

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

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 IgG1 κ anti- CD38, produzido em linhagens celulares de mamíferos (*Chinese Hamster Ovary* [CHO]) usando a tecnologia do ADN recombinante.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada frasco de 5 ml e 20 ml de DARZALEX contém 0,4 mmol e 1,6 mmol (9,3 mg e 37,3 mg) de sódio, respetivamente.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão

A solução é incolor a amarelo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

DARZALEX em monoterapia está indicado no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recaída ou refratário, cuja terapêutica anterior tenha incluído um inibidor do proteossoma e um imunomodulador e que tenham demonstrado progressão da doença ao tratamento 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.

Posologia

Deve ser administrada medicação pré e pós-perfusão para reduzir o risco de reações relacionadas com a perfusão (RRP) de daratumumab. Ver abaixo “Medicação concomitante recomendada”, “Gestão de reações relacionadas com a perfusão” e secção 4.4.

Dose

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

Tabela 1: Esquema posológico de DARZALEX

Esquema	Semanas
Semanalmente	Semanas 1 a 8
Intervalos de duas semanas	Semanas 9 a 24

Intervalos de quatro semanas	A partir da semana 25 até progressão da doença
------------------------------	--

Após diluição, a perfusão de DARZALEX deve ser administrada por via intravenosa na taxa de perfusão inicial apropriada, conforme apresentado abaixo na Tabela 2. O aumento progressivo da taxa de perfusão deve ser considerado apenas quando as perfusões prévias de daratumumab foram bem toleradas, conforme definido na Tabela 2.

Tabela 2: Taxas de perfusão para a administração de DARZALEX

	Volume de diluição	Taxa de perfusão inicial (primeira hora)	Aumentos da taxa de perfusão	Taxa de perfusão máxima
Primeira perfusão	1000 ml	50 ml/hora	50 ml/hora, em intervalos de uma hora	200 ml/hora
Segunda perfusão^a	500 ml	50 ml/hora	50 ml/hora, em intervalos de uma hora	200 ml/hora
Perfusões seguintes^b	500 ml	100 ml/hora	50 ml/hora, em intervalos de uma hora	200 ml/hora

^a Apenas podem ser utilizadas taxas modificadas se a primeira perfusão de DARZALEX foi bem tolerada, o que é definido pela ausência de RRP de grau > 1 durante as primeiras 3 horas.

^b Apenas podem ser utilizadas taxas modificadas se as primeiras 2 perfusões de DARZALEX foram bem toleradas, o que é definido pela ausência de RRP de grau > 1 durante uma taxa de perfusão final \geq 100 ml/hora.

Gestão das Reações Relacionadas com a Perfusão

Deve ser administrada medicação 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 a condição do doente for estável, a perfusão deve ser retomada numa taxa não superior a metade da taxa à qual a RRP ocorreu. Se o doente não tiver quaisquer sintomas de RRP adicionais, o aumento da taxa de perfusão pode ser retomado de forma progressiva e intervalada, conforme apropriado (Tabela 2).
- Grau 3 (grave): Se a intensidade da RRP diminuir para Grau 2 ou inferior, 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 2). O procedimento acima descrito deve ser repetido no caso de recorrência de sintomas de Grau 3. Descontinue permanentemente o DARZALEX se o doente tiver sintomas relacionados com a perfusão de Grau 3 ou superior na perfusão seguinte.
- Grau 4 (risco de vida): Descontinue permanentemente o tratamento com DARZALEX.

Omissão de dose(s)

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

Medicação concomitante recomendada

Medicação pré-perfusão

Deve ser administrada medicação pré-perfusão para reduzir o risco de RRP em todos os doentes, aproximadamente 1 hora antes de cada perfusão de DARZALEX, de acordo com o seguinte:

- Corticosteroide intravenoso (100 mg de metilprednisolona, ou uma dose equivalente de um corticosteroide de ação intermédia ou prolongada), mais
- Antipirético oral (650 a 1000 mg de paracetamol), mais
- Anti-histamínico oral ou intravenoso (25 a 50 mg de difenidramina ou equivalente).

Após a segunda perfusão, a dose de corticosteroide intravenoso pode ser reduzida (60 mg de metilprednisolona), de acordo com a decisão do médico.

Medicação pós-perfusão

Para prevenção de RRP retardadas, deve administrar-se um corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona ou uma dose equivalente de corticosteroide, de acordo com as práticas locais) em cada um dos dois dias após todas as perfusões (com início no dia a seguir à perfusão).

Adicionalmente, em doentes com história de doença pulmonar obstrutiva, deve ser considerada a administração de medicação pós-perfusão, incluindo broncodilatadores de ação curta e longa, e corticosteroides de inalação. Após as primeiras quatro perfusões, se o doente não sofrer nenhuma RRP major, esta medicação pós-perfusão para inalação pode ser descontinuada, 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 na análise 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 na análise de farmacocinética populacional, não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (Bilirrubina Total [BT] 1,0 a 1,5 vezes o limite superior normal [LSN] ou aspartato aminotransferase [AST] > LSN). O daratumumab não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado a grave (BT > 1,5 x LSN e qualquer AST), portanto não podem ser feitas recomendações de dose nestas populações de doentes (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 (ver secção 5.2).

Modo de administração

DARZALEX é administrado por perfusão intravenosa, após diluição com uma solução para perfusão 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

Reações relacionadas com a perfusão

Foram notificadas reações relacionadas com a perfusão (RRP) em, aproximadamente, metade de todos os doentes tratados com DARZALEX. Estes doentes devem ser monitorizados durante toda a perfusão e no período pós-perfusão.

A maioria (95%) das RRP ocorreu na primeira perfusão. Cinco por cento de todos os doentes tiveram uma RRP em mais do que uma perfusão. Os sintomas incluíram predominantemente ($\geq 5\%$) congestão nasal, arrepios, tosse, rinite alérgica, garganta irritada, dispneia e náuseas, e foram de intensidade ligeira a moderada. Também foram notificadas RRP graves (3%), incluindo broncoespasmo (1,3%), hipertensão (0,6%) e hipoxia (0,6%) (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser pré-medicados com anti-histamínicos, antipiréticos e corticosteroides para reduzir o risco de RRP antes de iniciar o tratamento com DARZALEX. A perfusão de DARZALEX deve ser interrompida perante a ocorrência de RRP de qualquer gravidade. Devem ser instituídos cuidados médicos/terapêutica de suporte para as RRP, conforme necessário. A taxa de perfusão deve ser reduzida quando a perfusão for reiniciada (ver secção 4.2).

Para prevenção de RRP retardadas, deve administrar-se um corticosteroide oral a todos os doentes, no primeiro e segundo dia após todas as perfusões. Adicionalmente, deve ser considerada a utilização de medicação pós-perfusão (por.ex. corticosteroides de inalação, broncodilatadores de ação curta e longa) em doentes com história de doença pulmonar obstrutiva, para controlar complicações respiratórias que possam ocorrer (ver secção 4.2).

O tratamento com DARZALEX deve ser permanentemente descontinuado em caso de ocorrência de RRP que coloquem a vida em risco.

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.

Excipientes

Cada frasco de 5 ml e 20 ml de DARZALEX contém 0,4 mmol e 1,6 mmol (9,3 mg e 37,3 mg) de sódio, respetivamente. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

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 inicial 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.

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 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). Considerar outros métodos para avaliar a profundidade de resposta em doentes com resposta parcial muito boa persistente.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil/Contraceção

As mulheres em idade fértil devem usar contraceção eficaz durante, e até 3 meses após a interrupção do tratamento com daratumumab.

Gravidez

Não existem dados, em humanos ou animais, para avaliar o risco de utilização de daratumumab durante a gravidez. É conhecido que os anticorpos monoclonais IgG1 atravessam a placenta após o primeiro trimestre de gravidez. Como tal, daratumumab não deve ser utilizado durante a gravidez, a não ser que se considere que o benefício do tratamento para a mulher se sobrepõe aos potenciais riscos para o feto. Caso a doente engravide enquanto toma este medicamento, esta deve ser informada do potencial risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se o daratumumab é excretado no leite humano ou animal.

A IgG materna é excretada no leite humano, mas não entra na circulação dos recém-nascidos e crianças em quantidades substanciais, uma vez que é degradada no trato gastrointestinal e não absorvida.

O efeito de daratumumab em recém-nascidos/crianças é desconhecido. A decisão de descontinuar a amamentação ou de descontinuar a terapêutica com DARZALEX deve ser tomada tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento 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 frequentemente notificadas foram as RRP's (48%); ver secção 4.4. Outras reações adversas frequentemente notificadas ($\geq 20\%$) foram: fadiga (39%), pirexia (21%), tosse (21%), náuseas (27%), dorsalgia (23%), infeção do trato respiratório superior (20%), anemia (27%), neutropenia (22%) e trombocitopenia (20%).

Lista tabular de reações adversas

A tabela 3 resume as reações adversas medicamentosas que ocorreram em doentes a receber DARZALEX. Os dados refletem a exposição a DARZALEX em três estudos clínicos abertos combinados, que incluíram 156 doentes, com mieloma múltiplo em recaída ou refratário, tratados com 16 mg/kg de DARZALEX. A mediana da duração do tratamento com DARZALEX foi de 3,3 meses, sendo a maior duração do tratamento de 20 meses.

As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito raras ($< 1/10.000$). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência, conforme a relevância.

Tabela 3: Reações adversas em doentes com mieloma múltiplo tratados com 16 mg/kg de DARZALEX

Classes de Sistemas de Órgãos	Reações adversas	Frequência (Todos os graus)	Incidência (%)	
			Todos os graus	Grau 3-4
Infeções e infestações	Pneumonia**	Muito frequente	11	6*
	Infeção do trato respiratório superior		20	1*
	Nasofaringite		15	0
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia	Muito frequente	27	17*
	Neutropenia		22	12
	Trombocitopenia		20	14
	Linfopenia	Frequente	6	6
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite	Muito frequente	15	1*
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Muito frequente	12	1*
Vasculopatias	Hipertensão	Muito frequente	10	4*
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	Muito frequente	21	0
	Congestão nasal		17	0
	Dispneia		15	1*
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Muito frequente	27	0
	Diarreia		16	1*
	Obstipação		15	0
	Vómitos		13	0
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dorsalgia	Muito frequente	23	2*
	Artralgia		17	0
	Dor nas extremidades		15	1*
	Dor no peito musculoesquelética		12	1*
Perturbações gerais e	Fadiga	Muito frequente	39	2*

alterações no local de administração	Pirexia		21	1*
	Arrepios		10	0
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Reações relacionadas com a perfusão ^a	Muito frequente	48	3*

* Sem grau 4

** Pneumonia também incluiu pneumonia estreptocócica e pneumonia lobar.

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

Reações relacionadas com a perfusão

As reações relacionadas com a perfusão incluem, mas não se limitam, às múltiplas reações adversas seguintes: congestão nasal, tosse, arrepios, rinite alérgica, garganta irritada, dispneia, náuseas (todos $\geq 5\%$), broncoespasmo (2,6%), hipertensão (1,3%) e hipoxia (1,3%).

A mediana do tempo até aparecimento de uma reação foi de 1,5 horas (intervalo: 0,02 e 9,3 horas). A duração mediana da primeira, segunda e subsequentes perfusões foi de 7,0; 4,6 e 3,4 horas, respetivamente.

Hemólise

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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 efeitos adversos e deve ser imediatamente instituído tratamento sintomático adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais, código ATC: L01XC24

Mecanismo de ação

O daratumumab é um anticorpo monoclonal (mAc) humano IgG1k 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 ou 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 + Tregs) e células B (CD38 + Bregs) são suscetíveis à lise celular mediada pelo daratumumab.

O daratumumab induz a apoptose *in vitro* após ligação cruzada mediada pelo Fc. Adicionalmente, o daratumumab modula 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 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 e a cinética da diminuição das células NK não mostraram uma associação com a resposta clínica.

As células T (CD3+, CD4+ e CD8+) também são conhecidas por expressar o CD38, dependendo do estado de desenvolvimento e do nível de ativação. Foram observados aumentos significativos nas contagens absolutas das células T CD4+ e CD8+ T, e nas percentagens de linfócitos, no sangue periférico total e na medula óssea, durante o tratamento com daratumumab. Adicionalmente, a sequenciação de DNA dos recetores das células T verificou que a clonalidade das células T aumentou com o tratamento com daratumumab, indicando que os efeitos da modulação imunitária podem contribuir para a resposta clínica.

Imunogenicidade

A resposta de anticorpos anti-terapêuticos ao daratumumab foi avaliada em doentes (n = 199), em vários pontos no tempo durante o tratamento e até 8 semanas após o final do tratamento. Após o início do tratamento com daratumumab, nenhum dos doentes teve resultado positivo no teste de anticorpos anti-daratumumab.

No entanto, o ensaio utilizado tem limitações na deteção de anticorpos anti-daratumumab na presença de elevadas concentrações de daratumumab. Deste modo, a incidência de desenvolvimento de anticorpos pode não ter sido fiavelmente determinado.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia clínica e a segurança de DARZALEX no tratamento de doentes com mieloma múltiplo em recaída ou refratário foram demonstradas em dois estudos abertos.

No estudo MMY2002, 106 doentes com mieloma múltiplo em recaída ou 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 (IM), 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 4 abaixo.

Tabela 4: 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: RCr+RC+RPMB+RP) [n (%)]	31 (29,2)

IC 95% (%)	(20,8; 38,9)
Resposta completa restrita (RCr) [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 Sobrevivência Global (SG) foi de 17,5 meses (IC 95%:13,7; não estimada).

No Estudo GEN501, 42 doentes com mieloma múltiplo em recaída ou 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 tinham 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 IM, 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.

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 ou 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 20ms) 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).

Este medicamento foi autorizado sob o chamado regime de "autorização condicional". Isto significa que são esperadas evidências adicionais sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos irá rever as novas informações sobre este medicamento, pelo menos, a cada ano e o presente RCM será atualizado, se necessário.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

descrever as características farmacocinéticas do daratumumab e para avaliar a influência das covariáveis na distribuição do daratumumab em doentes com mieloma múltiplo. A análise de farmacocinética populacional incluiu 223 doentes a receber DARZALEX em dois ensaios clínicos (150 doentes receberam 16 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 eliminação diminuiu com o aumento da dose. Estas observações sugerem que o CD38 pode ficar saturado com doses elevadas, levando a que o impacto da eliminação por ligação ao alvo seja minimizado e a eliminação de daratumumab se aproxime da eliminação linear do IgG1 endógeno. A eliminação 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 eliminação mediada pelo alvo e após dose reiterada de daratumumab.

No final da administração semanal do esquema posológico 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.

Na análise de farmacocinética populacional, o estado estacionário de daratumumab foi atingido após, aproximadamente, 5 meses do período de administração em intervalos de 4 semanas (até à 21^o 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.

Na análise de farmacocinética populacional, o peso corporal foi identificado como sendo uma covariável estatisticamente significativa para a eliminação de daratumumab. Deste modo, a posologia baseada no peso corporal é uma estratégia posológica apropriada para os doentes com mieloma múltiplo.

Populações especiais

Idade e género

Na análise de farmacocinética populacional, a idade (intervalo: 31-84 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 = 127) e os mais velhos (idade ≥ 65 anos, n = 96; idade ≥ 75 anos, n = 18; idade ≥ 85 anos, n = 0).

O género [feminino (n = 91), masculino (n = 132)] não afetou a exposição a daratumumab num grau clinicamente relevante.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos formais de daratumumab nos doentes com compromisso renal. Foi realizada uma análise de farmacocinética populacional baseada nos dados de função renal preexistentes de doentes que receberam daratumumab, incluindo 71 com função renal normal (depuração da creatinina [CRCL] ≥ 90 ml/min), 78 com compromisso renal ligeiro (CRCL < 90 e ≥ 60 ml/min), 68 com compromisso renal moderado (CRCL < 60 e ≥ 30 ml/min), e 6 com compromisso renal grave ou doença renal de estadios 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. Foi realizada uma análise de farmacocinética populacional para avaliar o efeito do compromisso hepático, conforme definido pelos critérios do *National Cancer Institute* (NCI) para o compromisso hepático, sobre a depuração de daratumumab, com base nos dados de função hepática preexistentes de 223 doentes. Não foram observadas quaisquer diferenças clinicamente relevantes na exposição a daratumumab entre os doentes com compromisso hepático ligeiro (BT 1,0 x a 1,5 x LSN ou AST > LSN; n = 34) e aqueles com função hepática normal (BT e AST ≤ LSN; n = 189). O daratumumab não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado (BT > 1,5 x a 3 x LSN e qualquer AST) ou grave (BT > 3 x LSN e qualquer AST).

Raça

Na análise farmacocinética populacional, a exposição ao daratumumab foi semelhante em doentes caucasianos (n = 197) e não caucasianos (n = 26).

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.

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

Ácido acético glacial
Manitol (E421)
Polissorbato 20
Acetato de sódio trihidratado
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Embalagem (frasco para injetáveis) fechada

18 meses

Após diluição

Do ponto de vista microbiológico, a não ser que o método de abertura/diluição exclua o risco de contaminação microbiológica, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o prazo e 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.

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.

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 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 a 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 a 0,9% (ver secção 4.2). Os sacos/recipientes de perfusão devem ser feitos de polivinilcloreto (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.
- 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.
- DARZALEX não contém um conservante, e 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. 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 pirogênios 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

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

Data da primeira autorização: DD de mês de AAAA

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

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

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

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

Janssen Biologics Ireland
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Ireland

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
The Netherlands

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

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

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

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

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos

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

Antes do lançamento de DARZALEX (daratumumab) em cada Estado Membro (EM) o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) deve concordar com o conteúdo e o formato dos materiais educacionais, com o objetivo de aumentar a consciencialização sobre o importante risco identificado de “Interferência para a tipagem sanguínea (antigénio *minor*) (Teste de Coombs Positivo Indireto)” e fornecendo orientações sobre a gestão do mesmo.

O Titular da AIM deve assegurar que, em cada Estado-Membro onde DARZALEX (daratumumab) é comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes que venham a prescrever, dispensar e a receber este produto têm acesso/são fornecidos os materiais abaixo.

Os materiais educacionais para os profissionais de saúde e Bancos de Sangue, devem conter os seguintes elementos chave:

- O guia para profissionais de saúde e bancos de sangue, que preste aconselhamento sobre o risco de interferência para a tipagem sanguínea e como minimizá-lo;
- O Cartão de Alerta do Doente.

O Guia para os profissionais de saúde e Bancos de Sangue devem conter os seguintes elementos fundamentais:

- Todos os doentes devem ser tipificados e rastreados antes de iniciar o tratamento com daratumumab; alternativamente, pode também ser considerada a fenotipagem;
- O resultado positivo indireto no teste de Coombs desencadeado pelo daratumumab pode persistir até 6 meses após a última perfusão; portanto, o profissional de saúde deve aconselhar o doente a fazer-se acompanhar do Cartão de Alerta do doente, até 6 meses após o término do tratamento;
- A ligação do daratumumab aos glóbulos vermelhos pode mascarar a deteção de anticorpos contra antigénios menores no soro do doente;
- A determinação do grupo sanguíneo ABO/Rh não é afetada.
- 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 genotipagem;
- 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;
- No caso de uma transfusão planeada, os centros de transfusão sanguínea devem ser informados desta interferência com os testes da antiglobulina indireta;
- Referência à necessidade de consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM);
- Referência à necessidade de dar o Cartão de Alerta do Doente aos doentes e aconselhá-los a consultar o Folheto Informativo (FI).

O Cartão de Alerta do Doente, deve conter os seguintes elementos chave:

- Uma mensagem de aviso para os profissionais de saúde que tratam do doente em qualquer altura, incluindo nas condições de emergência, alertando para o facto do doente estar a utilizar DARZALEX (daratumumab), e que este tratamento está associado a

- importante risco identificado de interferência com a tipagem sanguínea (antigénio *minor*) (Teste de Coombs Positivo Indireto), que pode persistir até 6 meses após a última perfusão de daratumumab, e uma referência clara ao facto do doente dever fazer-se acompanhar do Cartão de Alerta do doente, até 6 meses após o término do tratamento;
- Contactos do médico prescriptor de DARZALEX (daratumumab);
 - Referência à necessidade de consultar o Folheto Informativo (FI).

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

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o n.º 7 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
A fim de responder às incertezas relacionadas com o desenho do estudo de braço único que apoiou a aprovação de DARZALEX, o titular da AIM deve submeter os resultados do estudo MMY3003, um estudo de fase III aleatorizado que investiga a utilização de lenalidomida e dexametasona, com ou sem daratumumab, em doentes previamente tratados para o mieloma múltiplo.	30 de setembro de 2017
A fim de resolver as incertezas relacionadas com o desenho do estudo de braço único que suportou a aprovação de DARZALEX, o titular da AIM deve submeter os resultados do estudo MMY3004, um estudo de fase III aleatorizado que investiga a utilização de bortezomib e dexametasona, com ou sem daratumumab, em doentes previamente tratados para o mieloma múltiplo.	31 de dezembro de 2016

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM (100 mg/400 mg)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

DARZALEX 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão
daratumumab

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

Cada frasco para injetáveis de 5 ml de concentrado contém 100 mg de daratumumab (20 mg/ml)
Cada frasco para injetáveis de 20 ml de concentrado contém 400 mg de daratumumab (20 mg/ml)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ácido acético glacial, manitol, polissorbato 20, acetato de sódio tri-hidratado, cloreto de sódio, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis, 100 mg/5 ml
1 frasco para injetáveis, 400 mg/20 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para utilização intravenosa após diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não agitar.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

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

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

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

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

FRASCO PARA INJETÁVEIS

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

DARZALEX 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão
daratumumab
Para utilização intravenosa após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

100 mg/5 ml
400 mg/20 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

DARZALEX 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão daratumumab

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

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

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

O que contém este folheto

1. O que é DARZALEX e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado DARZALEX
3. Como é utilizado DARZALEX
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar DARZALEX
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é DARZALEX e para que é utilizado

O que é DARZALEX

DARZALEX é um medicamento para o cancro que contém a substância ativa daratumumab. Esta pertence ao grupo de medicamentos chamados “anticorpos monoclonais”. Os anticorpos monoclonais são proteínas que foram desenvolvidas para reconhecer e se ligarem a alvos específicos no organismo. O daratumumab foi desenvolvido para se ligar a células cancerígenas específicas no seu organismo, para que o seu sistema imunitário destrua as células cancerígenas.

Para que é utilizado DARZALEX

DARZALEX é utilizado em adultos com idade igual ou superior a 18 anos, que tenham um tipo de cancro chamado “mieloma múltiplo”. Trata-se de um cancro da sua medula óssea. DARZALEX é utilizado se o seu cancro não responde a, ou regressa após determinados tratamentos.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado DARZALEX

Não lhe deve ser administrado DARZALEX:

- Se tem alergia ao daratumumab ou a qualquer outro componente neste medicamento (indicados na secção 6).

Não utilize DARZALEX se algumas das situações acima descritas se aplica a si. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar DARZALEX.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado DARZALEX:

Reações relacionadas com a perfusão

DARZALEX é administrado por perfusão (gota a gota) numa veia. Antes e após cada perfusão de DARZALEX, ser-lhe-ão administrados medicamentos para ajudar a diminuir a probabilidade de ter reações relacionadas com a perfusão (ver “Medicamentos administrados durante o tratamento com DARZALEX na secção 3). Estas reações podem ocorrer durante a perfusão ou nos 3 dias após a perfusão.

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se sentir alguma das reações relacionadas com a perfusão que estejam descritas no início da secção 4.

Se tiver reações relacionadas com a perfusão, poderá precisar de tomar outros medicamentos, ou poderá ser necessário tornar a perfusão mais lenta ou interrompê-la. A perfusão pode ser reiniciada quando estas reações desaparecerem ou melhorarem.

A ocorrência destas reações é mais provável na primeira perfusão. Se teve uma reação relacionada com a perfusão uma vez, é menos provável que volte a tê-la novamente. O seu médico pode decidir não utilizar DARZALEX se tiver uma reação forte à perfusão.

Transfusões de sangue

Se precisar de uma transfusão de sangue, ser-lhe-á feito primeiro um teste sanguíneo para determinar o seu tipo de sangue. DARZALEX pode afetar os resultados deste teste sanguíneo. Informe a pessoa que estiver a fazer o teste que está a utilizar DARZALEX.

Crianças e adolescentes

Não administre DARZALEX a crianças ou pessoas com idade inferior a 18 anos. Isto deve-se ao facto de não se saber de que forma este medicamento os afeta.

Outros medicamentos e DARZALEX

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos não sujeitos a receita médica e medicamentos à base de plantas.

Gravidez

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado DARZALEX.

Se ficar grávida durante o tratamento com este medicamento, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro. Você e o seu médico irão decidir se o benefício de utilizar este medicamento é superior ao risco para o bebé.

Contraceção

As mulheres a quem é administrado DARZALEX devem utilizar contraceção eficaz, durante o tratamento e nos 3 meses após o tratamento.

Amamentação

Você e o seu médico irão decidir se o benefício da amamentação é superior ao risco para o seu bebé. Isto deve-se ao facto de o medicamento poder passar para o leite materno e não se saber como irá afetar o bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir-se cansado após receber DARZALEX que pode afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

DARZALEX contém sódio

Cada frasco para injetáveis de 5 ml de DARZALEX contém 0,4 mmol (9,3 mg) de sódio. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

Cada frasco para injetáveis de 20 ml de DARZALEX contém 1,6 mmol (37,3 mg) de sódio. Esta informação deve ser tida em consideração se está a ter uma ingestão controlada de sódio.

3. Como administrar DARZALEX

Qual a quantidade a administrar

O seu médico irá determinar a sua dose de DARZALEX – esta irá depender do seu peso corporal.

A dose inicial habitual de DARZALEX é de 16 mg por kg de peso corporal:

- o medicamento ser-lhe-á administrado uma vez por semana, durante as primeiras 8 semanas
- em seguida, em intervalos de 2 semanas, durante 16 semanas
- depois disso, continua em intervalos de 4 semanas.

Como é administrado o medicamento

DARZALEX é administrado por um médico ou enfermeiro. É administrado gota a gota numa veia (“perfusão intravenosa”) durante várias horas.

Medicamentos administrados durante o tratamento com DARZALEX

Pode ser necessário administrar-lhe medicamentos para reduzir a probabilidade de ter herpes zóster.

Antes de cada perfusão de DARZALEX, ser-lhe-ão administrados medicamentos que ajudam a baixar a probabilidade de ter reações relacionadas com a perfusão. Estes incluem:

- medicamentos para uma reação alérgica (anti-histamínicos)
- medicamentos para a inflamação (corticosteroides)
- medicamentos para a febre (tais como paracetamol).

Após cada perfusão de DARZALEX, ser-lhe-ão administrados certos medicamentos (tais como corticosteroides) para baixar a probabilidade de ter reações relacionadas com a perfusão.

Pessoas com problemas respiratórios

Se tiver problemas respiratórios, tais como asma ou Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC), ser-lhe-ão administrados medicamentos para inalar, que ajudam nos seus problemas respiratórios:

- medicamentos para ajudar as vias aéreas dos seus pulmões a permanecerem abertas (broncodilatadores)
- medicamentos para reduzir o inchaço ou irritação dos seus pulmões (corticosteroides)

Se lhe for administrado mais DARZALEX do que deveria

Este medicamento é administrado por um médico ou enfermeiro. No caso, improvável, de lhe ser administrado demasiado (uma sobredosagem), o seu médico irá analisá-lo quanto a efeitos indesejáveis.

Caso se tenha esquecido da sua consulta para administração de DARZALEX

É muito importante que vá a todas as suas consultas, para se certificar que o tratamento funciona. Se faltar a uma consulta, marque outra assim que possível.

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

4. Efeitos secundários possíveis

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

Reações relacionadas com a perfusão

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se sentir qualquer um dos seguintes sinais de reação relacionada com a perfusão, durante ou nos 3 dias após a perfusão. Pode precisar de tomar outros medicamentos, ou pode ser necessário tornar a perfusão mais lenta ou interrompê-la.

Estas reações são muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- arrepios
- garganta irritada, tosse
- mal-estar (náusea)
- nariz entupido, corrimento nasal ou comichão
- sensação de falta de ar ou outros problemas de respiração

Se tiver qualquer uma das reações relacionadas com a perfusão descritas acima, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro.

Outros efeitos secundários

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

- febre
- perda de apetite
- sensação de cansaço
- diarreia, obstipação, vômitos
- dor de cabeça
- dor nas costas, articulações, peito, braços ou pernas
- infeção pulmonar (pneumonia)
- infeções nas vias aéreas – tais como nariz, seios nasais ou garganta
- baixo número de glóbulos vermelhos que transportam o oxigénio no sangue (anemia)
- baixo número de glóbulos brancos que ajudam a combater as infeções (neutropenia, linfopenia)
- baixo número de um tipo de células do sangue, chamadas plaquetas, que ajudam na coagulação do sangue (trombocitopenia).

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar DARZALEX

DARZALEX será conservado no hospital ou clínica.

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de DARZALEX

- A substância ativa é o daratumumab. Um ml de concentrado contém 20 mg de daratumumab. Cada frasco para injetáveis de 5 ml de concentrado contém 100 mg de daratumumab. Cada frasco para injetáveis de 20 ml de concentrado contém 400 mg de daratumumab.
- Os outros componentes são ácido acético glacial, manitol, polissorbato 20, acetato de sódio tri-hidratado, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis (ver “DARZALEX contém sódio” na secção 2).

Qual o aspeto de DARZALEX e conteúdo da embalagem

DARZALEX é um concentrado para solução para perfusão e é um líquido incolor a amarelo. DARZALEX é fornecido em embalagens que contêm 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Norge

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

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

Κύπρος

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
P2734-503 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

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

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

Outras fontes de informação

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

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

Este medicamento destina-se apenas a utilização única.

Prepare a solução para perfusão utilizando a seguinte técnica assética:

- Calcule a dose (mg), o volume total (ml) da solução de DARZALEX e o número de frascos para injetáveis de DARZALEX necessários, com base no peso do doente.
- Verifique que a solução de DARZALEX é incolor a amarela. Não utilize na presença de partículas opacas, descoloração ou outras partículas estranhas.
- Utilizando técnica assética, remova um volume de Cloreto de Sódio a 0,9% do saco/recipiente de perfusão que seja igual ao volume necessário da solução de DARZALEX.
- Retire a quantidade necessária da solução de DARZALEX e dilua para um volume apropriado, adicionando-a ao saco/recipiente de perfusão contendo o Cloreto de Sódio a 0,9% (ver secção 4.2). Os sacos/recipientes de perfusão devem ser constituídos por policloreto de vinilo (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) ou mistura com poliolefina (PP+PE). Dilua de acordo com condições asséticas apropriadas. Elimine qualquer porção não utilizada que tenha ficado no frasco para injetáveis.
- Inverta suavemente o saco/recipiente para misturar a solução. Não agite.
- Inspeccione visualmente os medicamentos de administração parentérica quanto a partículas ou descoloração, antes de efetuar a administração. A solução diluída pode desenvolver partículas proteicas pequenas, translúcidas a brancas, visto que o daratumumab é uma proteína. Não utilize se observar partículas visivelmente opacas, descoloração ou partículas estranhas.
- DARZALEX não contém conservantes, pelo que as soluções diluídas devem ser administradas dentro de 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.
- Administre a solução diluída por perfusão intravenosa, utilizando um conjunto de perfusão contendo um regulador de fluxo e um filtro interno, estéril, apirogénico, de polietersulfona (PES) de baixa ligação proteica (tamanho do poro de 0,22 ou 0,2 micrómetros). Devem ser utilizados conjunto de administração de poliuretano (PU), polibutadieno (PBD), PVC, PP ou PE.
- Não efetue a perfusão de DARZALEX concomitantemente com outros agentes na mesma linha intravenosa.
- Não conserve para reutilização qualquer porção não utilizada da solução para perfusão. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES RELATIVAS À CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO CONDICIONAL APRESENTADAS PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE
MEDICAMENTOS**

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **Autorização de Introdução no Mercado condicional**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado condicional, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.