitolo (DTT) al fine di rompere il legame tra daratumumab e RBCs o altri metodi validati a livello locale. Siccome anche il sistema Kell dei gruppi sanguigni è sensibile al trattamento con DTT, devono essere fornite unità Kell-negative dopo esclusione o identificazione di alloanticorpi qualora si impieghino globuli rossi trattati con DTT. In alternativa, anche la genotipizzazione può essere presa in considerazione;
- Se è necessaria una trasfusione di emergenza, possono essere somministrati globuli rossi AB0/RhD-compatibili *non-cross-matched* secondo la prassi della banca del sangue locale;
- In caso di trasfusione pianificata, gli operatori sanitari devono notificare i centri trasfusionali circa l'interferenza con il test dell'antiglobulina indiretto;
- Riferimento alla necessità di consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP);
- Riferimento alla necessità di fornire ai pazienti la "*Patient Alert Card*" e di consigliare loro di consultare il Foglio Illustrativo (FIL).

La **Patient Alert Card**, deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Un messaggio di avvertenza per gli operatori sanitari che trattano il paziente in qualsiasi momento, incluso in condizioni di emergenza, che informi che il paziente sta ricevendo DARZALEX (daratumumab), e che questo trattamento è associato ad un importante rischio identificato di interferenza per il riconoscimento del gruppo sanguigno (antigene minore) (positività al test indiretto di Coombs), che potrebbe persistere fino a 6 mesi dopo l'ultima infusione del medicinale, e una chiara istruzione che il paziente debba continuare a tenere con sé questa card fino a 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento;
- I contatti di riferimento del medico prescrittore di DARZALEX (daratumumab);
- Il riferimento alla necessità di consultare il Foglio Illustrativo (FIL).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni, pertanto ai sensi dell'articolo 14, par. 7 del regolamento (CE) 726/2004, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Al fine di affrontare le incertezze legate alla progettazione dello studio pivotal a braccio singolo che supporta l'approvazione di DARZALEX, il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve sottomettere i risultati dello studio MMY3003, uno studio di fase III randomizzato che indaga l'uso di lenalidomide e desametasone con o senza daratumumab in pazienti con mieloma multiplo precedentemente trattato.	30 Settembre 2017
Al fine di affrontare le incertezze legate alla progettazione dello studio pivotal a braccio singolo che supporta l'approvazione di DARZALEX, il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve sottomettere i risultati dello studio MMY3004, uno studio di fase III randomizzato che indaga l'uso di bortezomib e desametasone con o senza daratumumab in pazienti con mieloma multiplo precedentemente trattato.	31 Dicembre 2016

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE (100 mg/400 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DARZALEX 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
daratumumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino da 5 mL di concentrato contiene 100 mg di daratumumab (20 mg/mL).
Ogni flaconcino da 20 mL di concentrato contiene 400 mg di daratumumab (20 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido acetico glaciale, mannitolo (E421), polisorbato 20, sodio acetato triidrato, sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili. [Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.](#)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino, 100 mg/5 mL
1 flaconcino, 400 mg/20 mL

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo diluizione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non agitare.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

DARZALEX 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
Daratumumab
Per uso endovenoso dopo diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO, <CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

100 mg/5 mL
400 mg/20 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

DARZALEX 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione daratumumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è DARZALEX e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare DARZALEX
3. Come si usa DARZALEX
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come si conserva DARZALEX
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è DARZALEX e a cosa serve

Che cos'è DARZALEX

DARZALEX è un medicinale antitumorale che contiene il principio attivo daratumumab. Esso appartiene a un gruppo di medicinali chiamati "anticorpi monoclonali". Gli anticorpi monoclonali sono proteine che sono state progettate per riconoscere e attaccare uno specifico bersaglio nell'organismo. Daratumumab è stato progettato per attaccare specifiche cellule tumorali nell'organismo, così il sistema immunitario può distruggere le cellule tumorali.

A cosa serve DARZALEX

DARZALEX viene usato in pazienti adulti di età superiore a 18 anni, che hanno un tipo di tumore del midollo osseo chiamato "mieloma multiplo". DARZALEX viene utilizzato se il tumore non ha risposto o è ricomparso dopo la somministrazione di alcuni trattamenti.

2. Cosa deve sapere prima di usare DARZALEX

Non deve ricevere DARZALEX:

- se è allergico a daratumumab o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Non deve ricevere DARZALEX se questo la riguarda. Se non ne è sicuro, ne parli al medico o all'infermiere prima della somministrazione di DARZALEX.

Avvertenze e precauzioni

Prima della somministrazione di DARZALEX parli con il medico o l'infermiere di:

Reazioni correlate all'infusione

DARZALEX viene somministrato per infusione in vena (flebo). Prima e dopo ogni infusione di DARZALEX, le saranno somministrati dei medicinali per ridurre le possibilità di reazioni correlate all'infusione (vedere "Medicinali somministrati durante il trattamento con DARZALEX" al

paragrafo 3). Queste reazioni possono verificarsi durante l'infusione o nei 3 giorni successivi all'infusione.

Se compare una qualsiasi delle reazioni correlate all'infusione elencate al paragrafo 4 si rivolga subito al medico o all'infermiere.

Se dovesse avere reazioni correlate all'infusione, può avere necessità di assumere altri medicinali, o di rallentare o interrompere l'infusione. Quando queste reazioni saranno scomparse, o migliorate, l'infusione potrà riprendere.

Queste reazioni hanno maggiore probabilità di verificarsi con la prima infusione. Se ha già avuto una volta una reazione correlata all'infusione è meno probabile che accada di nuovo. Il medico può decidere di non usare DARZALEX se Lei dovesse avere una forte reazione all'infusione.

Trasfusioni di sangue

Se ha necessità di una trasfusione di sangue, prima Le sarà fatto un test per controllare il gruppo sanguigno. DARZALEX può influire su questo tipo di test. Avverta la persona che Le fa il test che sta usando DARZALEX.

Bambini e adolescenti

DARZALEX non deve essere utilizzato in bambini o adolescenti al di sotto dei 18 anni di età perché non si conosce come il medicinale agisce in questi soggetti.

Altri medicinali e DARZALEX

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi quelli che può ottenere senza prescrizione, e preparati a base di piante medicinali.

Gravidanza

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza informi il medico o l'infermiere prima della somministrazione di DARZALEX.

Se inizia una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale, informi subito il medico o l'infermiere. Lei e il medico deciderete insieme se il beneficio di ricevere il medicinale è maggiore del rischio per il bambino.

Contracezione

Le donne che ricevono DARZALEX devono usare metodi contraccettivi efficaci durante e per 3 mesi dopo il trattamento.

Allattamento

Lei e il medico deciderete se i benefici dell'allattamento sono superiori al rischio per il bambini. Questo perché il medicinale può passare nel latte materno e non si conosce come il medicinale agirà nel neonato.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Si può sentire stanco dopo aver preso DARZALEX e questo può influenzare la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

DARZALEX contiene sodio

Ogni flaconcino da 5 mL di DARZALEX contiene 0,4 mmol (9,3 mg) di sodio. Questo deve essere preso in considerazione se lei sta seguendo una dieta con contenuto controllato di sodio.

Ogni flaconcino da 20 mL di DARZALEX contiene 1,6 mmol (37,3 mg) di sodio. Questo deve essere preso in considerazione se lei sta seguendo una dieta con contenuto controllato di sodio.

3. Come si usa DARZALEX

Quanto se ne somministra

Il medico calcolerà la dose di DARZALEX in proporzione al peso corporeo.

La dose standard iniziale di DARZALEX è 16 mg per kg di peso corporeo:

- il medicinale le sarà somministrato una volta la settimana per le prime 8 settimane
- poi una volta ogni 2 settimane per 16 settimane
- poi una volta ogni 4 settimane.

Come viene somministrato il medicinale

DARZALEX Le verrà somministrato dal medico o dall'infermiere nell'arco di alcune ore, con una flebo in vena ("infusione endovenosa").

Medicinali somministrati durante il trattamento con DARZALEX

Le possono essere somministrati medicinali per ridurre la probabilità che si manifesti herpes zoster.

Prima di ogni infusione di DARZALEX riceverà dei medicinali per ridurre la probabilità di reazioni correlate all'infusione. Questi possono comprendere:

- medicinali per una reazione allergica (antistaminici)
- medicinali per l'infiammazione (corticosteroidi)
- medicinali per la febbre (come il paracetamolo).

Dopo ogni infusione di DARZALEX riceverà dei medicinali (come i corticosteroidi) per ridurre la probabilità di reazioni correlate all'infusione.

Persone con problemi di respirazione

Se ha problemi di respirazione, come l'asma o la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), riceverà medicinali da inalare per aiutarla nella respirazione:

- medicinali che contribuiscono a mantenere aperte le vie respiratorie (broncodilatatori)
- medicinali che riducono infiammazione e irritazione polmonare (corticosteroidi)

Se assume più DARZALEX di quanto dovrebbe

Questo medicinale viene somministrato dal medico o dall'infermiere. Nell'improbabile eventualità che gliene sia somministrato in eccesso (sovradosaggio) il medico terrà sotto controllo gli effetti indesiderati.

Se dimentica l'appuntamento per ricevere DARZALEX

È molto importante recarsi a tutti gli appuntamenti per essere sicuri che il trattamento funzioni. Se salta un appuntamento, ne prenda un altro il più presto possibile.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni correlate all'infusione

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti segni di una reazione correlata all'infusione durante o nei 3 giorni dopo l'infusione. Può essere necessario assumere altri medicinali, o rallentare o interrompere l'infusione.

Queste reazioni sono molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- brividi
- mal di gola, tosse
- sensazione di vomito (nausea)

- naso che prude, che cola o chiuso
- sensazione di mancanza di respiro o altri problemi di respirazione.

Se manifesta una qualsiasi di queste reazioni correlate all'infusione, informi immediatamente il medico o l'infermiere.

Altri effetti indesiderati

Molto comune (possono interessare più di 1 persona su 10):

- febbre
- perdita di appetito
- sensazione di grande stanchezza
- diarrea, stitichezza, vomito
- mal di testa
- mal di schiena, alle articolazioni, al torace, alle braccia o alle gambe
- infezione ai polmoni (polmonite)
- infezioni delle vie respiratorie – come naso, seni paranasali o gola
- basso numero di globuli rossi che trasportano l'ossigeno nel sangue (anemia)
- basso numero di globuli bianchi che combattono le infezioni (neutropenia, linfopenia)
- basso numero di piastrine che contribuiscono alla coagulazione del sangue (trombocitopenia).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come si conserva DARZALEX

DARZALEX sarà conservato presso l'ospedale o l'ambulatorio.

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese indicato.

Conservare in frigorifero (2 C-8 C). Non congelare.

Conservare il flaconcino nell'imballaggio originale per proteggere il medicinale dalla luce.

I medicinali non devono essere smaltiti nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Il personale sanitario si occuperà di gettare i medicinali che non sono più utilizzati. Queste misure aiuteranno a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene DARZALEX

- Il principio attivo è daratumumab. Un mL di concentrato contiene 20 mg daratumumab. Ogni flaconcino da 5 mL di concentrato contiene 100 mg di daratumumab. Ogni flaconcino da 20 mL di concentrato contiene 400 mg di daratumumab.
- Gli eccipienti sono acido acetico glaciale, mannitolo (E421), polisorbato 20, sodio acetato triidrato, sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili (vedere "DARZALEX contiene sodio" al paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di DARZALEX e contenuto della confezione

DARZALEX è un concentrato per soluzione per infusione ed è un liquido da incolore a giallo.
DARZALEX è fornito in una scatola di cartone contenente 1 flaconcino di vetro.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel.: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955 955

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Lõdtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićevo 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hżdecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρασιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV1004
Tel: +371 678 93561

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA.

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Questo medicinale è monouso.

Preparare la soluzione per l'infusione utilizzando la seguente tecnica asettica:

- Calcolare la dose (mg), il volume totale (mL) della soluzione di DARZALEX necessari e il numero di flaconcini di DARZALEX necessari in base al peso del paziente.
- Controllare che la soluzione di DARZALEX sia incolore o gialla. Non utilizzare la soluzione se sono presenti particelle opache, cambiamento di colore o altre particelle estranee.
- Utilizzando una tecnica asettica, rimuovere dalla sacca/contenitore per infusione un volume di sodio cloruro 0,9% pari al volume di soluzione di DARZALEX necessario.
- Prelevare la quantità necessaria di soluzione di DARZALEX e diluirla al volume appropriato aggiungendola a una sacca/contenitore per infusione contenente sodio cloruro 0,9% (vedere paragrafo 4.2). Le sacche/contenitori per infusione devono essere fatte di polivinilcloruro (PVC), polipropilene (PP), polietilene (PE) o miscela poliolefinica (PP+PE). Diluire mantenendo condizioni asettiche appropriate. L'eventuale porzione non utilizzata rimasta nel flaconcino deve essere eliminata.
- Capovolgere delicatamente la sacca/contenitore per miscelare la soluzione. Non agitare.
- I medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per controllare la presenza di particelle o cambiamento di colore. Poiché daratumumab è una proteina la soluzione diluita può sviluppare piccolissime particelle proteiche, da semitrasparenti a bianche. Non utilizzare la soluzione se sono visibili particelle opache, cambiamento di colore o particelle estranee.
- Dal momento che DARZALEX non contiene conservanti, la soluzione diluita deve essere utilizzata entro 15 ore (incluso il tempo di infusione) a temperatura ambiente (15°C-25°C) e a luce ambientale.

- Se non utilizzata immediatamente, la soluzione diluita può essere conservata prima della somministrazione fino a 24 ore in condizioni refrigerate (2-8 °C) e protetta dalla luce. Non congelare.
- Somministrare la soluzione diluita mediante infusione endovenosa utilizzando un kit per infusione dotato di regolatore di flusso con un filtro in linea, sterile, non pirogeno, a basso legame proteico, in polietersulfone (PES) (grandezza dei pori 0,22 o 0,2 micrometri). Devono essere impiegati kit di somministrazione in poliuretano (PU), polibutadiene (PBD), PVC, PP o PE.
- DARZALEX non deve essere infuso insieme ad altre sostanze nella stessa linea endovenosa.
- Non conservare per un uso successivo eventuali porzioni di soluzione non utilizzata nell'infusione. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO CONDIZIONATA PRESENTATE DALL'AGENZIA EUROPEA PER I
MEDICINALI**

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Autorizzazione all'immissione in commercio condizionata**

A seguito dell'esame della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il CHMP ritiene che il rapporto rischio-beneficio sia favorevole per raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report, EPAR*).