

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-CD38, 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 è indicato:

- in associazione con lenalidomide e desametasone o con bortezomib, melfalan e prednisone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali.
- in associazione con bortezomib, talidomide e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali.
- in associazione con lenalidomide e desametasone, o bortezomib e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente terapia.
- in monoterapia 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.

Prima e dopo l'infusione devono essere somministrati medicinali per ridurre il rischio di reazioni correlate all'infusione (IRR) con daratumumab. Vedere di seguito "Medicinali concomitanti raccomandati", "Gestione delle reazioni correlate all'infusione" e paragrafo 4.4.

Posologia

Schema posologico in associazione con lenalidomide (regime basato su un ciclo di 4 settimane) e in monoterapia:

La dose raccomandata di DARZALEX è di 16 mg/kg di peso corporeo somministrata in infusione endovenosa secondo lo schema posologico riportato in Tabella 1.

Tabella 1: Schema posologico di DARZALEX in associazione con lenalidomide e desametasone (Rd) (regime basato su un ciclo di 4 settimane) e in monoterapia

Settimane	Schema
Settimane dalla 1 alla 8	settimanale (totale di 8 dosi)
Settimane dalla 9 alla 24 ^a	ogni due settimane (totale di 8 dosi)
Dalla settimana 25 in poi fino a progressione di malattia ^b	ogni quattro settimane

^a La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 2 settimane viene somministrata alla Settimana 9

^b La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 4 settimane viene somministrata alla Settimana 25

Desametasone deve essere somministrato alla dose di 40 mg/settimana (o alla dose ridotta di 20 mg/settimana nei pazienti di età >75 anni).

Per la dose e lo schema dei medicinali somministrati con DARZALEX, vedere paragrafo 5.1 e il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Schema posologico in associazione con bortezomib, melfalan e prednisone (regimi basati su un ciclo di 6 settimane):

La dose raccomandata di DARZALEX è di 16 mg/kg di peso corporeo somministrata in infusione endovenosa secondo lo schema posologico riportato in Tabella 2.

Tabella 2: Schema posologico di DARZALEX in associazione con bortezomib, melfalan e prednisone ([VMP]; regime basato su un ciclo di 6 settimane)

Settimane	Schema
Settimane dalla 1 alla 6	settimanale (totale di 6 dosi)
Settimane dalla 7 alla 54 ^a	ogni tre settimane (totale di 16 dosi)
Dalla settimana 55 in poi fino a progressione di malattia ^b	ogni quattro settimane

^a La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 3 settimane viene somministrata alla Settimana 7

^b La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 4 settimane viene somministrata alla Settimana 55

Bortezomib viene somministrato due volte a settimana nelle Settimane 1, 2, 4 e 5 per il primo ciclo di 6 settimane, seguito da somministrazioni **una volta** a settimana nelle Settimane 1, 2, 4 e 5 per altri otto cicli di 6 settimane. Per informazioni sulla dose e lo schema di VMP somministrati con DARZALEX, vedere paragrafo 5.1.

Schema posologico in associazione con bortezomib, talidomide e desametasone (regimi basati su un ciclo di 4 settimane) per il trattamento di pazienti di nuova diagnosi eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali (ASCT):

La dose raccomandata di DARZALEX è di 16 mg/kg di peso corporeo somministrata in infusione endovenosa secondo lo schema posologico riportato in Tabella 3.

Tabella 3: Schema posologico di DARZALEX in associazione con bortezomib, talidomide e desametasone ([VTd]; regime basato su un ciclo di 4 settimane)

Fase di trattamento	Settimane	Schema
Induzione	Settimane dalla 1 alla 8	settimanale (totale di 8 dosi)
	Settimane dalla 9 alla 16 ^a	ogni due settimane (totale di 4 dosi)
Interruzione per la chemioterapia ad alte dosi e ASCT		
Consolidamento	Settimane dalla 1 alla 8 ^b	ogni due settimane (totale di 4 dosi)

^a La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 2 settimane è somministrata alla Settimana 9

^b La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 2 settimane è somministrata alla Settimana 1 al riavvio del trattamento dopo il trapianto autologo di cellule staminali

Desametasone deve essere somministrato alla dose di 40 mg nei Giorni 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23 dei Cicli 1 e 2 e alla dose di 40 mg nei Giorni 1-2 e di 20 mg nei successivi giorni di somministrazione (Giorni 8, 9, 15, 16) dei Cicli 3-4. Desametasone 20 mg deve essere somministrato nei Giorni 1, 2, 8, 9, 15, 16 nei Cicli 5-6.

Per la dose e lo schema dei medicinali somministrati con DARZALEX, vedere paragrafo 5.1 e il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Schema posologico in associazione con bortezomib (regime basato su un ciclo di 3 settimane)

La dose raccomandata di DARZALEX è di 16 mg/kg di peso corporeo somministrata come infusione endovenosa secondo lo schema posologico riportato in Tabella 4.

Tabella 4: Schema posologico di DARZALEX in associazione con bortezomib e desametasone (Vd) (regime basato su un ciclo di 3 settimane)

Settimane	Schema
Settimane dalla 1 alla 9	settimanale (totale di 9 dosi)
Settimane dalla 10 alla 24 ^a	ogni tre settimane (totale di 5 dosi)
Dalla Settimana 25 in poi fino a progressione di malattia ^b	ogni quattro settimane

^a La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 3 settimane è somministrata alla Settimana 10

^b La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 4 settimane è somministrata alla Settimana 25

Desametasone deve essere somministrato alla dose di 20 mg nei Giorni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 dei primi 8 cicli di trattamento con bortezomib o alla dose ridotta di 20 mg/settimana nei pazienti di età >75 anni, sottopeso (IMC <18,5), con diabete mellito scarsamente controllato o con pregressa intolleranza a terapia steroidea.

Per la dose e lo schema dei medicinali somministrati con DARZALEX, vedere paragrafo 5.1 e il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Velocità dell'infusione

Dopo la diluizione, l'infusione di DARZALEX deve essere somministrata per via endovenosa alla velocità di infusione iniziale riportata in Tabella 5. L'incremento della velocità di infusione deve essere considerato solo in assenza di reazioni all'infusione.

Per facilitare la somministrazione, la prima dose prescritta di 16 mg/kg alla Settimana 1 può essere frazionata e somministrata in due giorni consecutivi, ovvero 8 mg/kg rispettivamente il Giorno 1 e il Giorno 2, vedere Tabella 5 sottostante.

Tabella 5: Velocità dell'infusione per la somministrazione di DARZALEX (16 mg/kg)

	Volume di diluizione	Velocità iniziale (prima ora)	Incrementi di velocità ^a	Velocità massima
Infusione Settimana 1				
<i>Opzione 1 (infusione in dose singola)</i>				
Settimana 1 Giorno 1 (16 mg/kg)	1000 mL	50 mL/ora	50 mL/ora ogni ora successiva	200 mL/ora
<i>Opzione 2 (infusione in dose frazionata)</i>				
Settimana 1 Giorno 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/ora	50 mL/ora ogni ora successiva	200 mL/ora
Settimana 1 Giorno 2 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/ora	50 mL/ora ogni ora successiva	200 mL/ora
Infusione Settimana 2 (16 mg/kg)^b	500 mL	50 mL/ora	50 mL/ora ogni ora successiva	200 mL/ora

Infusioni successive (dalla Settimana 3 in poi, 16 mg/kg)^c	500 mL	100 mL/ora	50 mL/ora ogni ora successiva	200 mL/ora
--	--------	------------	-------------------------------------	------------

- ^a L'incremento della velocità di infusione deve essere considerato solo in assenza di reazioni all'infusione.
- ^b Un volume di diluizione pari a 500 mL per la dose da 16 mg/kg deve essere adottato solo in assenza di IRR durante l'infusione della settimana precedente. Diversamente, adottare un volume di diluizione pari a 1000 mL.
- ^c Una velocità iniziale modificata (100 mL/ora) per le infusioni successive (ovvero, dalla infusione alla Settimana 3 in poi) deve essere adottata solo in assenza di IRR durante l'infusione precedente. Diversamente, continuare ad adottare le istruzioni indicate in tabella per la velocità di infusione della Settimana 2.

Gestione delle reazioni correlate all'infusione

Al fine di ridurre il rischio di reazioni correlate all'infusione (IRR) devono essere somministrati medicinali pre-infusione prima del trattamento con DARZALEX.

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

La gestione delle IRR 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 i sintomi correlati alla reazione si risolvono, 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 clinicamente appropriati fino alla velocità massima pari a 200 mL/ora (Tabella 5).
- Grado 3 (severo): una volta che i sintomi correlati alla reazione si risolvono, 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 5). La suddetta procedura deve essere ripetuta in caso di ricorrenza di sintomi di Grado 3. Alla terza comparsa di una reazione all'infusione pari o superiore al Grado 3, interrompere definitivamente DARZALEX.
- Grado 4 (pericoloso per la vita): interrompere definitivamente il trattamento con DARZALEX.

Dose mancata

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.

Modifiche alla dose

Non sono raccomandate riduzioni della dose di DARZALEX. Un ritardo nella somministrazione della dose può rendersi necessario per permettere il recupero della conta delle cellule ematiche in caso di tossicità ematologica (vedere paragrafo 4.4). Per informazioni relative ai medicinali somministrati in associazione con DARZALEX, vedere il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Medicinali concomitanti raccomandati

Medicinali pre-infusione

Al fine di ridurre il rischio di IRR devono essere somministrati medicinali pre-infusione a tutti i pazienti 1-3 ore prima di ogni infusione di DARZALEX come segue:

- Corticosteroidi (ad azione lunga o ad azione intermedia)
 - Monoterapia:
Metilprednisolone 100 mg, o equivalente, somministrato per via endovenosa. Dopo la seconda infusione, la dose di corticosteroide può essere ridotta (metilprednisolone 60 mg per via orale o endovenosa).
 - Terapia di associazione:
Desametasone 20 mg (o equivalente), somministrato prima di ogni infusione di DARZALEX. Quando il desametasone rappresenta il corticosteroide specifico del regime

di base, la dose terapeutica di desametasone servirà invece da medicinale pre-infusione al DARZALEX nei giorni in cui avviene l'infusione (vedere paragrafo 5.1)

Desametasone è somministrato per via endovenosa prima della prima infusione di DARZALEX e la somministrazione orale può essere presa in considerazione prima delle infusioni successive. Ulteriori corticosteroidi specifici del regime di base (es. prednisone) non devono essere assunti nei giorni dell'infusione di DARZALEX se i pazienti hanno ricevuto desametasone come medicinale pre-infusione.

- Antipiretico (paracetamolo 650-1000 mg per via orale)
- Antistaminico (difendramina 25-50 mg o equivalente per via orale o endovenosa).

Medicinali post-infusione

Per ridurre il rischio di IRR ritardate, devono essere somministrati medicinali post-infusione come segue:

Monoterapia:

Il corticosteroide orale (metilprednisolone 20 mg o dose equivalente di un corticosteroide ad azione intermedia o lunga, in accordo con gli standard locali) deve essere somministrato in ciascuno dei due giorni successivi tutte le infusioni (partendo dal giorno dopo l'infusione).

Terapia di associazione:

Considerare la somministrazione di metilprednisolone a basso dosaggio (≤ 20 mg) per via orale o equivalente il giorno dopo l'infusione di DARZALEX. Tuttavia, se un corticosteroide di base specifico per il regime (ad es., desametasone, prednisone) viene somministrato il giorno dopo l'infusione di DARZALEX, ulteriori medicinali post-infusione potrebbero non essere necessari (vedere paragrafo 5.1).

Inoltre, per i pazienti con una storia di malattia polmonare ostruttiva cronica, deve essere considerato l'impiego di un medicinale post-infusionale comprendente broncodilatatori ad azione breve e lunga, e corticosteroidi inalatori. Dopo le prime quattro infusioni, se il paziente non presenta IRR maggiori, questi medicinali inalatori post-infusionali 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 analisi farmacocinetiche (PK) di popolazione 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 analisi PK di popolazione, non è necessario l'aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica (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 nei bambini 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 ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni correlate all'infusione

DARZALEX può provocare IRR gravi, comprese reazioni anafilattiche (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni possono essere potenzialmente letali e sono stati segnalati esiti fatali.

Tutti i pazienti devono essere monitorati per tutta la durata dell'infusione per lo sviluppo di IRR. Nei pazienti che sviluppano IRR di qualsiasi grado, continuare il monitoraggio dopo l'infusione fino alla risoluzione dei sintomi.

Negli studi clinici sono state riportate IRR in circa la metà di tutti i pazienti trattati con DARZALEX.

La maggioranza delle IRR si è verificata alla prima infusione ed era di grado 1-2 (vedere paragrafo 4.8). Il 4% di tutti i pazienti ha mostrato una IRR a più di una infusione. Si sono verificate reazioni severe come broncospasmo, ipossia, dispnea, ipertensione, edema laringeo ed edema polmonare. I sintomi includevano prevalentemente congestione nasale, tosse, gola irritata, brividi, vomito e nausea. I sintomi meno comuni erano respiro sibilante, rinite allergica, piressia, dolore toracico, prurito e ipotensione (vedere paragrafo 4.8).

Per ridurre il rischio di IRR i pazienti devono essere trattati con antistaminici, antipiretici e corticosteroidi prima del trattamento con DARZALEX. L'infusione di DARZALEX deve essere interrotta per IRR di qualsiasi severità e se necessario deve essere istituito un trattamento medico e di supporto per le IRR. Nei pazienti che sviluppano IRR di grado 1, 2 o 3 la velocità d'infusione deve essere ridotta alla ripresa dell'infusione (vedere paragrafo 4.2). Se si verifica una reazione anafilattica o una reazione correlata all'infusione, pericolosa per la vita (grado 4), deve essere avviata immediatamente un'appropriata procedura di rianimazione di emergenza. La terapia con DARZALEX deve essere interrotta immediatamente e definitivamente (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Per ridurre il rischio di IRR ritardate a tutti i pazienti devono essere somministrati corticosteroidi orali dopo le infusioni di DARZALEX. Inoltre, per i pazienti con una storia di malattia polmonare ostruttiva cronica devono essere utilizzati medicinali post-infusione (ad esempio corticosteroidi inalatori, broncodilatatoria breve e lunga durata d'azione) per gestire eventuali complicazioni respiratorie (vedere paragrafo 4.2).

Neutropenia/Trombocitopenia

DARZALEX può aumentare la neutropenia e la trombocitopenia indotta dalla terapia di base (vedere paragrafo 4.8).

Durante il trattamento l'emocromo completo deve essere monitorato periodicamente in base alle informazioni di prescrizione riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto delle terapie di base. I pazienti con neutropenia devono essere monitorati rispetto a segni di infezione. Può essere necessario un rinvio della somministrazione di DARZALEX per consentire il ripristino dell'emocromo. Non si raccomanda la riduzione della dose di DARZALEX. Prendere in considerazione una terapia di supporto con trasfusioni o fattori di crescita.

Interferenza con test dell'antiglobulina indiretto (test di Coombs indiretto)

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 al test di Coombs indiretto 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 ABO 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 ABO/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 da proteine IgG kappa.

Riattivazione del virus dell'epatite B (HBV)

La riattivazione del virus dell'epatite B, in alcuni casi fatale, è stata riportata in pazienti trattati con DARZALEX. Lo screening HBV deve essere eseguito in tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento con DARZALEX.

Per i pazienti con evidenza di positività sierologica per HBV, monitorare i segni clinici e di laboratorio della riattivazione dell'HBV durante il trattamento con DARZALEX e per almeno sei mesi dopo la fine del trattamento con DARZALEX. I pazienti devono essere gestiti secondo le attuali linee guida cliniche. E' necessario considerare di consultare un esperto di malattie epatiche se indicato dalle condizioni cliniche dei pazienti.

Nei pazienti che sviluppano una riattivazione dell'HBV durante il trattamento con DARZALEX, sospendere il trattamento con DARZALEX e stabilire un trattamento appropriato. La ripresa del trattamento con DARZALEX in pazienti la cui riattivazione dell'HBV è adeguatamente controllata deve essere discussa con medici esperti nella gestione dell'HBV.

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, che corrispondono rispettivamente allo 0,46% e allo 1,86% del consumo giornaliero massimo raccomandato dall'OMS per un adulto, pari a 2 g 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.

Le valutazioni clinico-farmacocinetiche di daratumumab in associazione con lenalidomide, pomalidomide, talidomide, bortezomib e desametasone non hanno indicato interazione farmacologica clinicamente rilevante tra daratumumab e questi farmaci di piccole dimensioni.

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 ditiotreitolo (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 e immunofissazione delle proteine sieriche

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 criteri dell'*International Myeloma Working Group* (IMWG). Nei pazienti che mostrino una risposta parziale molto buona persistente, in cui si sospetti l'interferenza di daratumumab, considerare l'uso di un test IFE convalidato, specifico per daratumumab per distinguere daratumumab da qualsiasi proteina M endogena residua nel siero del paziente, al fine di facilitare la determinazione di una risposta completa.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione

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. La decisione se interrompere l'allattamento con latte materno o la terapia con DARZALEX deve essere presa 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 frequenti di qualsiasi grado ($\geq 20\%$ dei pazienti) sono state IRR, stanchezza, nausea, diarrea, stitichezza, piressia, dispnea, tosse, neutropenia, trombocitopenia, anemia, edema periferico, astenia, neuropatia sensoriale periferica e infezione delle vie respiratorie superiori. Reazioni avverse gravi sono state sepsi, polmonite, bronchite, infezione delle vie respiratorie superiori, edema polmonare, influenza, piressia, disidratazione, diarrea e fibrillazione atriale.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 6 riassume le reazioni avverse comparse in pazienti che hanno ricevuto DARZALEX. I dati riflettono l'esposizione a DARZALEX (16 mg/kg) in 2066 pazienti con mieloma multiplo tra cui 1910 pazienti che hanno ricevuto DARZALEX in associazione con regimi di base e 156 pazienti che hanno ricevuto DARZALEX in monoterapia. Sono incluse anche le reazioni avverse osservate dopo l'immissione in commercio.

Nello studio MMY3006, il numero delle cellule CD34+ raccolte era inferiore nel braccio D-VTd rispetto al braccio VTd (mediana: D-VTd: $6,3 \times 10^6/\text{kg}$; VTd $8,9 \times 10^6/\text{kg}$) e tra coloro che avevano completato la mobilizzazione, più pazienti nel braccio D-VTd avevano ricevuto plerixafor rispetto a quelli nel braccio VTd (D-VTd: 21,7%; VTd: 7,9%). I tassi di attecchimento e di ricostituzione ematopoietica erano simili tra i soggetti trapiantati dei bracci D-VTd e VTd (D-VTd: 99,8%; VTd: 99,6%; misurati in base al recupero di neutrofili $>0,5 \times 10^9/\text{L}$, leucociti $>1,0 \times 10^9/\text{L}$ e piastrine $>50 \times 10^9/\text{L}$ senza trasfusione).

La frequenza è classificata come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $<1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $<1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $<1/1000$) e molto raro ($<1/10000$). All'interno dei gruppi di frequenze, dove rilevante, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 6: Reazioni avverse in pazienti con mieloma multiplo trattati con DARZALEX 16 mg/kg

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza	Incidenza (%)	
			Tutti i gradi	Grado 3-4
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori ^a	Molto comune	41	3
	Bronchite ^a		17	2
	Polmonite ^a		16	10
	Infezione del tratto urinario	Comune	8	1
	Influenza		5	1*
	Sepsi ^a		4	4
	Infezione da Citomegalovirus ^a		1	<1*
	Riattivazione del Virus dell'Epatite B	Non comune	-	-
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia ^a	Molto comune	44	39
	Trombocitopenia ^a		31	19
	Anemia ^a		27	12
	Linfopenia ^a		14	11
	Leucopenia ^a		12	6
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica ^b	Rara	-	-
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Perdita di appetito	Molto comune	12	1
	Iperglicemia	Comune	7	3
	Ipocalcemia		6	1
	Disidratazione		3	1*

Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica	Molto comune	32	3
	Mal di testa		12	<1*
	Parestesia		11	<1
	Sincope	Comune	2	2*
Patologie cardiache	Fibrillazione atriale	Comune	4	1
Patologie vascolari	Ipertensione ^a	Molto comune	10	5
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse ^a	Molto comune	25	<1*
	Dispnea ^a		21	3
	Edema polmonare ^a	Comune	1	<1
Patologie gastrointestinali	Stitichezza	Molto comune	33	1
	Diarrea		32	4
	Nausea		26	2*
	Vomito		16	1*
	Pancreatite ^a	Comune	1	1
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mal di schiena	Molto comune	18	2
	Spasmi muscolari		14	<1*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Molto comune	26	4
	Edema periferico ^a		26	1
	Piressia		23	2
	Astenia		21	2
	Brividi	Comune	9	<1*
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Reazione correlata a infusione ^c	Molto comune	40	4

* Nessuna di Grado 4

^a Indica raggruppamento di termini

^b Reazione avversa dopo l'immissione in commercio

^c Reazioni correlate all'infusione include i termini che, a giudizio degli sperimentatori, sono correlati all'infusione, vedere di seguito.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni correlate all'infusione (IRR)

Negli studi clinici (trattamenti in monoterapia e in associazione; N=2066), l'incidenza di IRR di qualsiasi grado è stata del 37% con la prima infusione (16 mg/kg, Settimana 1) di DARZALEX, del 2% con l'infusione alla Settimana 2 e cumulativamente del 6% con le infusioni successive. Meno dell'1% dei pazienti ha manifestato una IRR di Grado 3/4 con l'infusione alla Settimana 2 o con le infusioni successive.

Il tempo mediano di comparsa di una reazione è stato di 1,5 ore (intervallo: 0-72,8 ore). L'incidenza di modifiche delle infusioni dovute a reazioni è stata del 36%. La durata mediana delle infusioni da 16 mg/kg per la Settimana 1, la Settimana 2 e le successive infusioni è stata rispettivamente di circa 7, 4 e 3 ore.

IRR severe hanno incluso broncospasmo, dispnea, edema laringeo, edema polmonare, ipossia e ipertensione. Altre IRR avverse hanno incluso congestione nasale, tosse, brividi, irritazione della gola, vomito e nausea (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione di DARZALEX è stata interrotta per eseguire il trapianto autologo di cellule staminali (studio MMY3006) per una mediana di 3,75 (range: 2,4-6,9) mesi, alla ripresa di DARZALEX l'incidenza di IRR è stata pari all'11% nel corso della prima infusione dopo il trapianto autologo di cellule staminali. La velocità dell'infusione/il volume di diluizione utilizzati alla ripresa sono stati quelli utilizzati per l'ultima infusione di DARZALEX prima dell'interruzione dovuta al trapianto autologo di cellule staminali. Le IRR verificatesi alla ripresa di DARZALEX in seguito al trapianto autologo di cellule staminali sono risultate in linea in termini di sintomi e gravità (Gradi 3/4: < 1%) con quelli riportati negli altri studi con daratumumab alla Settimana 2 o durante le infusioni successive.

Nello studio MMY1001, i pazienti in terapia con daratumumab in associazione (N=97) hanno ricevuto la prima dose di daratumumab da 16 mg/kg alla Settimana 1 frazionata in due giorni, ovvero 8 mg/kg rispettivamente il Giorno 1 e il Giorno 2. L'incidenza di IRR di qualsiasi grado è stata pari al 42%, con il 36% dei pazienti che ha manifestato IRR al Giorno 1 della Settimana 1, il 4% al Giorno 2 della Settimana 1 e l'8% nelle infusioni successive. Il tempo mediano di comparsa di una reazione è stato di 1,8 ore (range da 0,1 a 5,4 ore). L'incidenza di interruzioni dell'infusione dovute alla comparsa di reazioni è stata pari al 30%. La durata mediana delle infusioni è stata di 4,2 ore per la Settimana 1-Giorno 1, 4,2 ore per la Settimana 1-Giorno 2 e 3,4 ore per le infusioni successive.

Infezioni

Nei pazienti sottoposti a terapia con DARZALEX in combinazione, sono state riportate le seguenti infezioni di Grado 3 o 4:

Studi in pazienti recidivati/refrattari: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd: 28%.

Studi in pazienti con nuova diagnosi: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.

La polmonite è stata l'infezione severa (Grado 3 o 4) più comunemente riportata negli studi. Negli studi con controllo attivo, le interruzioni del trattamento a causa di infezioni si sono verificate nel 1-4% dei pazienti. Le infezioni fatali erano dovute soprattutto a polmonite e sepsi.

Nei pazienti sottoposti a terapia con DARZALEX in combinazione, sono state riportate le seguenti infezioni fatali (Grado 5):

Studi in pazienti recidivati/refrattari: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%

Studi in pazienti con nuova diagnosi: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; D-VTd: 0%, VTd: 0%.

Legenda: D = daratumumab; Vd = bortezomib-desametasone; Rd = lenalidomide-desametasone; Pd = pomalidomide-desametasone; VMP = bortezomib-melfalan-prednisone; VTd = bortezomib-talidomide-desametasone.

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.

Altre popolazioni speciali

Nello studio di Fase III MMY3007, che confrontava il trattamento con D-VMP al trattamento con VMP in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non idonei al trapianto autologo di cellule staminali, l'analisi di sicurezza nei sottogruppi di pazienti con un performance status ECOG di 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), era consistente con la popolazione totale (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti anziani

Dei 2 459 pazienti sottoposti a terapia con DARZALEX alla dose raccomandata, il 38% aveva un'età compresa tra i 65 e i 75 anni, e il 15% aveva un'età superiore ai 75 anni. Nel complesso, non sono state osservate differenze di efficacia in base all'età. L'incidenza di reazioni avverse severe è stata maggiore nei pazienti più anziani rispetto ai pazienti più giovani. Tra i pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario (n=1213), le reazioni avverse severe più comuni che si sono verificate più frequentemente negli anziani (età ≥ 65 anni) sono state polmonite e sepsi. Tra i pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali (n=710), la reazione avversa grave più comune che si è verificata più frequentemente negli anziani (età ≥ 75 anni) è stata la polmonite.

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 registrati casi 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 d'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 soppressorie di derivazione mieloide (CD38+MDSCs), cellule T regolatorie (CD38+T_{regs}) e cellule B (CD38+B_{regs}) sono ridotte dalla lisi cellulare mediata da daratumumab. 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 risultava aumentata con il trattamento con daratumumab, indicando effetti immunomodulatori che possono contribuire alla risposta clinica.

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 non hanno mostrato un'associazione alla risposta clinica.

Immunogenicità

Nei pazienti trattati con daratumumab per via endovenosa negli studi clinici, meno dell'1% dei pazienti ha sviluppato anticorpi anti-daratumumab emergenti a seguito del trattamento.

Efficacia e sicurezza clinica

Mieloma multiplo di nuova diagnosi

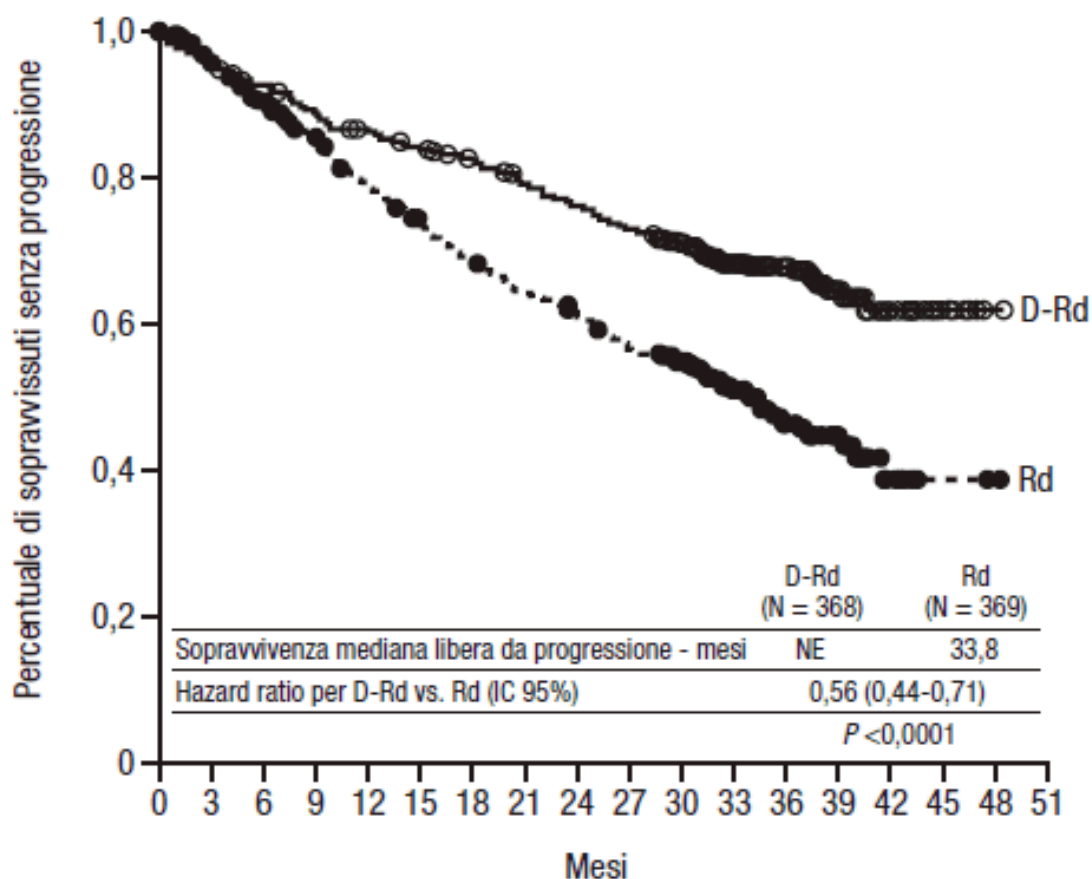
Trattamento in associazione con lenalidomide e desametasone in pazienti non idonei al trapianto autologo di cellule staminali:

Lo studio MMY3008, di fase III, in aperto, randomizzato, con braccio di controllo attivo, ha messo a confronto il trattamento a base di DARZALEX 16 mg/kg in associazione con lenalidomide e desametasone a basso dosaggio (DRd) con il trattamento a base di lenalidomide e desametasone a basso dosaggio (Rd) in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi. Lenalidomide (25 mg una volta al giorno per via orale nei Giorni 1-21 di cicli ripetuti di 28 giorni [4 settimane]) è stata somministrata insieme a basse dosi di desametasone per via orale o endovenosa pari a 40 mg/settimana (o una dose ridotta di 20 mg/settimana per pazienti di età >75 anni o con indice di massa corporea [IMC] <18,5). Nei giorni di infusione di DARZALEX, la dose di desametasone è stata somministrata come medicinale pre-infusione. Gli aggiustamenti della dose di lenalidomide e desametasone sono stati apportati secondo il riassunto delle caratteristiche del prodotto. Il trattamento è stato continuato in entrambi i bracci fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

Sono stati randomizzati in totale 737 pazienti: 368 al braccio DRd e 369 al braccio Rd. I dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale erano simili tra i due gruppi di trattamento. L'età mediana era di 73 (range: 45-90) anni, con il 44% dei pazienti di età ≥ 75 anni. La maggior parte era bianca (92%), di sesso maschile (52%), il 34% presentava un performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) pari a 0, il 49,5% presentava un performance status ECOG pari a 1 e il 17% presentava un performance status ECOG ≥ 2 . Il 27% presentava malattia allo Stadio I secondo l'International Staging System (ISS), il 43% presentava malattia allo Stadio ISS II e il 29% presentava malattia allo Stadio ISS III. L'efficacia è stata valutata come sopravvivenza libera da progressione (PFS) secondo i criteri dell'International Myeloma Working Group (IMWG).

Lo studio MMY3008 ha dimostrato un miglioramento nella sopravvivenza libera da progressione (PFS) nel braccio DRd rispetto al braccio Rd; la PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio DRd ed era pari a 31,9 mesi nel braccio Rd (Hazard Ratio [HR] = 0,56; IC al 95%: 0,43; 0,73; $p < 0,0001$), che corrisponde a una riduzione del 44% nel rischio di progressione della malattia o decesso nei pazienti trattati con DRd. I risultati di un'analisi della PFS aggiornata condotta circa 9 mesi dopo il cut-off clinico originario hanno continuato a mostrare un miglioramento nella PFS per i pazienti nel braccio DRd rispetto al braccio Rd. La PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio DRd ed era pari a 33,8 mesi nel braccio Rd (HR = 0,56; IC al 95%: 0,44; 0,71; $p < 0,0001$).

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier della PFS nello studio MMY3008



N. a rischio

Rd	369	333	307	280	254	236	219	204	194	177	161	113	64	33	10	2	1	0
D-Rd	368	347	335	320	309	300	290	276	266	256	233	174	131	70	24	7	1	0

Ulteriori risultati di efficacia ottenuti nello studio MMY3008 sono presentati nella Tabella 7 sottostante.

Tabella 7: Ulteriori risultati di efficacia dello studio MMY3008^a

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Risposta complessiva (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) ^a	342 (92,9%)	300 (81,3%)
p-value ^b	<0,0001	
Risposta completa stringente (sCR)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Risposta completa (CR)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Risposta parziale molto buona (VGPR)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Risposta parziale (PR)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
CR o migliore (sCR + CR)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
p-value ^b	<0,0001	
VGPR o migliore (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
p-value ^b	<0,0001	
Tasso di negatività per MRD ^{a,c} n(%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
IC al 95% (%)	(19,9%; 28,9%)	(4,9%; 10,5%)
Odds ratio con IC al 95% ^d	4,04 (2,55;6,39)	
p-value ^e	<0,0001	

DRd = daratumumab-lenalidomide-desametasone; Rd = lenalidomide-desametasone; MRD = malattia minima residua; IC = intervallo di confidenza.

- ^a Basato sulla popolazione intent-to-treat
- ^b p-value in base al test del chi quadrato di Cochran Mantel-Haenszel.
- ^c Basato su una soglia di 10^{-5}
- ^d È stata utilizzata una stima di Mantel-Haenszel dell'odds ratio per le tabelle stratificate. Un odds ratio >1 indica un vantaggio per DRd.
- ^e p-value in base al test esatto di Fisher.

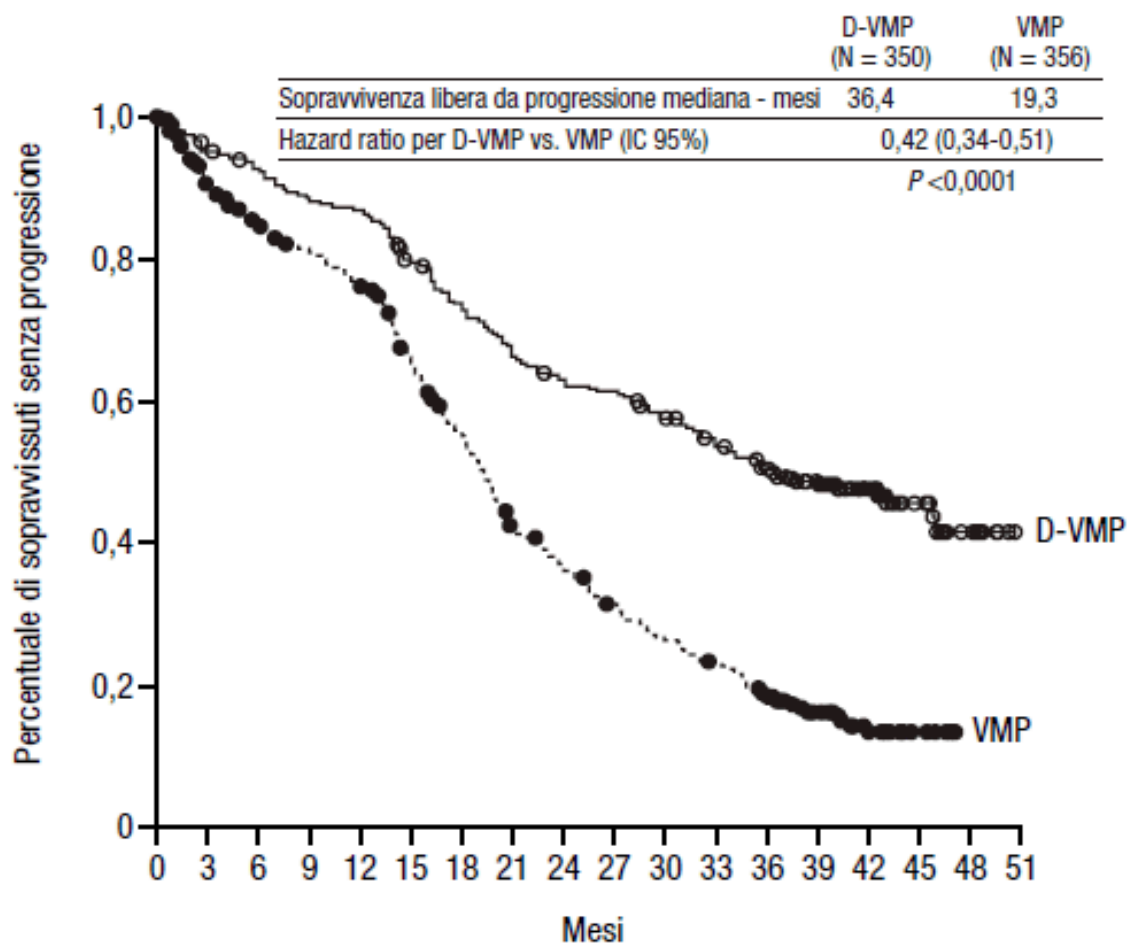
Nei pazienti responsivi al trattamento, il tempo mediano alla risposta era di 1,05 mesi (range: 0,2-12,1 mesi) nel gruppo DRd e 1,05 mesi (range: 0,3-15,3 mesi) nel gruppo Rd. La durata mediana della risposta non era stata raggiunta nel gruppo DRd ed era pari a 34,7 mesi (IC al 95%: 30,8; non stimabile) nel gruppo Rd.

Trattamento in associazione con bortezomib, melfalan e prednisone (VMP) in pazienti non idonei al trapianto autologo di cellule staminali:

Lo studio MMY3007, di fase III, in aperto, randomizzato, con braccio di controllo attivo, ha messo a confronto il trattamento a base di DARZALEX 16 mg/kg in associazione con bortezomib, melfalan e prednisone (D-VMP) con il trattamento VMP in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi. Bortezomib è stato somministrato mediante iniezione sottocutanea a una dose di 1,3 mg/m² di superficie corporea due volte a settimana nelle settimane 1, 2, 4 e 5 per il primo ciclo di 6 settimane (Ciclo 1; 8 dosi), seguito da somministrazioni una volta a settimana nelle settimane 1, 2, 4 e 5 per altri otto cicli di 6 settimane (Cicli 2-9; 4 dosi per ciclo). Melfalan 9 mg/m² e prednisone 60 mg/m² sono stati somministrati per via orale nei giorni da 1 a 4 dei nove cicli di 6 settimane (Cicli 1-9). Il trattamento con DARZALEX è continuato fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile. È stato randomizzato un totale di 706 pazienti: 350 al braccio D-VMP e 356 al braccio VMP. Le caratteristiche basali demografiche e della malattia dei due gruppi di trattamento erano simili. L'età mediana era di 71 anni (intervallo: 40-93 anni), con il 30% dei pazienti di età ≥75 anni. La maggioranza dei pazienti era caucasica (85%), di sesso femminile (54%), il 25% aveva un performance status pari a 0 secondo l'ECOG, il 50% aveva un performance status ECOG 1 e il 25% aveva un performance status ECOG 2. I pazienti presentavano un mieloma di tipo IgG/IgA/a catene leggere nel 64%/22%/10% dei casi, il 19% era in stadio ISS I, il 42% in stadio ISS II, il 38% in stadio III e l'84% presentava citogenetica a rischio standard. L'efficacia è stata valutata mediante la PFS, in base ai criteri IMWG, e la sopravvivenza globale (OS).

Con un follow-up mediano di 16,5 mesi, l'analisi primaria della PFS nello studio MMY3007 ha evidenziato un miglioramento nel braccio D-VMP rispetto al braccio VMP; la PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio D-VMP ed è stata pari a 18,1 mesi nel braccio VMP ([HR]=0,5; IC 95%: 0,38; 0,65; p<0,0001). I risultati di un'analisi aggiornata della PFS dopo un follow-up mediano di 40 mesi hanno continuato a evidenziare un miglioramento della PFS per i pazienti nel braccio D-VMP rispetto al braccio VMP. La PFS mediana è stata di 36,4 mesi nel braccio D-VMP e di 19,3 mesi nel braccio VMP (HR=0,42; IC 95%: 0,34; 0,51; p<0,0001), corrispondente a una riduzione del 58% del rischio di progressione della malattia o di decesso nei pazienti trattati con D-VMP.

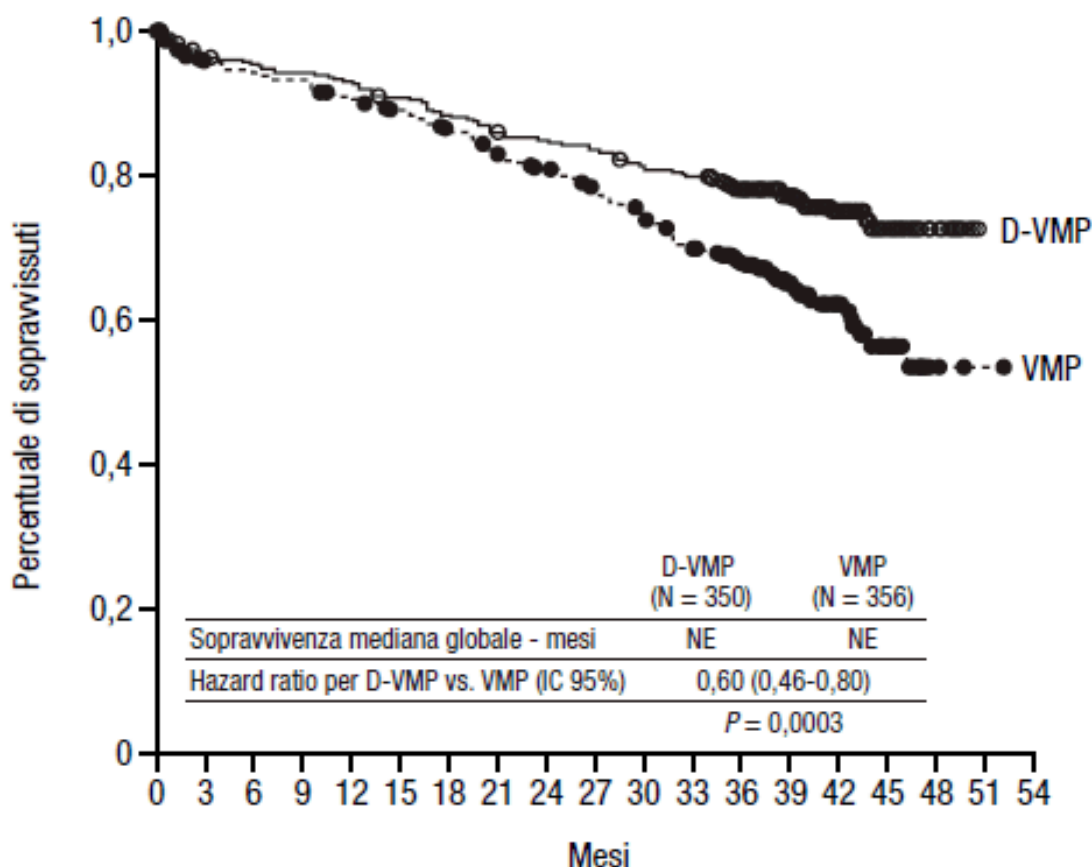
Figura 2: Curva di Kaplan-Meier della PFS nello studio MMY3007



N. a rischio		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
VMP	356	304	278	263	246	207	171	128	110	93	78	67	51	29	15	7	0	0	
D-VMP	350	322	312	298	292	265	243	220	207	202	188	173	160	113	63	26	9	0	

Dopo un follow-up mediano di 40 mesi, D-VMP ha dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza globale (OS) rispetto al braccio VMP (HR=0,60; IC 95%: 0,46; 0,80; p=0,0003), corrispondente a una riduzione del 40% del rischio di decesso nei pazienti trattati nel braccio D-VMP. L'OS mediana non è stata raggiunta in entrambi i bracci.

Figura 3: Curva di Kaplan-Meier dell'OS nello studio MMY3007



N. a rischio

VMP	356	331	325	322	312	302	292	278	269	257	242	226	198	132	73	27	3	1	0
D-VMP	350	330	327	322	318	309	301	292	288	283	275	270	248	171	97	40	12	0	0

Ulteriori risultati di efficacia nello studio MMY3007 sono presentati nella Tabella 8.

Tabella 8: Ulteriori risultati di efficacia nello studio MMY3007^a

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Risposta complessiva (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p-value ^b	<0,0001	
Risposta completa stringente (sCR) [n(%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Risposta completa (CR) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Risposta parziale molto buona (VGPR) [n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Risposta parziale (PR) [n(%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
Tasso di negatività per MRD (IC 95%) ^c (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Odds ratio con IC 95% ^d	4,36 (2,64; 7,21)	
p-value ^e	<0,0001	

D-VMP=daratumumab-bortezomib-melfalan-prednisone; VMP=bortezomib-melfalan-prednisone; MRD=malattia minima residua; IC=intervallo di confidenza

^a Basato sulla popolazione intent-to-treat

^b p-value in base al test del chi quadrato di Cochran Mantel-Haenszel.

^c Basato su una soglia di 10⁻⁵

^d È stata utilizzata una stima di Mantel-Haenszel dell'odds ratio comune per le tabelle stratificate. Un odds ratio >1 indica un vantaggio per D-VMP.

^e p-value in base al test esatto di Fisher.

Nei pazienti responsivi al trattamento il tempo mediano alla risposta era di 0,79 mesi (range da 0,4 a 15,5 mesi) nel gruppo D-VMP e di 0,82 mesi (range da 0,7 a 12,6 mesi) nel gruppo VMP. La durata mediana della risposta non è stata raggiunta nel gruppo D-VMP ed è stata di 21,3 mesi (range da 18,4 mesi a non stimabile) nel gruppo VMP.

È stata condotta un'analisi nel sottogruppo di pazienti di almeno 70 anni di età, su pazienti di 65-69 anni con performance status ECOG 2 oppure su pazienti di età inferiore a 65 anni con comorbidità significative o performance status ECOG 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). I risultati di efficacia di questo sottogruppo sono risultati comparabili a quelli della popolazione complessiva. In questo sottogruppo la PFS mediana non è stata raggiunta nel gruppo D-VMP ed è stata pari a 17,9 mesi nel gruppo VMP (HR=0,56; IC 95%: 0,42; 0,75; p<0,0001). Il tasso di risposta complessiva è stato del 90% nel gruppo D-VMP e del 74% nel gruppo VMP (tasso di VGPR: 29% nel gruppo D-VMP e 26% nel gruppo VMP; CR: 22% nel gruppo D-VMP e 18% nel gruppo VMP; tasso di sCR: 20% nel gruppo D-VMP e 7% nel gruppo VMP). I risultati di sicurezza di questo sottogruppo sono risultati consistenti con quelli della popolazione complessiva. Inoltre, l'analisi di sicurezza del sottogruppo di pazienti con performance status ECOG 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84) è risultata anch'essa comparabile a quella della popolazione complessiva.

Trattamento in associazione con bortezomib, talidomide e desametasone (VTd) in pazienti eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali (ASCT):

Lo studio MMY3006 di fase III, in aperto, randomizzato, con braccio di controllo attivo, è composto da 2 Parti. La Parte 1 ha confrontato il trattamento di induzione e di consolidamento con DARZALEX 16 mg/kg in associazione a bortezomib, talidomide e desametasone (D-VTd) rispetto a bortezomib, talidomide e desametasone (VTd) in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali (ASCT). La fase di consolidamento del trattamento è iniziata almeno 30 giorni dopo il trapianto autologo, quando il paziente si era ripreso sufficientemente e l'attecchimento era completato.

Nella Parte 2, i soggetti che avevano ottenuto almeno una risposta parziale (PR) al giorno 100 dopo il trapianto, sono stati randomizzati nuovamente al mantenimento con daratumumab o all'osservazione in un rapporto 1:1. Da ora in poi verranno descritti solo i risultati della Parte 1.

Bortezomib è stato somministrato mediante iniezione sottocutanea o iniezione endovenosa a una dose di 1,3 mg/m² di superficie corporea due volte a settimana per due settimane (Giorni 1, 4, 8 e 11) di cicli di trattamento di induzione ripetuti di 28 giorni (4 settimane) (Cicli 1-4) e due cicli di consolidamento (Cicli 5 e 6) in seguito al trapianto autologo di cellule staminali dopo il Ciclo 4. Talidomide è stata somministrata per via orale a una dose di 100 mg al giorno durante i sei cicli di bortezomib. Desametasone (per via orale o endovenosa) è stato somministrato a una dose di 40 mg nei Giorni 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23 dei Cicli 1 e 2, e a dosi di 40 mg nei Giorni 1-2 e di 20 mg nei giorni di somministrazione successivi (Giorni 8, 9, 15, 16) dei Cicli 3-4. Desametasone 20 mg è stato somministrato nei Giorni 1, 2, 8, 9, 15, 16 dei Cicli 5 e 6. Nei giorni di infusione di DARZALEX, la dose di desametasone è stata somministrata per via endovenosa come medicinale pre-infusione. Gli aggiustamenti della dose di bortezomib, talidomide e desametasone sono stati apportati secondo il riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Sono stati randomizzati in totale 1085 pazienti: 543 al braccio D-VTd e 542 al braccio VTd. I dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale erano simili tra i due gruppi di trattamento. L'età mediana era di 58 (range: 22-65) anni. Tutti i pazienti avevano un'età ≤ 65 anni: il 43% era nel gruppo di età ≥ 60-65 anni, il 41% era nel gruppo di età ≥ 50-60 anni e il 16% era al di sotto dei 50 anni di età. La maggior parte era di sesso maschile (59%), il 48% presentava un performance status ECOG pari a 0, il 42% presentava performance status ECOG pari a 1 e il 10% presentava un performance status ECOG pari a 2. Il 40% presentava malattia allo Stadio ISS I, il 45% presentava malattia allo Stadio ISS II e il 15% presentava malattia allo Stadio ISS III.

L'efficacia è stata valutata come tasso di risposta completa stringente (sCR) al Giorno 100 dopo il trapianto e sopravvivenza libera da progressione (Progression free survival - PFS).

Tabella 9: Risultati di efficacia nello studio MMY3006^a

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	P-value ^b
Valutazione della risposta al Giorno 100 dopo il trapianto			
Risposta completa stringente (sCR)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010
CR o migliore (sCR+CR)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	< 0,0001
Risposta parziale molto buona o migliore (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
Tasso di negatività per MRD ^{c,d} n(%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	< 0,0001
IC al 95% (%)	(59,5%; 67,8%)	(39,3%; 47,8%)	
Odds ratio con IC al 95% ^e	2,27 (1,78; 2,90)		
Tasso di negatività per MRD valutata su risposte CR o migliore ^e n(%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	< 0,0001
IC al 95% (%)	(29,7%; 37,9%)	(16,6%; 23,5%)	
Odds ratio con IC al 95% ^e	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd = daratumumab-bortezomib-talidomide-desametasone; VTd = bortezomib-talidomide-desametasone; MRD = malattia minima residua; IC = intervallo di confidenza;

^a Basato sulla popolazione intent-to-treat

^b p-value in base al test del chi quadrato di Cochran Mantel-Haenszel.

^c Basato su una soglia di 10⁻⁵

^d Indipendentemente dalla risposta per IMWG

^e È stata utilizzata una stima di Mantel-Haenszel dell'odds ratio comune per le tabelle stratificate.

In seguito a censorizzazione dei pazienti in mantenimento con daratumumab alla seconda randomizzazione, i risultati di PFS, alla data della seconda randomizzazione, hanno mostrato un HR = 0,50; IC al 95%: 0,34; 0,75; p = 0,0005.

Mieloma multiplo recidivato/refrattario

Monoterapia:

L'efficacia clinica e la sicurezza di DARZALEX in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, la cui precedente terapia includeva un inibitore del proteasoma e un agente immunomodulatore e che hanno manifestato progressione di malattia con l'ultima terapia, 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% era costituito da maschi e il 79% da caucasici. I pazienti avevano ricevuto una mediana di 5 linee precedenti di terapia. L'80% dei pazienti aveva ricevuto un precedente trapianto autologo di cellule staminali (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 10.

Tabella 10: 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 (%)]	31 (29,2)
IC 95% (%)	(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% era costituito da maschi e il 76% da 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.

Trattamento in associazione con lenalidomide:

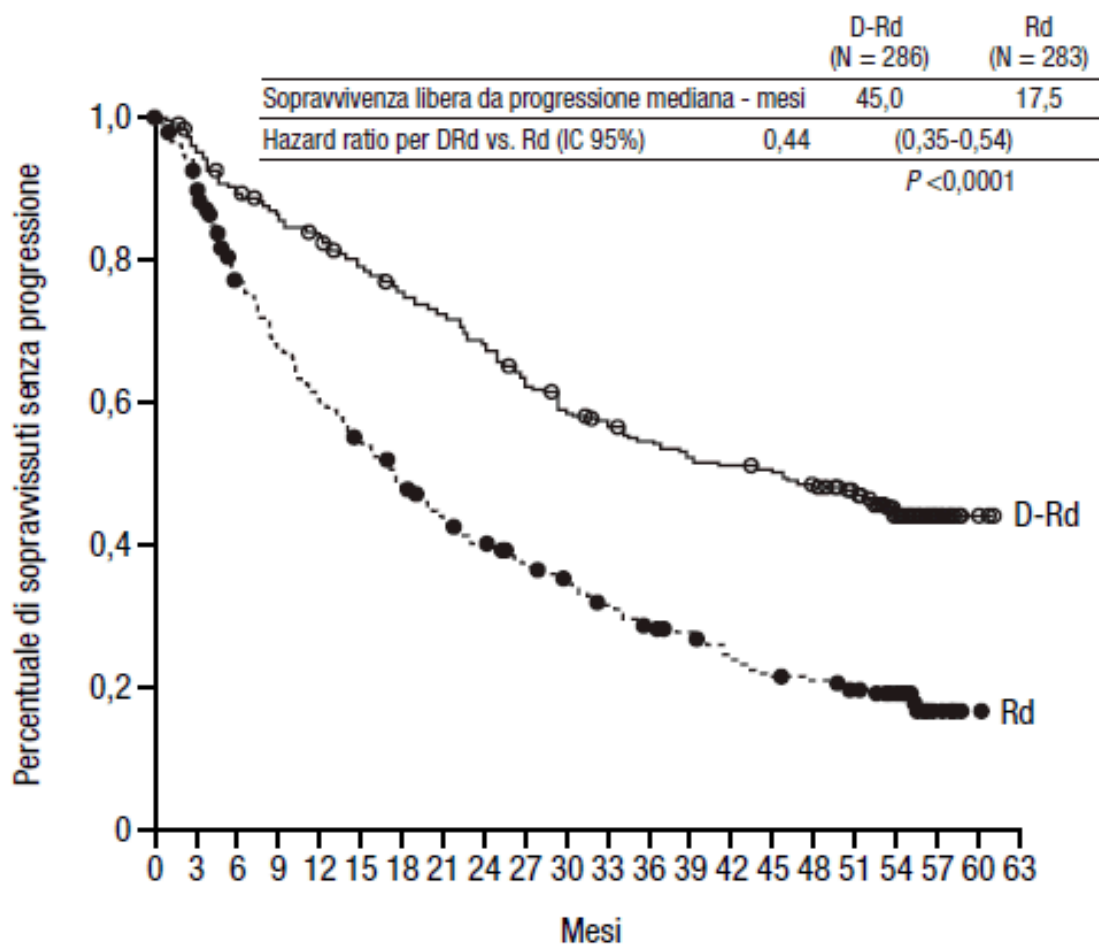
Lo studio MMY3003, di fase III in aperto, randomizzato, con controllo attivo, ha messo a confronto il trattamento con DARZALEX 16 mg/kg in associazione con lenalidomide e desametasone a basso dosaggio (DRd) e il trattamento con lenalidomide e desametasone a basso dosaggio (Rd) in pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario che avevano ricevuto almeno una precedente terapia. Lenalidomide (25 mg una volta al giorno per via orale nei Giorni 1-21 dei cicli ripetuti da 28 giorni [4 settimane]) è stato somministrato con desametasone a basso dosaggio a 40 mg/settimana (o a una dose ridotta pari a 20 mg/settimana per i pazienti di età >75 anni o con IMC <18,5). Nei giorni di infusione di DARZALEX, sono stati infusi 20 mg della dose di desametasone come medicinale pre-infusione, mentre la dose rimanente è stata somministrata il giorno successivo all'infusione. Il trattamento è stato continuato in entrambi i bracci fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

In totale sono stati randomizzati 569 pazienti; 286 al braccio DRd e 283 al braccio Rd. I dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale erano simili tra il braccio DARZALEX e quello di controllo. L'età mediana dei pazienti era pari a 65 anni (range da 34 a 89 anni), l'11% dei pazienti aveva età ≥75 anni. La maggior parte dei pazienti (86%) aveva ricevuto un precedente IP, il 55% dei pazienti aveva ricevuto un precedente IMiD, di cui il 18% dei pazienti aveva ricevuto lenalidomide in precedenza; e il 44% dei pazienti aveva ricevuto sia un precedente IP sia un IMiD. Al basale, il 27% dei pazienti era refrattario all'ultima linea di trattamento. Il 18% era refrattario solo a un IP e il 21% era refrattario a bortezomib. I pazienti refrattari a lenalidomide sono stati esclusi dallo studio.

Con un follow-up mediano di 13,5 mesi, l'analisi primaria della PFS nello studio MMY3003 ha dimostrato un miglioramento nel braccio DRd rispetto al braccio Rd; la PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio DRd ed era pari a 18,4 mesi nel braccio Rd (HR=0,37; IC 95%: 0,27; 0,52; p <0,0001). I risultati di un'analisi aggiornata della PFS dopo un follow-up mediano di 55 mesi hanno continuato a evidenziare un miglioramento della PFS per i pazienti nel braccio DRd rispetto al braccio Rd. La PFS mediana era pari a 45,0 mesi nel braccio DRd e a 17,5 mesi nel braccio Rd (HR=0,44;

IC 95% 0,35; 0,54; $p < 0,0001$), corrispondente a una riduzione del 56% del rischio di progressione della malattia o di decesso nei pazienti trattati con DRd (vedere Figura 4).

Figura 4: Curva Kaplan-Meier di PFS nello studio MMY3003



N. a rischio

Rd	283	249	206	181	160	144	127	112	102	91	83	75	66	63	53	48	45	40	28	5	1	0
D-Rd	286	266	249	238	229	215	204	195	184	168	156	151	143	136	134	131	125	115	76	16	3	0

Ulteriori risultati di efficacia nello studio MMY3003 sono presentati nella Tabella 11.

Tabella 11: Ulteriori risultati di efficacia nello studio MMY3003

Risposta basata sul numero di pazienti valutabili	DRd (n=281)	Rd (n=276)
Risposta globale (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-value ^a	<0,0001	
Risposta completa stringente (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Risposta completa (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Risposta parziale molto buona (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Risposta parziale (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Tempo mediano alla risposta [mesi (IC 95%)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Durata mediana della risposta [mesi (IC 95%)]	NS (NS; NS)	17,4 (17,4; NS)
Tasso di negatività per MRD (IC 95%) ^b (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Odds ratio IC 95% ^c	9,31 (4,31; 20,09)	
p-value ^d	<0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomide-desametasone; Rd=lenalidomide-desametasone; MRD=malattia residua minima; IC=intervallo di confidenza; NS=non stimabile.

^a p-value derivato dal test del chi quadrato di Cochran Mantel-Haenszel.

^b Basato sulla popolazione Intent-to-treat sulla soglia pari a 10^{-5}

^c È stata utilizzata una stima di Mantel-Haenszel dell'odds ratio comune. Un odd ratio >1 indica un vantaggio per il braccio DRd.

^d Il p-value è derivato dal test esatto di Fisher.

L'OS mediana non è stata raggiunta in entrambi i gruppi di trattamento. Con un follow-up mediano complessivo pari a 13,5 mesi, l'hazard ratio per l'OS era pari a 0,64 (IC 95%: 0,40; 1,01; p=0,0534).

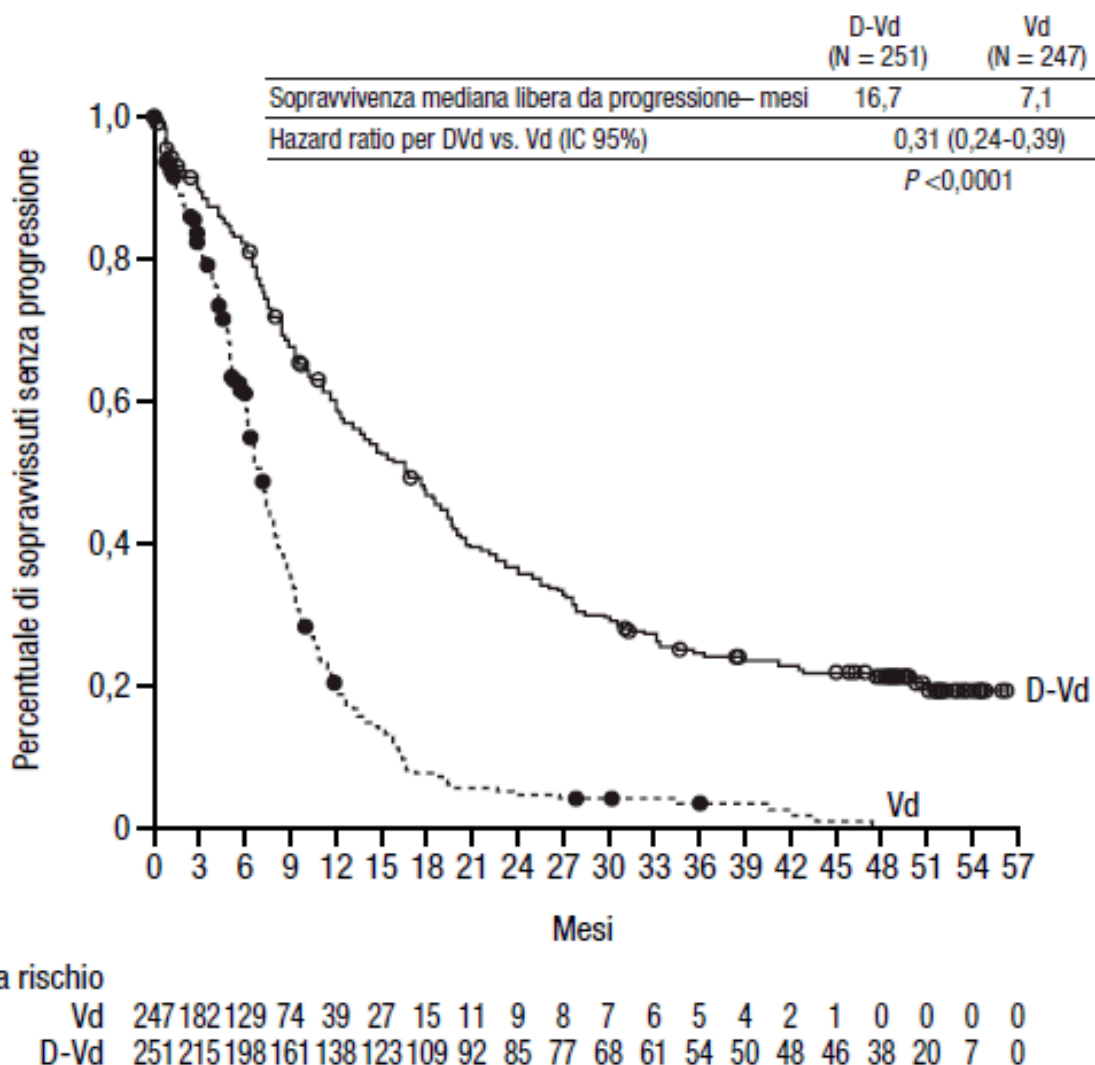
Trattamento in associazione con bortezomib:

Lo studio MMY3004, di fase III in aperto, randomizzato, con controllo attivo, ha messo a confronto il trattamento con DARZALEX 16 mg/kg in associazione con bortezomib e desametasone (DVd) e il trattamento con bortezomib e desametasone (Vd) in pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario che avevano ricevuto almeno una precedente terapia. Bortezomib è stato somministrato mediante iniezione sottocutanea o iniezione endovenosa a una dose pari a $1,3 \text{ mg/m}^2$ di superficie corporea due volte a settimana per due settimane (Giorni 1, 4, 8 e 11) dei cicli ripetuti di trattamento da 21 giorni (3 settimane) per un totale di 8 cicli. Desametasone è stato somministrato per via orale ad una dose pari a 20 mg nei giorni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 di ognuno degli 8 cicli con bortezomib (80 mg/settimana per due settimane su tre del ciclo con bortezomib) o a una dose ridotta pari a 20 mg/settimana per i pazienti di età >75 anni o con IMC <18,5, diabete mellito scarsamente controllato o intolleranza pregressa alla terapia steroidea. Nei giorni di infusione di DARZALEX, 20 mg della dose di desametasone sono stati somministrati come medicinale pre-infusione. Il trattamento con DARZALEX è continuato fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

In totale sono stati randomizzati 498 pazienti; 251 al braccio DVd e 247 al braccio Vd. I dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale erano simili tra il braccio DARZALEX e quello di controllo. L'età mediana dei pazienti era pari a 64 anni (range da 30 a 88 anni) e il 12% aveva età ≥ 75 anni. Il sessantanove percento (69%) dei pazienti aveva ricevuto un precedente IP (il 66% aveva ricevuto bortezomib) e il 76% dei pazienti aveva ricevuto un IMiD (il 42% aveva ricevuto lenalidomide). Al basale, il 32% dei pazienti era refrattario all'ultima linea di trattamento. Il trentatré percento (33%) dei pazienti era refrattario solo a un IMiD e il 28% era refrattario a lenalidomide. I pazienti refrattari a bortezomib sono stati esclusi dallo studio.

Con un follow-up mediano di 7,4 mesi, l'analisi primaria della PFS nello studio MMY3004 ha dimostrato un miglioramento nel braccio DVd rispetto al braccio Vd; la PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio DVd ed era pari a 7,2 mesi nel braccio Vd (HR [IC 95%]: 0,39 [0,28; 0,53]; p-value <0,0001). I risultati di un'analisi aggiornata della PFS dopo un follow-up mediano di 50 mesi hanno continuato a evidenziare un miglioramento della PFS per i pazienti nel braccio DVd rispetto al braccio Vd. La PFS mediana era pari a 16,7 mesi nel braccio DVd e a 7,1 mesi nel braccio Vd (HR [IC 95%]: 0,31 [0,24; 0,39]; p-value <0,0001), corrispondente a una riduzione del 69% del rischio di progressione della malattia o di decesso nei pazienti trattati con DVd rispetto a Vd (vedere Figura 5).

Figura 5: Curva Kaplan-Meier della PFS nello studio MMY3004



Ulteriori risultati di efficacia nello studio MMY3004 sono presentati in Tabella 12.

Tabella 12: Ulteriori risultati di efficacia nello studio MMY3004

Risposta basata sul numero di pazienti valutabili	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Risposta globale (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	199 (82,9)	148 (63,2)
p-value ^a	<0,0001	
Risposta completa stringente (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Risposta completa (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Risposta parziale molto buona (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Risposta parziale (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Tempo mediano alla risposta [mesi (range)]	0,9 (0,8-1,4)	1,6 (1,5-2,1)
Durata mediana della risposta [mesi (IC 95%)]	NS (11,5; NS)	7,9 (6,7; 11,3)
Tasso di negatività per MRD (IC 95%) ^b (%)	8,8 (5,6; 13,0)	1,2 (0,3; 3,5)
Odds ratio IC 95% ^c	9,04 (2,53; 32,21)	
p-value ^d	0,0001	

DVd=daratumumab-bortezomib-desametasone; Vd=bortezomib-desametasone; MRD=malattia residua minima; IC=intervallo di confidenza; NS=non stimabile.

^a p-value derivato dal test del chi quadrato di Cochran Mantel-Haenszel.

^b Basato sulla popolazione Intent-to-treat sulla soglia pari a 10^{-5}

^c È utilizzata una stima di Mantel-Haenszel dell'odds ratio comune. Un odds ratio >1 indica un vantaggio per il braccio DVd.

^d Il p-value è derivato dal test esatto di Fisher.

L'OS mediana non è stata raggiunta in entrambi i gruppi di trattamento. Con un follow-up mediano complessivo pari a 7,4 mesi (IC 95%: 0,0; 14,9), l'hazard ratio per l'OS è stato pari al 0,77 (IC 95%: 0,47; 1,26; p=0,2975).

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 (cioè più grande di 20 ms) 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).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) di daratumumab dopo somministrazione endovenosa di daratumumab in monoterapia è stata valutata in pazienti con mieloma multiplo recidivato e refrattario a dosi comprese tra 0,1 mg/kg e 24 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 *clearancetarget-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 attuate secondo lo schema in monoterapia e la dose di 16 mg/kg raccomandati, 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.

Sono state condotte quattro analisi di PK di popolazione per descrivere le caratteristiche della PK di daratumumab e per valutare l'influenza delle covariate sulla disposizione di daratumumab nei pazienti

con mieloma multiplo; l'Analisi 1 (n=223) ha incluso pazienti trattati con DARZALEX in monoterapia, mentre l'Analisi 2 (n=694), l'Analisi 3 (n=352) e l'Analisi 4 (n=355) sono state condotte su pazienti con mieloma multiplo trattati con daratumumab in terapie di associazione. L'Analisi 2 ha incluso 694 pazienti (n=326 per lenalidomide-desametasone; n=246 per bortezomib-desametasone; n=99 per pomalidomide-desametasone; n=11 per bortezomib-melfalan-prednisone e n=12 per bortezomib-talidomide-desametasone); l'Analisi 3 ha incluso 352 pazienti (bortezomib-melfalan-prednisone) e l'Analisi 4 ha incluso 355 pazienti (lenalidomide-desametasone).

Sulla base dell'analisi della PK di popolazione di daratumumab in monoterapia (Analisi 1), 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.

Tre ulteriori analisi della PK di popolazione (Analisi 2, Analisi 3 e Analisi 4) sono state condotte su pazienti con mieloma multiplo che hanno ricevuto daratumumab in terapie di associazione. I profili di concentrazione-tempo relativi a daratumumab risultavano simili in seguito alla monoterapia e alle terapie di associazione. La stima dell'emivita terminale media associata alla clearance lineare nella terapia di associazione era di circa 15-23 giorni.

Sulla base delle quattro analisi della PK di popolazione (Analisi 1-4), 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.

La simulazione della farmacocinetica di daratumumab è stata condotta per tutti gli schemi posologici raccomandati in 1309 pazienti con mieloma multiplo. I risultati di tale simulazione hanno confermato che la somministrazione singola e la somministrazione frazionata per la prima dose presentano una PK simile, fatta eccezione per il profilo PK durante il primo giorno di trattamento.

Popolazioni speciali

Età e sesso

Sulla base delle quattro singole analisi della PK di popolazione (1-4), nei pazienti che ricevevano daratumumab in monoterapia o varie terapie di associazione (Analisi 1-4), l'età (range: 31-93 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=518) e più anziani (età da ≥65 anni a <75 anni, n = 761; età ≥75 anni, n=334).

Il sesso non ha influenzato l'esposizione a daratumumab in modo clinicamente rilevante nelle analisi della PK di popolazione.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi formali di daratumumab in pazienti con compromissione renale. Sono state condotte quattro singole analisi della PK su popolazione di pazienti sulla base dei dati preesistenti della funzione renale di pazienti che ricevevano daratumumab in monoterapia o varie terapie di associazione (Analisi 1-4), che hanno incluso un totale di 441 pazienti con funzionalità renale normale (*clearance* della creatinina [CRCL] ≥90 mL/min), 621 con compromissione renale lieve (CRCL <90 e ≥60 mL/min), 523 con compromissione renale moderata (CRCL <60 e ≥30 mL/min), e 27 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. Sono state condotte quattro analisi della PK di popolazione su pazienti che avevano ricevuto

daratumumab in monoterapia o in varie terapie di associazione (Analisi 1-4), e hanno incluso un totale di 1404 pazienti con funzionalità epatica normale (bilirubina totale [BT] e aspartato aminotransferasi [AST] \leq limite superiore della norma [LSN]), 189 pazienti con compromissione epatica lieve (BT 1,0 - 1,5 x LSN o AST >LSN) e 8 pazienti con compromissione epatica moderata (BT >1,5 x - 3,0 x LSN; n=7) o severa (BT >3,0 x LSN; n=1). Non sono state riscontrate differenze clinicamente importanti nell'esposizione a daratumumab tra i pazienti con compromissione della funzionalità epatica e quelli con funzionalità epatica normale.

Etnia

Sulla base di quattro singole analisi della PK su popolazione di pazienti che hanno ricevuto daratumumab in monoterapia o in varie terapie di associazione (Analisi 1-4), l'esposizione a daratumumab è risultata simile nei soggetti caucasici (n=1371) e non caucasici (n=242).

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

24 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 °C -8 °C) protetto dalla luce, seguite da 15 ore (incluso il tempo di infusione) a temperatura ambiente (15 °C -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.

DARZALEX è anche venduto come confezionamento di inizio trattamento contenente 11 flaconcini: (6 flaconcini x 5mL + 5 flaconcini x 20 mL).

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 °C -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
EU/1/16/1101/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 maggio 2016
Data del rinnovo più recente: 24 aprile 2017

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>.

▼ 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 1800 mg soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino da 15 mL di soluzione iniettabile contiene 1800 mg di daratumumab (120 mg di daratumumab per mL).

Daratumumab è un anticorpo monoclonale IgG1κ umano anti-CD38, prodotto in una linea cellulare di mammifero (Chinese Hamster Ovary [CHO]) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino da 15 mL di soluzione iniettabile contiene 735,1 mg di sorbitolo (E420).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

La soluzione può variare da trasparente a opalescente, da incolore al colore giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Mieloma multiplo

DARZALEX è indicato:

- in associazione con lenalidomide e desametasone o con bortezomib, melfalan e prednisone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali.
- in associazione con bortezomib, talidomide e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali.
- in associazione con lenalidomide e desametasone, o bortezomib e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente terapia.
- in associazione con pomalidomide e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente linea di terapia contenente un inibitore del proteasoma e lenalidomide, e che erano refrattari alla lenalidomide, o che abbiano ricevuto almeno due precedenti linee di terapia contenenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante o dopo l'ultima terapia (vedere paragrafo 5.1).
- in monoterapia 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.

Amiloidosi AL

DARZALEX è indicato in associazione con ciclofosfamide, bortezomib e desametasone per il trattamento di pazienti adulti affetti da amiloidosi sistemica da catene leggere (AL) di nuova diagnosi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La formulazione sottocutanea di DARZALEX non è destinata alla somministrazione endovenosa e deve essere somministrata esclusivamente mediante iniezione sottocutanea, utilizzando le dosi indicate.

DARZALEX deve essere somministrato da personale sanitario professionale e la prima dose deve essere somministrata in un contesto in cui sono disponibili servizi di rianimazione.

È importante controllare le etichette del flaconcino per garantire che il paziente riceva la corretta formulazione (endovenosa o sottocutanea) e la corretta dose come da prescrizione.

Nei pazienti che stanno ricevendo la formulazione endovenosa di daratumumab, DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea può essere utilizzato come alternativa alla formulazione endovenosa di daratumumab a partire dalla dose successiva prevista.

Prima e dopo l'iniezione devono essere somministrati medicinali per ridurre il rischio di reazioni correlate all'infusione (IRR) con daratumumab. Vedere di seguito "Medicinali concomitanti raccomandati" e paragrafo 4.4.

Posologia

Mieloma multiplo

Schema posologico in associazione con lenalidomide o pomalidomide (regime basato su un ciclo di 4 settimane) e in monoterapia:

La dose raccomandata di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea è di 1800 mg somministrati in circa 3-5 minuti secondo lo schema posologico seguente riportato in Tabella 1.

Tabella 1: Schema posologico di DARZALEX in associazione con lenalidomide e desametasone (Rd), pomalidomide e desametasone (Pd) (regime basato su un ciclo di 4 settimane) e in monoterapia

Settimane	Schema
Settimane dalla 1 alla 8	settimanale (totale di 8 dosi)
Settimane dalla 9 alla 24 ^a	ogni due settimane (totale di 8 dosi)
Dalla settimana 25 in poi fino a progressione di malattia ^b	ogni quattro settimane

^a La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 2 settimane viene somministrata alla Settimana 9

^b La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 4 settimane viene somministrata alla Settimana 25

Desametasone deve essere somministrato alla dose di 40 mg/settimana (o a una dose ridotta di 20 mg/settimana nei pazienti di età >75 anni).

Per la dose e lo schema dei medicinali somministrati con DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea, vedere paragrafo 5.1 e il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Schema posologico in associazione con bortezomib, melfalan e prednisone (regimi basati su un ciclo di 6 settimane):

La dose raccomandata di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea è di 1800 mg somministrati in circa 3-5 minuti secondo lo schema posologico seguente riportato in Tabella 2.

Tabella 2: Schema posologico di DARZALEX in associazione con bortezomib, melfalan e prednisone ([VMP]; regime basato su un ciclo di 6 settimane)

Settimane	Schema
Settimane dalla 1 alla 6	settimanale (totale di 6 dosi)
Settimane dalla 7 alla 54 ^a	ogni tre settimane (totale di 16 dosi)
Dalla settimana 55 in poi fino a progressione di malattia ^b	ogni quattro settimane

^a La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 3 settimane viene somministrata alla Settimana 7

^b La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 4 settimane viene somministrata alla Settimana 55

Bortezomib viene somministrato due volte a settimana nelle Settimane 1, 2, 4 e 5 per il primo ciclo di 6 settimane, seguito da somministrazioni **una volta** a settimana nelle Settimane 1, 2, 4 e 5 per altri otto cicli di 6 settimane. Per informazioni sulla dose e lo schema di VMP somministrati con DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea, vedere paragrafo 5.1.

Schema posologico in associazione con bortezomib, talidomide e desametasone (regimi basati su un ciclo di 4 settimane) per il trattamento di pazienti di nuova diagnosi eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali (ASCT):

La dose raccomandata di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea è di 1800 mg somministrati in circa 3-5 minuti secondo lo schema posologico seguente riportato in Tabella 3.

Tabella 3: Schema posologico di DARZALEX in associazione con bortezomib, talidomide e desametasone ([VTd]; regime basato su un ciclo di 4 settimane)

Fase di trattamento	Settimane	Schema
Induzione	Settimane dalla 1 alla 8	settimanale (totale di 8 dosi)
	Settimane dalla 9 alla 16 ^a	ogni duesettimane (totale di 4 dosi)
Interruzione per la chemioterapia ad alte dosi e ASCT		
Consolidamento	Settimane dalla 1 alla 8 ^b	ogni due settimane (totale di 4 dosi)

^a La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 2 settimane è somministrata alla Settimana 9

^b La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 2 settimane è somministrata alla Settimana 1 al riavvio del trattamento dopo il trapianto autologo di cellule staminali

Desametasone deve essere somministrato alla dose di 40 mg nei Giorni 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23 dei Cicli 1 e 2 e alla dose di 40 mg nei Giorni 1-2 e 20 mg nei successivi giorni di somministrazione (Giorni 8, 9, 15, 16) dei Cicli 3-4. Desametasone 20 mg deve essere somministrato nei Giorni 1, 2, 8, 9, 15, 16 dei Cicli 5 e 6.

Per la dose e lo schema dei medicinali somministrati con DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea, vedere paragrafo 5.1 e il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Schema posologico in associazione con bortezomib (regime basato su un ciclo di 3 settimane)

La dose raccomandata di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea è di 1800 mg somministrati in circa 3-5 minuti secondo lo schema posologico seguente riportato in Tabella 4.

Tabella 4: Schema posologico di DARZALEX in associazione con bortezomib e desametasone (Vd) (regime basato su un ciclo di 3 settimane)

Settimane	Schema
Settimane dalla 1 alla 9	settimanale (totale di 9 dosi)
Settimane dalla 10 alla 24 ^a	ogni tre settimane (totale di 5 dosi)
Dalla Settimana 25 in poi fino a progressione di malattia ^b	ogni quattro settimane

^a La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 3 settimane è somministrata alla Settimana 10

^b La prima dose dello schema posologico corrispondente a ogni 4 settimane è somministrata alla Settimana 25

Desametasone deve essere somministrato alla dose di 20 mg nei Giorni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 dei primi 8 cicli di trattamento con bortezomib o alla dose ridotta di 20 mg/settimana nei pazienti di

età >75 anni, sottopeso (IMC <18,5), con diabete mellito scarsamente controllato o con pregressa intolleranza a terapia steroidea.

Per la dose e lo schema dei medicinali somministrati con DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea, vedere paragrafo 5.1 e il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Amiloidosi AL

Schema posologico in associazione con bortezomib, ciclofosfamide e desametasone (regimi basati su un ciclo di 4 settimane)

La dose raccomandata è di 1800 mg di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea somministrati nel corso di circa 3-5 minuti secondo lo schema posologico riportato nella Tabella 5.

Tabella 5: Schema posologico per l'amiloidosi AL di DARZALEX in associazione con bortezomib, ciclofosfamide e desametasone (IVCd); regime basato su un ciclo di 4 settimane)^a

Settimane	Schema
Settimane dalla 1 alla 8	settimanale (totale di 8 dosi)
Settimane dalla 9 alla 24 ^b	ogni due settimane (totale di 8 dosi)
Dalla settimana 25 fino a progressione della malattia ^c	ogni quattro settimane

^a Nello studio clinico, DARZALEX è stato somministrato fino a progressione della malattia o per un massimo di 24 cicli (~2 anni) dalla prima dose del trattamento in studio.

^b La prima dose dello schema posologico ogni 2 settimane è somministrata alla Settimana 9.

^c La prima dose dello schema posologico ogni 4 settimane è somministrata alla Settimana 25.

Per la dose e lo schema dei medicinali somministrati con DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea, vedere il paragrafo 5.1 e il corrispondente riassunto delle caratteristiche del prodotto.

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.

Modifiche alla dose

Non sono raccomandate riduzioni della dose di DARZALEX. Un ritardo nella somministrazione della dose può rendersi necessario per permettere il recupero della conta delle cellule ematiche in caso di tossicità ematologica (vedere paragrafo 4.4). Per informazioni relative ai medicinali somministrati in associazione con DARZALEX, vedere il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Negli studi clinici non sono state necessarie modifiche della velocità o della dose di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea per gestire le IRR.

Medicinali concomitanti raccomandati

Medicinali pre-iniezione

Al fine di ridurre il rischio di IRR devono essere somministrati medicinali (per via orale o endovenosa) pre-iniezione a tutti i pazienti 1-3 ore prima di ogni somministrazione di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea come segue:

- Corticosteroidi (ad azione lunga o ad azione intermedia)
 - Monoterapia:
Metilprednisolone 100 mg (o equivalente). Dopo la seconda iniezione, la dose di corticosteroide può essere ridotta a metilprednisolone 60 mg.
 - Terapia di associazione:
Desametasone 20 mg (o equivalente), somministrato prima di ogni somministrazione di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea. Quando il desametasone rappresenta il corticosteroide specifico del regime di base, la dose terapeutica di desametasone servirà

invece da medicinale pre-iniezione nei giorni in cui avviene la somministrazione di DARZALEX (vedere paragrafo 5.1).

Ulteriori corticosteroidi specifici del regime di base (es. prednisone) non devono essere assunti nei giorni della somministrazione di DARZALEX se i pazienti hanno ricevuto desametasone (o equivalente) come medicinale pre-iniezione.

- Antipiretici (paracetamolo 650-1000 mg).
- Antistaminico (difenidramina 25-50 mg o equivalente per via orale o endovenosa).

Medicinali post-iniezione

Per ridurre il rischio di IRR ritardate, devono essere somministrati medicinali post-iniezione come segue:

Monoterapia:

Il corticosteroide orale (metilprednisolone 20 mg o dose equivalente di un corticosteroide ad azione intermedia o lunga, in accordo con gli standard locali) deve essere somministrato in ciascuno dei due giorni successivi tutte le iniezioni (partendo dal giorno dopo l'iniezione).

Terapia di associazione:

Considerare la somministrazione di metilprednisolone a basso dosaggio (≤ 20 mg) o equivalente il giorno dopo l'iniezione di DARZALEX. Tuttavia, se un corticosteroide di base specifico per il regime (ad es., desametasone, prednisone) viene somministrato il giorno dopo l'iniezione di DARZALEX, ulteriori medicinali post-iniezione potrebbero non essere necessari (vedere paragrafo 5.1).

Se il paziente non presenta IRR maggiori dopo le prime tre iniezioni, i corticosteroidi post-iniezione (escluso il regime con corticosteroidi di base) possono essere interrotti.

Inoltre, per i pazienti con una storia di malattia polmonare ostruttiva cronica, deve essere considerato l'impiego di medicinali post-iniezione comprendenti broncodilatatori ad azione breve e lunga, e corticosteroidi inalatori. Dopo le prime quattro iniezioni, se il paziente non presenta IRR maggiori, questi medicinali inalatori post-iniezione 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 analisi farmacocinetiche (PK) di popolazione 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. Non è necessario l'aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica (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 nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite.

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

Peso corporeo (>120 kg)

È stato studiato un numero limitato di pazienti con peso corporeo >120 kg usando una dose fissa (1800 mg) di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea e l'efficacia in questi pazienti non è

stata stabilita. Attualmente non può essere raccomandato alcun aggiustamento della dose basato sul peso corporeo (vedere paragrafi 4.4. e 5.2).

Modo di somministrazione

La formulazione sottocutanea di DARZALEX non è destinata alla somministrazione endovenosa e deve essere somministrata esclusivamente mediante iniezione sottocutanea, utilizzando le dosi indicate. Per le precauzioni speciali prima della somministrazione vedere paragrafo 6.6.

Per evitare ostruzioni dell'ago, collegare l'ago ipodermico per iniezioni o il set per infusione sottocutanea alla siringa immediatamente prima dell'iniezione.

Iniettare 15 ml di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea nel tessuto sottocutaneo dell'addome a circa 7,5 cm a destra o a sinistra dell'ombelico, in circa 3-5 minuti. Non iniettare DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea in altre sedi, perché al momento non sono disponibili dati.

I siti di iniezione devono essere alternati nelle iniezioni successive.

DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea non deve mai essere iniettato in zone dove la pelle presenta arrossamenti, lividi, sensibilità, indurimenti o in zone dove sono presenti cicatrici.

Sospendere o rallentare la velocità di somministrazione se il paziente lamenta dolore. Se il dolore non viene alleviato rallentando l'iniezione, si può scegliere un secondo sito di iniezione sul lato opposto dell'addome per somministrare la dose rimanente.

Durante il trattamento con DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea, non somministrare altri medicinali per uso sottocutaneo nello stesso sito usato per DARZALEX.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni correlate all'infusione

DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea può provocare IRR gravi e/o serie, comprese reazioni anafilattiche. Negli studi clinici, il 9% circa (74/832) dei pazienti ha sviluppato un'IRR. La maggior parte delle IRR si è verificata dopo la prima iniezione ed è risultata di grado 1-2. Con le iniezioni successive si sono osservate IRR nell'1% dei pazienti (vedere paragrafo 4.8).

Il tempo mediano all'insorgenza di IRR dopo l'iniezione di DARZALEX è stato di 3,2 ore (intervallo di 0,15-83 ore). La maggioranza delle IRR si è verificata il giorno stesso del trattamento. Si sono osservate IRR ritardate nell'1% dei pazienti.

I segni e i sintomi di IRR possono includere sintomi respiratori, come congestione nasale, tosse, gola irritata, rinite allergica, respiro sibilante nonché ipertensione, dolore toracico, prurito, brividi, vomito, nausea e ipotensione. Si sono verificate reazioni severe, fra cui broncospasmo, ipossia, dispnea, ipertensione e tachicardia (vedere paragrafo 4.8)

I pazienti devono ricevere una premedicazione con antistaminici, antipiretici e corticosteroidi, nonché essere monitorati e informati in merito alle IRR, specialmente durante e dopo la prima e la seconda iniezione. Se si verifica una reazione anafilattica o una reazione potenzialmente letale (grado 4), deve

essere avviata immediatamente una procedura di emergenza adeguata e la terapia con DARZALEX deve essere interrotta immediatamente e definitivamente (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Per ridurre il rischio di IRR ritardate, a tutti i pazienti devono essere somministrati corticosteroidi orali dopo l'iniezione di DARZALEX (vedere paragrafo 4.2). Inoltre, per i pazienti con una storia clinica di malattia polmonare ostruttiva cronica possono essere necessari medicinali post-iniezione aggiuntivi per gestire le complicanze respiratorie. Valutare l'uso di medicinali post-iniezione (ad esempio broncodilatatori e corticosteroidi orali a breve e lunga durata d'azione) nei pazienti con malattia polmonare ostruttiva cronica (vedere paragrafo 4.2).

Neutropenia/Trombocitopenia

DARZALEX può aumentare la neutropenia e la trombocitopenia indotta dalla terapia di base (vedere paragrafo 4.8).

Durante il trattamento, l'emocromo completo deve essere monitorato periodicamente in base alle informazioni di prescrizione riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto delle terapie di base. I pazienti con neutropenia devono essere monitorati per segni di infezione. Può essere necessario un rinvio della somministrazione di DARZALEX per consentire il ripristino dell'emocromo. Nei pazienti trattati con la formulazione sottocutanea di DARZALEX con peso corporeo più basso sono stati osservati tassi maggiori di neutropenia, che tuttavia non era associata a tassi più elevati di infezioni gravi. Non si raccomanda la riduzione della dose di DARZALEX. Prendere in considerazione una terapia di supporto con trasfusioni o fattori di crescita.

Interferenza con il test dell'antiglobulina indiretto (test di Coombs indiretto)

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 al test di Coombs indiretto può persistere fino a 6 mesi dopo l'ultima somministrazione 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 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 da proteine IgG kappa.

Riattivazione del virus dell'epatite B (HBV)

La riattivazione del virus dell'epatite B, in alcuni casi fatale, è stata riportata in pazienti trattati con DARZALEX. Lo screening HBV deve essere eseguito in tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento con DARZALEX.

Per i pazienti con evidenza di positività sierologica per HBV, monitorare i segni clinici e di laboratorio della riattivazione dell'HBV durante il trattamento con DARZALEX e per almeno sei mesi dopo la fine del trattamento con DARZALEX. I pazienti devono essere gestiti secondo le attuali linee guida cliniche. E' necessario considerare di consultare un esperto di malattie epatiche se indicato dalle condizioni cliniche dei pazienti.

Nei pazienti che sviluppano una riattivazione dell'HBV durante il trattamento con DARZALEX, sospendere il trattamento con DARZALEX e stabilire un trattamento appropriato. La ripresa del trattamento con DARZALEX in pazienti la cui riattivazione dell'HBV è adeguatamente controllata deve essere discussa con medici esperti nella gestione dell'HBV.

Peso corporeo (>120 kg)

C'è una potenziale riduzione di efficacia con DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea nei pazienti con peso corporeo >120 kg (vedere paragrafi 4.2. e 5.2).

Eccipienti

Questo medicinale contiene sorbitolo (E420). I pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI), una rara malattia genetica, non devono prendere questo medicinale (vedere paragrafo 2).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza 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.

Le valutazioni clinico-farmacocinetiche delle formulazioni endovenose o sottocutanee di daratumumab in associazione con lenalidomide, pomalidomide, talidomide, bortezomib, melfalan, prednisone, carfilzomib, ciclofosfamide e desametasone non hanno indicato interazione farmacologica clinicamente rilevante tra daratumumab e questi farmaci di piccole dimensioni.

Interferenza con il 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 ditiotreitolo (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 e immunofissazione delle proteine sieriche

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 criteri dell'*International Myeloma Working Group* (IMWG). Nei pazienti che mostrino una risposta parziale molto buona persistente, in cui si sospetti l'interferenza di daratumumab, considerare l'uso di un test IFE convalidato, specifico per daratumumab per distinguere daratumumab da qualsiasi proteina M endogena residua nel siero del paziente, al fine di facilitare la determinazione di una risposta completa.

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. La decisione se interrompere l'allattamento con latte materno o la terapia con DARZALEX deve essere presa 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 frequenti di qualsiasi grado ($\geq 20\%$ dei pazienti) dovute a daratumumab (formulazione endovenosa o sottocutanea) somministrato in monoterapia o in associazione sono state IRR, stanchezza, nausea, diarrea, stitichezza, piressia, tosse, neutropenia, trombocitopenia, anemia, edema periferico, neuropatia sensoriale periferica e infezione delle vie respiratorie superiori. Reazioni avverse gravi sono state polmonite, bronchite, infezione delle vie respiratorie superiori, sepsi, edema polmonare, influenza, piressia, disidratazione, diarrea, fibrillazione atriale e sincope.

Il profilo di sicurezza della formulazione sottocutanea di DARZALEX era simile a quello della formulazione endovenosa, fatta eccezione per una percentuale inferiore di IRR. Nello studio di fase III MMY3012 la neutropenia è stata l'unica reazione avversa segnalata con una frequenza superiore a $\geq 5\%$ con la formulazione sottocutanea di DARZALEX rispetto a daratumumab per via endovenosa (grado 3 o 4; rispettivamente 13% e 8%).

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 6 riassume le reazioni avverse osservate in pazienti che hanno ricevuto la formulazione sottocutanea di DARZALEX o la formulazione endovenosa di daratumumab.

I dati riflettono l'esposizione alla formulazione sottocutanea di DARZALEX (1800 mg) in 639 pazienti con mieloma multiplo (MM). I dati includono 260 pazienti da uno studio di fase III con controllo attivo (studio MMY3012), che hanno ricevuto DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea in monoterapia e 149 pazienti da uno studio di fase III con controllo attivo (MMY3013) che hanno ricevuto DARZALEX formulazione sottocutanea in associazione con pomalidolide e desametasone (D-Pd). I dati rispecchiano inoltre tre studi clinici in aperto in due dei quali i pazienti hanno ricevuto DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea in monoterapia (N=31, MMY1004 e MMY1008) e uno, MMY2040, nel quale i pazienti hanno ricevuto DARZALEX soluzione per

iniezione sottocutanea in associazione con bortezomib, melfalan e prednisone (D-VMP, n=67), lenalidomide e desametasone (D-Rd, n=65) o bortezomib, lenalidomide e desametasone (D-VRd, n=67). I dati riflettono inoltre l'esposizione in 193 pazienti con amiloidosi AL di nuova diagnosi da uno studio di fase III con controllo attivo (studio AMY3001), in cui i pazienti avevano ricevuto DARZALEX formulazione sottocutanea in associazione con bortezomib, ciclofosfamide e desametasone (D-Vcd).

I dati di sicurezza riflettono anche l'esposizione a daratumumab per via endovenosa (16 mg/kg) in 2324 pazienti con mieloma multiplo, tra cui 1910 pazienti che hanno ricevuto daratumumab per via endovenosa in associazione con regimi di base e 414 pazienti che hanno ricevuto daratumumab per via endovenosa in monoterapia. Sono incluse anche le reazioni avverse osservate dopo l'immissione in commercio.

La frequenza è classificata come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10000$). All'interno dei gruppi di frequenze, dove rilevante, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 6: Reazioni avverse in pazienti con mieloma multiplo e amiloidosi AL trattati con daratumumab per via endovenosa o daratumumab per via sottocutanea

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza	Incidenza (%)	
			Tutti i gradi	Grado 3-4
Infezioni e infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori ^a	Molto comune	37	2
	Polmonite ^a		17	10
	Bronchite ^a		14	1
	Infezione del tratto urinario	Comune	6	1
	Influenza		4	1 [#]
	Sepsi ^a		4	3
	Infezione da citomegalovirus ^a	Non comune	<1	<1 [#]
Riattivazione del virus dell'epatite B ^a	<1		<1	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia ^a	Molto comune	39	33
	Trombocitopenia ^a		29	17
	Anemia ^a		27	12
	Linfopenia ^a		14	11
	Leucopenia ^a		11	6
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica ^b	Raro	-	-
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Perdita di appetito	Molto comune	10	1
	Iperglicemia	Comune	6	3
	Ipocalcemia		5	1
	Disidratazione		2	1 [#]
Disturbi psichiatrici	Insomnia	Molto comune	15	1 [#]
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica	Molto comune	26	3
	Cefalea		10	<1 [#]
	Capogiri	Comune	9	<1 [#]
	Parestesia		9	<1
	Sincope		3	2 [#]
Patologie cardiache	Fibrillazione atriale	Comune	3	1
Patologie vascolari	Ipertensione ^a	Comune	9	4
Patologie respiratorie,	Tosse ^a	Molto comune	21	<1 [#]
	Dispnea ^a		18	2

toraciche e mediastiniche	Edema polmonare ^a	Comune	1	<1
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune	29	4
	Stipsi		28	1
	Nausea		22	1 [#]
	Vomito		14	1 [#]
	Pancreatite ^a	Comune	1	<1
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Molto comune	10	1 [#]
	Prurito	Comune	6	<1 [#]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mal di schiena	Molto comune	16	2
	Spasmi muscolari		11	<1 [#]
	Artralgia		10	<1 [#]
	Dolore toracico muscoloscheletrico	Comune	6	<1 [#]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Molto comune	23	4
	Edema periferico ^a		22	1
	Piressia		21	1
	Astenia		18	2
	Brividi	Comune	8	<1 [#]
	Reazioni al sito di iniezione ^{d,e}		8	0
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Reazioni correlate all'infusione ^c			
	Daratumumab per via endovenosa ^f	Molto comune	39	5
	Daratumumab per via sottocutanea ^e	Comune	9	1 [#]

[#] Nessuna di grado 4

^a Indica raggruppamento di termini.

^b In base alle reazioni avverse dopo l'immissione in commercio.

^c Per reazioni correlate all'infusione si intendono anche i termini che, a giudizio degli sperimentatori, sono correlati all'infusione/iniezione di daratumumab.

^d Per reazioni al sito di iniezione si intendono anche i termini che, a giudizio degli sperimentatori, sono correlati all'iniezione di daratumumab.

^e Frequenza basata solo sugli studi su daratumumab per via sottocutanea (N=832).

^f Frequenza basata solo sugli studi su daratumumab per via endovenosa (N=2324).

Nota: in base a 3156 pazienti con mieloma multiplo e amiloidosi AL trattati con daratumumab per via endovenosa o daratumumab per via sottocutanea.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni correlate all'infusione (IRR)

Negli studi clinici (trattamenti in monoterapia e in associazione, N=832) con la formulazione sottocutanea di DARZALEX, l'incidenza di IRR di qualsiasi grado è stata del 8,2% con la prima iniezione di DARZALEX (1800 mg, Settimana 1), dello 0,4% con l'iniezione della Settimana 2 e dello 1,1% con le iniezioni successive. Sono state osservate IRR di grado 3 nello 0,8% dei pazienti. Nessun paziente ha sviluppato IRR di grado 4.

I segni e i sintomi di IRR possono includere sintomi respiratori, come congestione nasale, tosse, gola irritata, rinite allergica, respiro sibilante nonché piressia, dolore toracico, prurito, brividi, vomito, nausea e ipotensione. Si sono verificate reazioni gravi, compresi broncospasmo, ipossia, dispnea, ipertensione e tachicardia (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni al sito di iniezione (ISR)

Negli studi clinici (N=832) con la formulazione sottocutanea di DARZALEX, l'incidenza di reazioni al sito di iniezione di qualsiasi grado è risultata pari al 7,7%. Non sono state osservate ISR di grado 3 o 4. L'ISR più comune (>1%) al sito di iniezione è stato l'eritema.

Infezioni

Nei pazienti con mieloma multiplo trattati con daratumumab in monoterapia, l'incidenza complessiva di infezioni è risultata simile tra il gruppo trattato con la formulazione sottocutanea di DARZALEX (52,9%) e il gruppo trattato con daratumumab per via endovenosa (50,0%). Anche le infezioni di grado 3 o 4 si sono verificate con frequenza simile con la formulazione sottocutanea di DARZALEX (11,7%) e daratumumab per via endovenosa (14,3%). La maggioranza delle infezioni è risultata gestibile e raramente ha portato all'interruzione del trattamento. La polmonite è stata l'infezione di grado 3 o 4 riportata più comunemente negli studi. Negli studi con controlli attivi le interruzioni del trattamento dovute a infezioni si sono verificate nell'1-4% dei pazienti. Le infezioni fatali sono state principalmente dovute a polmonite e sepsi.

Nei pazienti con mieloma multiplo che hanno ricevuto daratumumab in terapia di combinazione sono state riportate le seguenti:

Infezioni di grado 3 o 4:

Studi in pazienti recidivati/refrattari: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%; Rd: 23%; DPd: 28%.

Studi in pazienti con nuova diagnosi: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.

Infezioni (fatali) di Grado 5:

Studi in pazienti recidivati/refrattari: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%

Studi in pazienti con nuova diagnosi: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; D-VTd: 0%, VTd: 0%.

Nei pazienti con mieloma multiplo che hanno ricevuto la terapia di associazione con DARZALEX formulazione sottocutanea, sono state riportate le seguenti infezioni:

Infezioni di grado 3 o 4: DPd: 28%, Pd: 23%

Infezioni (fatali) di grado 5: DPd: 5%, Pd: 3%

Legenda: D = daratumumab; Vd = bortezomib-desametasone; Rd = lenalidomide-desametasone; Pd = pomalidomide-desametasone; VMP = bortezomib-melfalan-prednisone; VTd = bortezomib-talidomide-desametasone

Nei pazienti con amiloidosi AL che hanno ricevuto la terapia di associazione con DARZALEX formulazione sottocutanea, sono state riportate le seguenti infezioni:

Infezioni di grado 3 o 4: D-VCd: 17%, VCd: 10%

Infezioni di grado 5: D-VCd: 1%, VCd: 1%

Legenda: D = daratumumab; VCd = bortezomib-ciclofosfamide-desametasone

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.

Patologie cardiache e cardiomiopatia correlata ad amiloidosi AL

La maggior parte dei pazienti nello studio AMY3001 presentava cardiomiopatia correlata ad amiloidosi AL al basale (D-VCd 72% vs. VCd 71%). Patologie cardiache di grado 3 o 4 si sono verificate nell'11% dei pazienti trattati con D-VCd rispetto al 10% dei pazienti trattati con VCd, mentre patologie cardiache gravi si sono verificate nel 16% vs. 13% dei pazienti trattati rispettivamente con D-VCd e VCd. Le patologie cardiache gravi riscontrate in $\geq 2\%$ dei pazienti hanno incluso insufficienza cardiaca (D-VCd 6,2% vs. VCd 4,3%), arresto cardiaco (D-VCd 3,6% vs. VCd 1,6%) e fibrillazione atriale (D-VCd 2,1% vs. VCd 1,1%). Tutti i pazienti trattati con D-VCd che hanno sofferto di patologie cardiache gravi o fatali soffrivano di cardiomiopatia correlata ad amiloidosi AL al basale. Nel confrontare la frequenza delle patologie cardiache tra i due gruppi di trattamento, va considerata la durata mediana del trattamento più lunga nel braccio D-VCd rispetto al braccio VCd (rispettivamente 9,6 mesi vs. 5,3 mesi). Complessivamente i tassi di incidenza aggiustati secondo l'esposizione (numero di pazienti con evento per 100 pazienti/mesi a rischio) delle patologie cardiache di grado 3 o 4 (1,2 vs. 2,3), dell'insufficienza cardiaca (0,5 vs. 0,6), dell'arresto cardiaco

(0,1 vs. 0,0) e della fibrillazione atriale (0,2 vs. 0,1) erano paragonabili nel braccio D-VCd vs. braccio VCd rispettivamente.

Con un follow-up mediano di 11,4 mesi i decessi complessivi (D-VCd 14% vs. VCd 15%) nello studio AMY3001 sono stati principalmente dovuti alla cardiomiopatia correlata ad amiloidosi AL in entrambi i bracci di trattamento.

Altre popolazioni speciali

Nello studio di Fase III MMY3007, che confrontava il trattamento con D-VMP al trattamento con VMP in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non idonei al trapianto autologo di cellule staminali, l'analisi di sicurezza nei sottogruppi di pazienti con un performance status ECOG di 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), era consistente con la popolazione totale (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti Anziani

Dei 3549 pazienti sottoposti a terapia con DARZALEX (n=832 con la formulazione sottocutanea; n=2717 con la formulazione endovenosa) alla dose raccomandata, il 38% aveva un'età compresa tra i 65 e meno di 75 anni, e il 16% aveva un'età superiore ai 75 anni. Nel complesso, non sono state osservate differenze di efficacia in base all'età. L'incidenza di reazioni avverse severe è stata maggiore nei pazienti più anziani rispetto ai pazienti più giovani. Tra i pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario (n=1976), le reazioni avverse severe più comuni che si sono verificate più frequentemente negli anziani (età ≥ 65 anni) sono state polmonite e sepsi. Tra i pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non eleggibile al trapianto autologo di cellule staminali (n=777), la reazione avversa grave più comune che si è verificata più frequentemente negli anziani (età ≥ 75 anni) è stata la polmonite. Tra i pazienti con amiloidosi AL di nuova diagnosi (n=193) la reazione avversa grave verificatasi con maggiore frequenza nei pazienti anziani (età ≥ 65 anni) è stata la polmonite.

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 registrati casi di sovradosaggio negli studi clinici.

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

DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea contiene ialurodinasi umana ricombinante (rHuPH20). L'rHuPH20 agisce a livello locale e in modo transitorio degradando l'acido ialuronico ((HA), un glicoamminoglicano naturale presente in tutto l'organismo) nella matrice extracellulare dello spazio sottocutaneo clivando il legame tra i due zuccheri (N-acetilglucosammina e acido glucuronico) che compongono l'HA. Nella cute l'rHuPH20 ha un'emivita inferiore a 30 minuti. I livelli di acido ialuronico nel tessuto sottocutaneo ritornano nella norma entro 24-48 ore grazie alla rapida biosintesi dell'acido ialuronico.

Meccanismo d'azione

Daratumumab è un anticorpo monoclonale (mAb) IgG1 κ umano che si lega alla proteina CD38 espressa sulla superficie delle cellule in una serie di neoplasie ematologiche, incluse le plasmacellule clonali nel mieloma multiplo e nell'amiloidosi AL, nonché 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 soppressorie di derivazione mieloide (CD38+MDSCs), cellule T regolatorie (CD38+T_{regs}) e cellule B (CD38+B_{regs}) sono ridotte dalla lisi cellulare mediata da daratumumab. 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 risultava aumentata con il trattamento con daratumumab, indicando effetti immunomodulatori che possono contribuire alla risposta clinica.

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 non hanno mostrato un'associazione alla risposta clinica.

Immunogenicità

Nei pazienti affetti da mieloma multiplo e amiloilosi AL trattati con daratumumab per via sottocutanea negli studi clinici in monoterapia e terapia di associazione, meno dell'1% dei pazienti ha sviluppato anticorpi anti-daratumumab emergenti a seguito del trattamento.

Nei pazienti affetti da mieloma multiplo e amiloidosi AL l'incidenza di anticorpi anti-rHuPH20 non neutralizzanti emergenti a seguito del trattamento è stata del 7,3% (55/750) nei pazienti che avevano ricevuto la formulazione sottocutanea di DARZALEX in monoterapia o in terapia di associazione. Gli anticorpi anti-rHuPH20 non sembravano influire sull'esposizione a daratumumab. La rilevanza clinica dello sviluppo di anticorpi anti-daratumumab o anti-rHuPH20 dopo il trattamento con la formulazione sottocutanea di DARZALEX è sconosciuta.

Esperienza clinica di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea (formulazione sottocutanea)

Monoterapia - mieloma multiplo recidivato/refrattario

MMY3012, uno studio di non inferiorità, di fase III, randomizzato, in aperto, ha confrontato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea (1800 mg) rispetto a daratumumab per via endovenosa (16 mg/kg) in pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario che avevano ricevuto almeno 3 linee precedenti di terapia, fra cui un inibitore del proteasoma e un agente immunomodulatore, o che erano doppiamente refrattari a un inibitore del proteasoma (PI) e a un agente immunomodulatore (IMiD). Il trattamento è continuato fino a tossicità inaccettabile o progressione della malattia.

In totale sono stati randomizzati 522 pazienti: 263 per il braccio con la formulazione sottocutanea di DARZALEX e 259 per il braccio con daratumumab per via endovenosa. Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale erano simili tra i due gruppi di trattamento. L'età mediana dei pazienti era di 67 anni (intervallo: 33-92 anni), il 55% era di sesso maschile e il 78% era caucasico. Il peso mediano dei pazienti era di 73 kg (intervallo: 29-138 kg). I pazienti avevano ricevuto una mediana di 4 precedenti linee di terapia. In totale, il 51% dei pazienti era stato sottoposto precedentemente a un trapianto autologo di cellule staminali (ASCT), il 100% dei pazienti era stato trattato in precedenza sia con uno o più PI sia con uno o più IMiD e la maggioranza dei pazienti era refrattaria a una precedente terapia sistemica, compresi sia il PI che l'IMiD (49%).

Lo studio ha raggiunto gli endpoint co-primari del tasso di risposta complessiva (ORR) in base ai criteri di risposta IMWG (Tabella 7) e C_{trough} massima prima della dose il Giorno 1 del Ciclo 3 (vedere paragrafo 5.2).

Tabella 7: Principali risultati dello studio MMY3012

	Daratumumab per via sottocutanea (N=263)	Daratumumab per via endovenosa (N=259)
Endpoint primario		
Risposta complessiva (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) ^a	108 (41,1%)	96 (37,1%)
IC 95% (%)	(35,1%; 47,3%)	(31,2%; 43,3%)
Rapporto dei tassi di risposta (IC 95%) ^b		1,11 (0,89; 1,37)
CR o migliore, n (%)	5 (1,9%)	7 (2,7%)
Risposta parziale molto buona (VGPR)	45 (17,1%)	37 (14,3%)
Risposta parziale (PR)	58 (22,1%)	52 (20,1%)
Endpoint secondario		
Tasso di reazioni correlate all'infusione, n (%) ^c	33 (12,7%)	89 (34,5%)
Sopravvivenza libera da progressione, mesi		
Mediana (IC al 95%)	5,59 (4,67; 7,56)	6,08 (4,67; 8,31)
Hazard ratio (IC al 95%)		0,99 (0,78; 1,26)

^a Basato sulla popolazione intent-to-treat.

^b p-value <0,0001 in base al test di Farrington-Manning per l'ipotesi di non inferiorità.

^c Basato sulla popolazione di sicurezza. P-value <0,0001 in base al test del chi quadrato di Cochran-Mantel-Haenszel.

I risultati di sicurezza e tollerabilità, inclusi i pazienti di peso più basso, sono risultati compatibili con il profilo di sicurezza noto della formulazione sottocutanea di DARZALEX e daratumumab per via endovenosa.

I risultati dello strumento CTSQ modificato, un questionario degli esiti riferiti dal paziente che valuta la soddisfazione del paziente per la propria terapia, ha indicato che i pazienti trattati con la formulazione sottocutanea di DARZALEX evidenziano una maggiore soddisfazione per la propria terapia rispetto ai pazienti trattati con daratumumab per via endovenosa. Tuttavia, gli studi in aperto sono soggetti a distorsione.

Terapie di associazione nel mieloma multiplo

MMY2040 era una sperimentazione in aperto che ha valutato l'efficacia e la sicurezza della formulazione sottocutanea di DARZALEX 1800 mg:

- in associazione con bortezomib, melfalan e prednisone (D-VMP) in pazienti con mieloma multiplo (MM) di nuova diagnosi non candidabili al trapianto. Bortezomib è stato somministrato mediante iniezione sottocutanea a una dose di 1,3 mg/m² di superficie corporea due volte a settimana nelle Settimane 1, 2, 4 e 5 per il primo ciclo di 6 settimane (Ciclo 1; 8 dosi), seguito da somministrazioni una volta a settimana nelle Settimane 1, 2, 4 e 5 per altri otto cicli di 6 settimane (Cicli 2-9; 4 dosi per ciclo). Melfalan 9 mg/m² e prednisone 60 mg/m² sono stati somministrati per via orale nei Giorni da 1 a 4 dei 9 nove cicli di 6 settimane (Cicli 1-9). Il trattamento con la formulazione sottocutanea di DARZALEX è stato continuato fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

- in associazione con lenalidomide e desametasone (D-Rd) in pazienti con MM recidivante o refrattario. Lenalidomide (25 mg una volta al giorno per via orale i giorni 1-21 di cicli ripetuti di 28 giorni [4 settimane]) è stata somministrata con desametasone a basso dosaggio 40 mg/settimana (o una dose ridotta di 20 mg/settimana per i pazienti di >75 anni o con IMC <18,5). Il trattamento con la formulazione sottocutanea di DARZALEX è stato continuato fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.
- in associazione con bortezomib, lenalidomide e desametasone (D-VRd) in pazienti con MM di nuova diagnosi idonei al trapianto. Bortezomib è stato somministrato mediante iniezione sottocutanea a una dose di 1,3 mg/m² di superficie corporea due volte a settimana nelle Settimane 1 e 2. Lenalidomide è stata somministrata per via orale a una dose di 25 mg una volta al giorno i Giorni 1-14; desametasone a basso dosaggio è stato somministrato a una dose di 40 mg/settimana in cicli di 3 settimane. Il trattamento aveva una durata totale di 4 cicli.

In totale sono stati arruolati 199 pazienti (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67). I risultati di efficacia sono stati determinati mediante un algoritmo computerizzato utilizzando i criteri IMWG. Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario di ORR per D-VMP e D-Rd e l'endpoint primario di VGPR o migliore per D-VRd (vedere la Tabella 8).

Tabella 8: Risultati di efficacia dello studio MMY2040

	D-VMP (n=67)	D-Rd (n=65)	D-VRd (n=67)
Risposta complessiva (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) ^a	60 (89,6%)	61 (93,8%)	65 (97,0%)
IC al 90% (%)	(81,3%, 95,0%)	(86,5%, 97,9%)	(90,9%, 99,5%)
Risposta completa stringente (sCR)	13 (19,4%)	12 (18,5%)	6 (9,0%)
Risposta completa (CR)	19 (28,4%)	13 (20,0%)	5 (7,5%)
Risposta parziale molto buona (VGPR)	20 (29,9%)	26 (40,0%)	37 (55,2%)
Risposta parziale (PR)	8 (11,9%)	10 (15,4%)	17 (25,4%)
VGPR o migliore (sCR + CR + VGPR)	52 (77,6%)	51 (78,5%)	48 (71,6%)
IC al 90% (%)	(67,6%, 85,7%)	(68,4%, 86,5%)	(61,2%, 80,6%)

D-VMP = daratumumab-bortezomib-melfalan-prednisone; D-Rd = daratumumab-lenalidomide-desametasone; D-VRd = daratumumab-bortezomib-lenalidomide-desametasone; daratumumab = formulazione sottocutanea di DARZALEX; IC=intervallo di confidenza.

^a In base ai soggetti trattati

Trattamento in associazione con pomalidomide e desametasone (Pd):

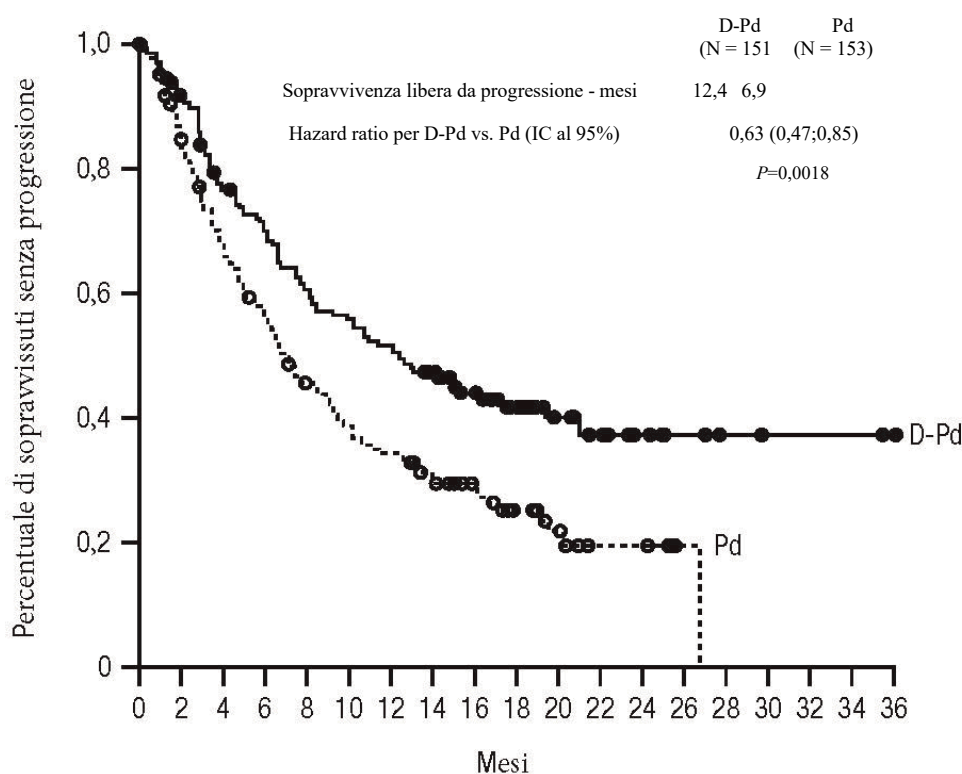
Lo studio MMY3013 era uno studio di fase III randomizzato, con controllo attivo, in aperto, volto a confrontare il trattamento con DARZALEX formulazione sottocutanea (1800 mg) in associazione con pomalidomide e desametasone a basso dosaggio (D-Pd) con il trattamento con pomalidomide e desametasone a basso dosaggio (D-Pd) nei pazienti con mieloma multiplo che avevano ricevuto almeno una precedente linea di terapia con lenalidomide e un inibitore del proteasoma (PI). Pomalidomide (4 mg una volta al giorno per via orale nei Giorni 1-21 di cicli ripetuti di 28 giorni [4 settimane]) era somministrato con desametasone 40 mg/settimana a basso dosaggio per via orale o endovenosa (o a dosaggio ridotto di 20 mg/settimana nei pazienti di età >75 anni). Nei giorni di somministrazione di DARZALEX formulazione sottocutanea, venivano somministrati 20 mg di desametasone come farmaco pre-somministrazione e la parte rimanente era somministrata il giorno successivo alla somministrazione. Ai pazienti con dosaggio di desametasone ridotto, l'intera dose di 20 mg era somministrata come farmaco pre-somministrazione di DARZALEX formulazione sottocutanea. Gli aggiustamenti della dose di pomalidomide e desametasone sono stati apportati secondo le informazioni riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto. In entrambi i bracci il trattamento è stato proseguito fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Sono stati randomizzati in totale 304 pazienti: 151 al braccio D-Pd e 153 al braccio Pd. I pazienti con evidenza documentata di progressione della malattia durante o dopo l'ultimo regime terapeutico sono stati inclusi nello studio. I pazienti con eruzione cutanea di grado ≥3 durante la precedente terapia sono

stati esclusi come da riassunto delle caratteristiche del prodotto di pomalidomide. I dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale erano simili tra i due gruppi di trattamento. L'età mediana dei pazienti era di 67 anni (intervallo da 35 a 90 anni), il 18% aveva ≥ 75 anni, il 53% era di sesso maschile e l'89% era di origine caucasica. I pazienti avevano ricevuto un numero mediano di 2 linee di terapia precedenti. Tutti i pazienti avevano ricevuto un trattamento precedente a base di un inibitore del proteasoma (PI) e lenalidomide e il 56% dei pazienti aveva ricevuto un precedente trapianto di cellule staminali (ASCT). Il novantasei per cento (96%) dei pazienti avevano ricevuto un trattamento precedente a base di bortezomib. La maggior parte dei pazienti era refrattaria a lenalidomide (80%), a un PI (48%) o a un immunomodulatore e a un PI (42%). L'undici per cento dei pazienti aveva ricevuto una precedente linea di terapia; tutti erano refrattari a lenalidomide e il 32,4% era refrattario a lenalidomide e a un PI. L'efficacia è stata valutata mediante la sopravvivenza libera da progressione (PFS) sulla base dei criteri dell'International Myeloma Working Group (IMWG).

Con un follow-up mediano di 16,9 mesi, l'analisi primaria della PFS nello studio MMY3013 ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo nel braccio D-Pd rispetto al braccio Pd; la PFS mediana era 12,4 mesi nel braccio D-Pd e 6,9 mesi nel braccio Pd (HR [IC al 95%]: 0,63 [0,47; 0,85]; p-value = 0,0018), a rappresentare una riduzione del 37% del rischio di progressione della malattia o decesso per i pazienti trattati con D-Pd rispetto a Pd. L'OS mediana non è stata raggiunta per nessun gruppo di trattamento.

Figura 1 Curva di Kaplan-Meier della PFS nello studio MMY3013



N. a rischio

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

I risultati di efficacia aggiuntivi dallo studio MMY3013 sono presentati nella Tabella 9 di seguito.

Tabella 9: Risultati di efficacia dello studio MMY3013^a

	D-Pd (n=151)	Pd (n=153)
Risposta complessiva (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)^a	104 (68,9%)	71 (46,4%)
P-value ^b	< 0,0001	
Risposta completa stringente (sCR)	14 (9,3%)	2 (1,3%)
Risposta completa (CR)	23 (15,2%)	4 (2,6%)
Risposta parziale molto buona (VGPR)	40 (26,5%)	24 (15,7%)
Risposta parziale (PR)	27 (17,9%)	41 (26,8%)
Tasso di negatività per MRD^c n (%)	13 (8,7%)	3 (2,0%)
IC al 95% (%)	(4,7%; 14,3%)	(0,4%; 5,6%)
P-value ^d	0,0102	

D-Pd = daratumumab-pomalidomide-desametasone; Pd = pomalidomide-desametasone; MRD = malattia minima residua; IC = intervallo di confidenza

^a Basato sulla popolazione intent-to-treat.

^b P-value in base al test del chi quadrato di Cochran Mantel-Haenszel corretto per i fattori di stratificazione.

^c Il tasso di negatività per MRD si basa sulla popolazione intent-to-treat e una soglia di 10-5.

^d P-value dal test esatto di Fisher.

Nei soggetti che hanno risposto al trattamento, il tempo mediano alla risposta era di 1 mese (intervallo: da 0,9 a 9,1 mesi) nel gruppo D-Pd e di 1,9 mesi (intervallo: da 0,9 a 17,3 mesi) nel gruppo Pd. La durata mediana della risposta non era stata raggiunta nel gruppo D-Pd (intervallo: da 1 a 34,9+ mesi) ed era di 15,9 mesi (intervallo: da 1+ a 24,8 mesi) nel gruppo Pd.

Trattamento in associazione con bortezomib, ciclofosfamide e desametasone nei pazienti con amiloidosi AL

Lo studio di fase III AMY3001, randomizzato con controllo attivo, in aperto, ha confrontato il trattamento con DARZALEX formulazione sottocutanea (1800 mg) in associazione con bortezomib, ciclofosfamide e desametasone (D-VCd) con trattamento con solo bortezomib, ciclofosfamide e desametasone (VCd) in pazienti con amiloidosi AL sistemica di nuova diagnosi. La randomizzazione era stratificata tramite il sistema di stadiazione cardiaca per l'amiloidosi AL, i paesi che normalmente offrono trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) per i pazienti con amiloidosi AL e funzionalità renale.

Tutti i pazienti arruolati nello studio AMY3001 avevano amiloidosi AL di nuova diagnosi con almeno un organo coinvolto, malattia ematologica misurabile, stadiazione cardiaca I-IIIa (sulla base della modifica europea della stadiazione cardiaca della Mayo del 2004) e classificazione NYHA da I a IIIa. I pazienti con classificazione NYHA IIIB e IV sono stati esclusi.

Bortezomib (SC; 1,3 mg/m² di superficie corporea), ciclofosfamide (orale o EV; 300 mg/m² di superficie corporea; dose max 500 mg), e desametasone (orale o EV; 40 mg o una dose ridotta di 20 mg per pazienti di età >70 anni o indice di massa corporea [IMC] <18,5 o affetti da iperolemia, diabete mellito scarsamente controllato o pregressa intolleranza a terapia steroidea) sono stati somministrati settimanalmente nei Giorni 1, 8, 15 e 22 di cicli ripetuti da 28 giorni [4 settimane]. Nei giorni di somministrazione di DARZALEX, 20 mg della dose di desametasone erano somministrati come farmaco pre-iniezione e la parte restante era somministrata il giorno successivo alla somministrazione di DARZALEX. Bortezomib, ciclofosfamide e desametasone erano somministrati per sei cicli da 28 giorni [4 settimane] in entrambi i bracci di trattamento, mentre il trattamento con DARZALEX veniva continuato fino a progressione della malattia, inizio della terapia successiva o per un massimo di 24 cicli (~2 anni) dalla prima dose del trattamento in studio. Gli aggiustamenti della dose di bortezomib, ciclofosfamide e desametasone sono stati apportati secondo le informazioni riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Sono stati randomizzati in totale 388 pazienti: 195 al braccio D-VCd e 193 al braccio VCd. I dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale erano simili tra i due gruppi di trattamento. La maggior parte (79%) dei pazienti aveva malattia da catene leggere libere lambda. L'età mediana dei pazienti era 64 anni (intervallo: da 34 a 87); il 47% aveva un'età ≥ 65 anni; il 58% erano soggetti di

sesso maschile; il 76% era caucasico, il 17% asiatico e il 3% afro-americano; il 23% aveva stadio cClinico cCardiaco per l'amiloidosi AL pari a I, il 40% stadio II, il 35% stadio IIIA e il 2% stadio IIIB. Tutti i pazienti avevano uno o più organi coinvolti e il numero mediano di organi coinvolti era 2 (intervallo: 1-6) e il 66% dei pazienti aveva 2 o più organi coinvolti. Il coinvolgimento degli organi vitali era: 71% cardiaco, 59% renale e 8% epatico. I pazienti con neuropatia sensoriale periferica di Grado 2 o dolorosa di Grado 1 sono stati esclusi. L'endpoint primario di efficacia era il tasso di risposta ematologica completa (HemCR) come stabilito dalla valutazione del Comitato di revisione indipendente sulla base dei criteri di consenso internazionale. Lo studio AMY3001 ha dimostrato un miglioramento in HemCR nel braccio D-VCd rispetto al braccio VCd. I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 10.

Tabella 10: Risultati di efficacia nello studio AMY3001^a

	D-VCd (n=195)	VCd (n=193)	P-value
Risposta ematologica completa (HemCR), n (%)	104 (53,3%)	35 (18,1%)	<0,0001 ^b
Risposta parziale molto buona (VGPR), n (%)	49 (25,1%)	60 (31,1%)	
Risposta parziale (PR), n (%)	26 (13,3%)	53 (27,5%)	
VGPR ematologica o migliore (HemCR + VGPR), n (%)	153 (78,5%)	95 (49,2%)	<0,0001 ^b
Sopravvivenza libera da progressione del peggioramento degli organi principali, rapporto di rischio con IC ^c al 95%	0,58 (0,36; 0,93)		0,0211 ^d

D-VCd = daratumumab-bortezomib-ciclofosfamide-desametasone; VCd = bortezomib-ciclofosfamide-desametasone

^a Basato sulla popolazione intent-to-treat.

^b P-value in base al test del chi quadrato di Cochran Mantel-Haenszel.

^c MOD-PFS definita come progressione ematologica, peggioramento degli organi principali (cardiaco o renale) o decesso.

^d P-value nominale dal test dei ranghi logaritmici con probabilità inversa di censura ponderata

Nei soggetti che avevano risposto al trattamento, il tempo mediano alla HemCR era di 60 giorni (intervallo: da 8 a 299 giorni) nel gruppo D-VCd e di 85 giorni (intervallo da 14 a 340 giorni) nel gruppo VCd. Il tempo mediano a VGPR o superiore era di 17 giorni (intervallo: da 5 a 336 giorni) nel gruppo D-VCd e di 25 giorni (intervallo da 8 a 171 giorni) nel gruppo VCd. La durata mediana della HemCR non è stata raggiunta in nessun braccio.

Il follow-up mediano per lo studio è 11,4 mesi. La mediana della sopravvivenza libera da progressione del peggioramento degli organi principali (MOD-PFS) non è stata raggiunta per i pazienti di nessun braccio.

I dati di sopravvivenza complessiva (OS) non erano pronti. Sono stati osservati 56 decessi totali [n=27 (13,8%) gruppo D-VCd vs. n=29 (15%) gruppo VCd].

Esperienza clinica con daratumumab concentrato per soluzione per infusione (formulazione endovenosa)

Mieloma multiplo di nuova diagnosi

Trattamento in associazione con lenalidomide e desametasone in pazienti non idonei al trapianto autologo di cellule staminali:

Lo studio MMY3008, di fase III, in aperto, randomizzato, con braccio di controllo attivo, ha messo a confronto il trattamento a base di daratumumab per via endovenosa 16 mg/kg in associazione con lenalidomide e desametasone a basso dosaggio (DRd) con il trattamento a base di lenalidomide e desametasone a basso dosaggio (Rd) in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi.

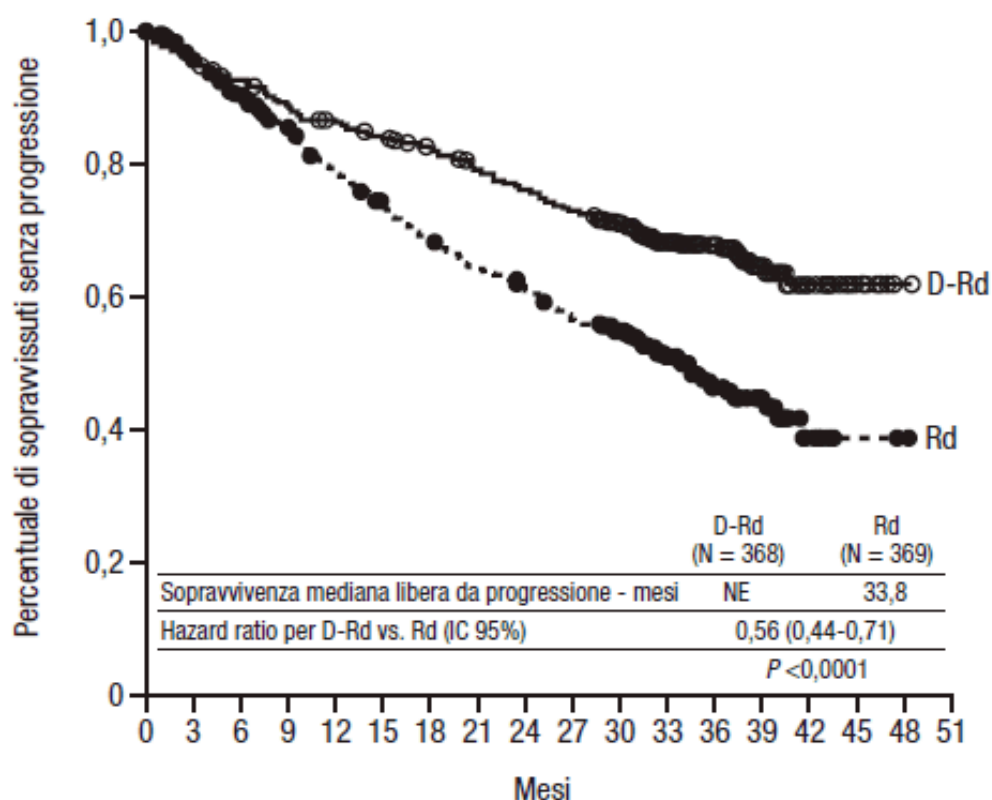
Lenalidomide (25 mg una volta al giorno per via orale nei Giorni 1-21 di cicli ripetuti di 28 giorni [4 settimane]) è stata somministrata insieme a basse dosi di desametasone per via orale o endovenosa pari a 40 mg/settimana (o una dose ridotta di 20 mg/settimana per pazienti di età > 75 anni o con indice di massa corporea [IMC] <18,5). Nei giorni di infusione di daratumumab per via endovenosa, la dose di desametasone è stata somministrata come premedicazione all'infusione. Gli aggiustamenti della dose di lenalidomide e desametasone sono stati apportati secondo il riassunto delle caratteristiche

del prodotto. Il trattamento è stato continuato in entrambi i bracci fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

Sono stati randomizzati in totale 737 pazienti: 368 al braccio DRd e 369 al braccio Rd. I dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale erano simili tra i due gruppi di trattamento. L'età mediana era di 73 (range: 45-90) anni, con il 44% dei pazienti di età ≥ 75 anni. La maggior parte era bianca (92%), di sesso maschile (52%), il 34% presentava un performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) pari a 0, il 49,5% presentava un performance status ECOG pari a 1 e il 17% presentava un performance status ECOG ≥ 2 . Il 27% presentava malattia allo Stadio I secondo l'International Staging System (ISS), il 43% presentava malattia allo Stadio ISS II e il 29% presentava malattia allo Stadio ISS III. L'efficacia è stata valutata come sopravvivenza libera da progressione (PFS) secondo i criteri dell'International Myeloma Working Group (IMWG).

Lo studio MMY3008 ha dimostrato un miglioramento nella sopravvivenza libera da progressione (PFS) nel braccio DRd rispetto al braccio Rd; la PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio DRd ed era pari a 31,9 mesi nel braccio Rd (Hazard Ratio [HR] = 0,56; IC al 95%: 0,43; 0,73; $p < 0,0001$), che corrisponde a una riduzione del 44% nel rischio di progressione della malattia o decesso nei pazienti trattati con DRd. I risultati di un'analisi della PFS aggiornata condotta circa 9 mesi dopo il cut-off clinico originario hanno continuato a mostrare un miglioramento nella PFS per i pazienti nel braccio DRd rispetto al braccio Rd. La PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio DRd ed era pari a 33,8 mesi nel braccio Rd (HR = 0,56; IC al 95%: 0,44; 0,71; $p < 0,0001$).

Figura 2: Curva di Kaplan-Meier della PFS nello studio MMY3008



N. a rischio

Rd	369	333	307	280	254	236	219	204	194	177	161	113	64	33	10	2	1	0
D-Rd	368	347	335	320	309	300	290	276	266	256	233	174	131	70	24	7	1	0

Ulteriori risultati di efficacia ottenuti nello studio MMY3008 sono presentati nella Tabella 11 sottostante.

Tabella 11: Ulteriori risultati di efficacia dello studio MMY3008^a

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Risposta complessiva (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) ^a	342 (92,9%)	300 (81,3%)
p-value ^b	<0,0001	
Risposta completa stringente (sCR)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Risposta completa (CR)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Risposta parziale molto buona (VGPR)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Risposta parziale (PR)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
CR o migliore (sCR + CR)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
p-value ^b	<0,0001	
VGPR o migliore (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
p-value ^b	<0,0001	
Tasso di negatività per MRD ^{a,c} n(%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
IC al 95% (%)	(19,9%; 28,9%)	(4,9%; 10,5%)
Odds ratio con IC al 95% ^d	4,04 (2,55; 6,39)	
p-value ^e	<0,0001	

DRd = daratumumab-lenalidomide-desametasone; Rd = lenalidomide-desametasone; MRD = malattia minima residua; IC = intervallo di confidenza.

^a Basato sulla popolazione intent-to-treat

^b p-value in base al test del chi quadrato di Cochran Mantel-Haenszel.

^c Basato su una soglia di 10⁻⁵

^d È stata utilizzata una stima di Mantel-Haenszel dell'odds ratio per le tabelle stratificate. Un odds ratio >1 indica un vantaggio per DRd.

^e p-value in base al test esatto di Fisher.

Nei pazienti responsivi al trattamento, il tempo mediano alla risposta era di 1,05 mesi (range: 0,2-12,1 mesi) nel gruppo DRd e 1,05 mesi (range: 0,3-15,3 mesi) nel gruppo Rd. La durata mediana della risposta non era stata raggiunta nel gruppo DRd ed era pari a 34,7 mesi (IC al 95%: 30,8; non stimabile) nel gruppo Rd.

Trattamento in associazione con bortezomib, melfalan e prednisone (VMP) in pazienti non idonei al trapianto autologo di cellule staminali:

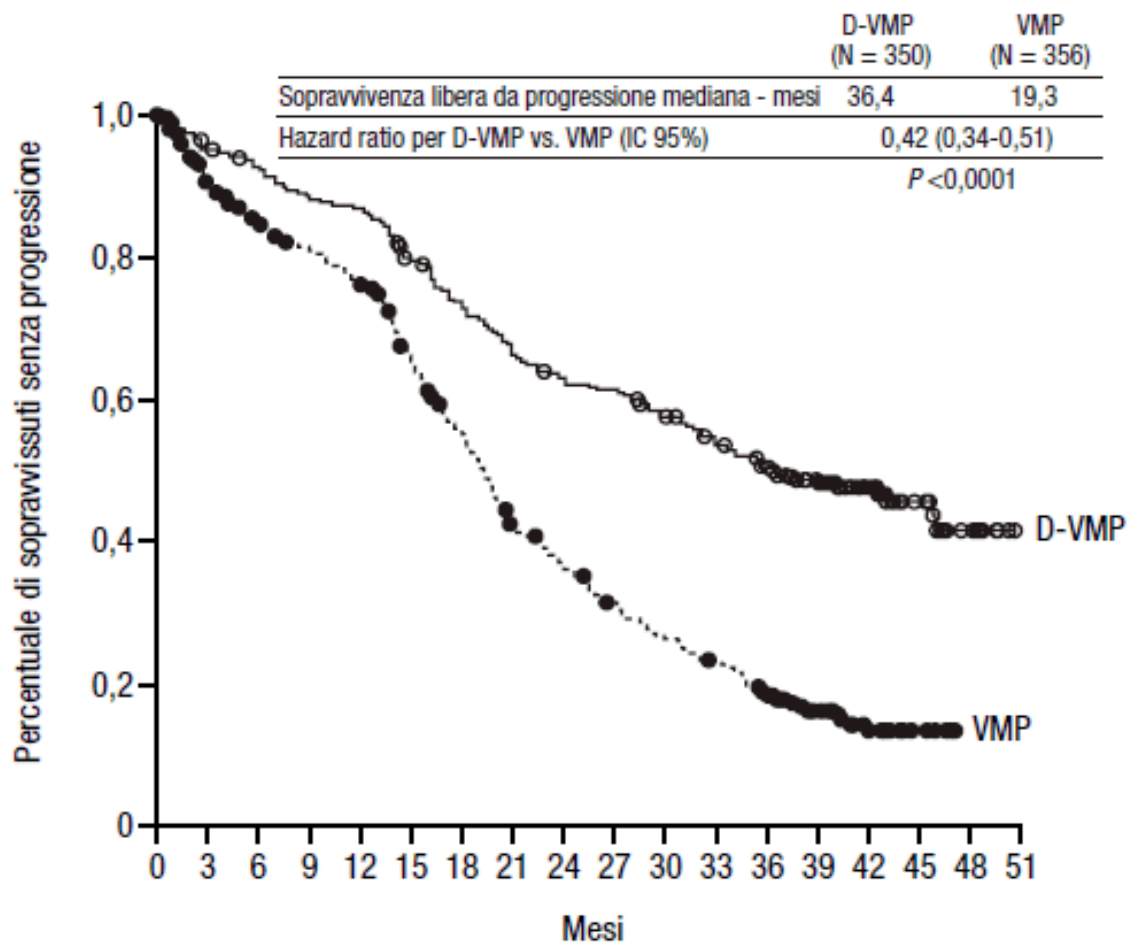
Lo studio MMY3007, di fase III, in aperto, randomizzato, con braccio di controllo attivo, ha messo a confronto il trattamento a base di daratumumab per via endovenosa 16 mg/kg in associazione con bortezomib, melfalan e prednisone (D-VMP) con il trattamento VMP in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi. Bortezomib è stato somministrato mediante iniezione sottocutanea a una dose di 1,3 mg/m² di superficie corporea due volte a settimana nelle settimane 1, 2, 4 e 5 per il primo ciclo di 6 settimane (Ciclo 1; 8 dosi), seguito da somministrazioni una volta a settimana nelle settimane 1, 2, 4 e 5 per altri otto cicli di 6 settimane (Cicli 2-9; 4 dosi per ciclo). Melfalan 9 mg/m² e prednisone 60 mg/m² sono stati somministrati per via orale nei giorni da 1 a 4 dei nove cicli di 6 settimane (Cicli 1-9). Il trattamento con daratumumab per via endovenosa è continuato fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

È stato randomizzato un totale di 706 pazienti: 350 al braccio D-VMP e 356 al braccio VMP. Le caratteristiche basali demografiche e della malattia dei due gruppi di trattamento erano simili. L'età mediana era di 71 anni (intervallo: 40-93 anni), con il 30% dei pazienti di età ≥75 anni. La maggioranza dei pazienti era caucasica (85%), di sesso femminile (54%), il 25% aveva un performance status pari a 0 secondo l'ECOG, il 50% aveva un performance status ECOG 1 e il 25% aveva un performance status ECOG 2. I pazienti presentavano un mieloma di tipo IgG/IgA/a catene leggere nel 64%/22%/10% dei casi, il 19% era in stadio ISS I, il 42% in stadio ISS II, il 38% in stadio III e l'84% presentava citogenetica a rischio standard. L'efficacia è stata valutata mediante la PFS, in base ai criteri IMWG, e la sopravvivenza globale (OS).

Con un follow-up mediano di 16,5 mesi, l'analisi primaria della PFS nello studio MMY3007 ha evidenziato un miglioramento nel braccio D-VMP rispetto al braccio VMP; la PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio D-VMP ed è stata pari a 18,1 mesi nel braccio VMP ([HR]=0,5; IC 95%: 0,38; 0,65; p<0,0001). I risultati di un'analisi aggiornata della PFS dopo un follow-up

mediano di 40 mesi hanno continuato a evidenziare un miglioramento della PFS per i pazienti nel braccio D-VMP rispetto al braccio VMP. La PFS mediana è stata di 36,4 mesi nel braccio D-VMP e di 19,3 mesi nel braccio VMP (HR=0,42; IC 95%: 0,34; 0,51; p<0,0001), corrispondente a una riduzione del 58% del rischio di progressione della malattia o di decesso nei pazienti trattati con D-VMP.

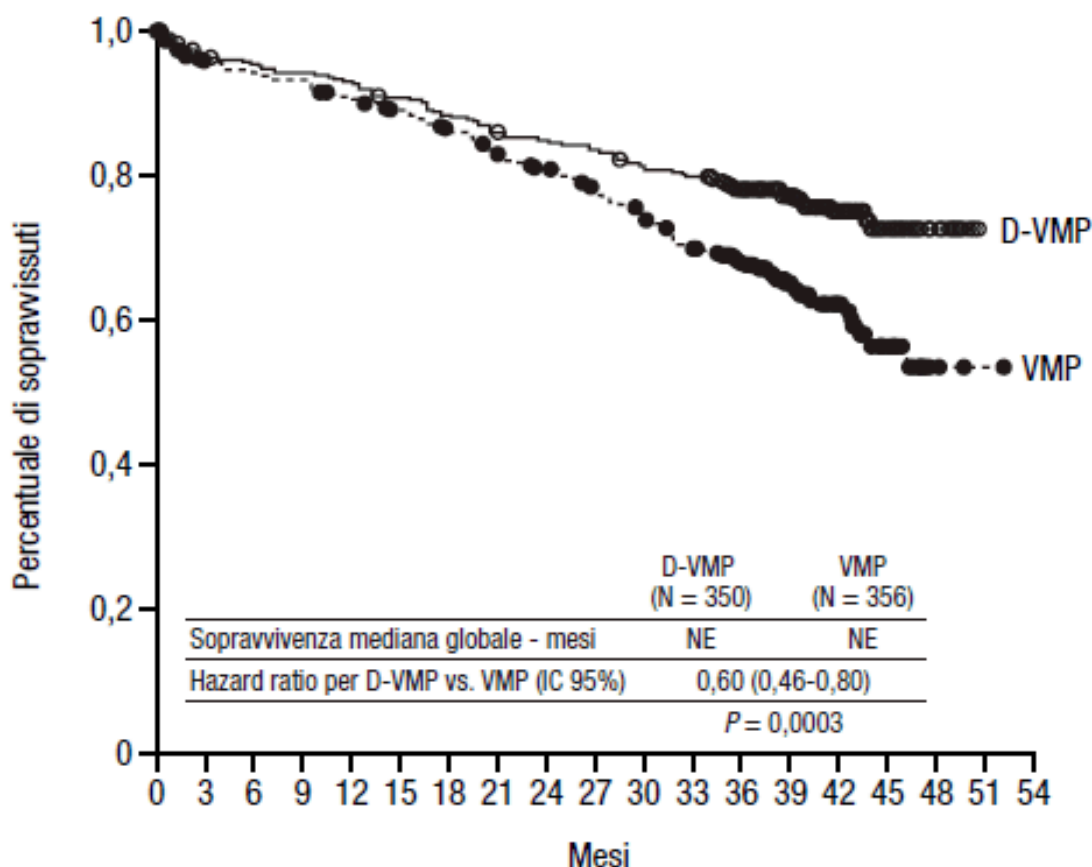
Figura 3: Curva di Kaplan-Meier della PFS nello studio MMY3007



N. a rischio	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
VMP	356	304	278	263	246	207	171	128	110	93	78	67	51	29	15	7	0	0
D-VMP	350	322	312	298	292	265	243	220	207	202	188	173	160	113	63	26	9	0

Dopo un follow-up mediano di 40 mesi, D-VMP ha dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza globale (OS) rispetto al braccio VMP (HR=0,60; IC 95%: 0,46; 0,80; p=0,0003), corrispondente a una riduzione del 40% del rischio di decesso nei pazienti trattati nel braccio D-VMP. L'OS mediana non è stata raggiunta in entrambi i bracci.

Figura 4: Curva di Kaplan-Meier dell'OS nello studio MMY3007



N. a rischio

VMP	356	331	325	322	312	302	292	278	269	257	242	226	198	132	73	27	3	1	0
D-VMP	350	330	327	322	318	309	301	292	288	283	275	270	248	171	97	40	12	0	0

Ulteriori risultati di efficacia nello studio MMY3007 sono presentati nella Tabella 12.

Tabella 12: Ulteriori risultati di efficacia nello studio MMY3007^a

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Risposta complessiva (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p-value ^b	<0,0001	
Risposta completa stringente (sCR) [n(%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Risposta completa (CR) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Risposta parziale molto buona (VGPR) [n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Risposta parziale (PR) [n(%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
Tasso di negatività per MRD (IC 95%) ^c (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Odds ratio con IC 95% ^d	4,36 (2,64; 7,21)	
p-value ^e	<0,0001	

D-VMP=daratumumab-bortezomib-melfalan-prednisone; VMP=bortezomib-melfalan-prednisone; MRD=malattia minima residua; IC=intervallo di confidenza

^a Basato sulla popolazione intent-to-treat

^b p-value in base al test del chi quadrato di Cochran Mantel-Haenszel.

^c Basato su una soglia di 10⁻⁵

^d È stata utilizzata una stima di Mantel-Haenszel dell'odds ratio comune per le tabelle stratificate. Un odds ratio >1 indica un vantaggio per D-VMP.

^e p-value in base al test esatto di Fisher.

Nei pazienti responsivi al trattamento il tempo mediano alla risposta era di 0,79 mesi (range da 0,4 a 15,5 mesi) nel gruppo D-VMP e di 0,82 mesi (range da 0,7 a 12,6 mesi) nel gruppo VMP. La durata mediana della risposta non è stata raggiunta nel gruppo D-VMP ed è stata di 21,3 mesi (range da 18,4 mesi a non stimabile) nel gruppo VMP.

È stata condotta un'analisi nel sottogruppo di pazienti di almeno 70 anni di età, su pazienti di 65-69 anni con performance status ECOG 2 oppure su pazienti di età inferiore a 65 anni con comorbilità significative o performance status ECOG 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). I risultati di efficacia di questo sottogruppo sono risultati comparabili a quelli della popolazione complessiva. In questo sottogruppo la PFS mediana non è stata raggiunta nel gruppo D-VMP ed è stata pari a 17,9 mesi nel gruppo VMP (HR=0,56; IC 95%: 0,42; 0,75; p<0,0001). Il tasso di risposta complessiva è stato del 90% nel gruppo D-VMP e del 74% nel gruppo VMP (tasso di VGPR: 29% nel gruppo D-VMP e 26% nel gruppo VMP; CR: 22% nel gruppo D-VMP e 18% nel gruppo VMP; tasso di sCR: 20% nel gruppo D-VMP e 7% nel gruppo VMP). I risultati di sicurezza di questo sottogruppo sono risultati consistenti con quelli della popolazione complessiva. Inoltre, l'analisi di sicurezza del sottogruppo di pazienti con performance status ECOG 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84) è risultata anch'essa comparabile a quella della popolazione complessiva.

Trattamento in associazione con bortezomib, talidomide e desametasone (VTd) in pazienti eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali (ASCT):

Lo studio MMY3006 di fase III, in aperto, randomizzato, con braccio di controllo attivo, è composto da 2 Parti. La Parte 1 ha confrontato il trattamento di induzione e di consolidamento con daratumumab per via endovenosa 16 mg/kg in associazione a bortezomib, talidomide e desametasone (D-VTd) rispetto a bortezomib, talidomide e desametasone (VTd) in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali (ASCT). La fase di consolidamento del trattamento è iniziata almeno 30 giorni dopo il trapianto autologo, quando il paziente si era ripreso sufficientemente e l'attecchimento era completato.

Nella Parte 2, i soggetti che avevano ottenuto almeno una risposta parziale (PR) al giorno 100 dopo il trapianto, sono stati randomizzati nuovamente al mantenimento con daratumumab o all'osservazione in un rapporto 1:1. Da ora in poi verranno descritti solo i risultati della Parte 1.

Bortezomib è stato somministrato mediante iniezione sottocutanea o iniezione endovenosa a una dose di 1,3 mg/m² di superficie corporea due volte a settimana per due settimane (Giorni 1, 4, 8 e 11) di cicli di trattamento di induzione ripetuti di 28 giorni (4 settimane) (Cicli 1-4) e due cicli di consolidamento (Cicli 5 e 6) in seguito al trapianto autologo di cellule staminali dopo il Ciclo 4. Talidomide è stata somministrata per via orale a una dose di 100 mg al giorno durante i sei cicli di bortezomib. Desametasone (per via orale o endovenosa) è stato somministrato a una dose di 40 mg nei Giorni 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23 dei Cicli 1 e 2, e a dosi di 40 mg nei Giorni 1-2 e di 20 mg nei giorni di somministrazione successivi (Giorni 8, 9, 15, 16) dei Cicli 3-4. Desametasone 20 mg è stato somministrato nei Giorni 1, 2, 8, 9, 15, 16 dei Cicli 5 e 6. Nei giorni di infusione di daratumumab per via endovenosa, la dose di desametasone è stata somministrata per via endovenosa come medicinale pre-infusione. Gli aggiustamenti della dose di bortezomib, talidomide e desametasone sono stati apportati secondo il riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Sono stati randomizzati in totale 1085 pazienti: 543 al braccio D-VTd e 542 al braccio VTd. I dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale erano simili tra i due gruppi di trattamento. L'età mediana era di 58 (range: 22-65) anni. Tutti i pazienti avevano un'età ≤ 65 anni: il 43% era nel gruppo di età ≥ 60-65 anni, il 41% era nel gruppo di età ≥ 50-60 anni e il 16% era al di sotto dei 50 anni di età. La maggior parte era di sesso maschile (59%), il 48% presentava un performance status ECOG pari a 0, il 42% presentava performance status ECOG pari a 1 e il 10% presentava un performance status ECOG pari a 2. Il 40% presentava malattia allo Stadio ISS I, il 45% presentava malattia allo Stadio ISS II e il 15% presentava malattia allo Stadio ISS III.

L'efficacia è stata valutata come tasso di risposta completa stringente (sCR) al Giorno 100 dopo il trapianto e sopravvivenza libera da progressione (Progression free survival - PFS).

Tabella 13: Risultati di efficacia nello studio MMY3006^a

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	P-value ^b
Valutazione della risposta al Giorno 100 dopo il trapianto			
Risposta completa stringente (sCR)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010
CR o migliore (sCR+CR)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	< 0,0001
Risposta parziale molto buona o migliore (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
Tasso di negatività per MRD ^{c,d} n(%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	< 0,0001
IC al 95% (%)	(59,5%; 67,8%)	(39,3%; 47,8%)	
Odds ratio con IC al 95% ^e	2,27 (1,78; 2,90)		
Tasso di negatività per MRD valutata su risposte CR o migliore ^e n(%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	< 0,0001
IC al 95% (%)	(29,7%; 37,9%)	(16,6%; 23,5%)	
Odds ratio con IC al 95% ^e	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd = daratumumab-bortezomib-talidomide-desametasone; VTd = bortezomib-talidomide-desametasone; MRD = malattia minima residua; IC = intervallo di confidenza;

^a Basato sulla popolazione intent-to-treat

^b p-value in base al test del chi quadrato di Cochran Mantel-Haenszel.

^c Basato su una soglia di 10⁻⁵

^d Indipendentemente dalla risposta per IMWG

^e È stata utilizzata una stima di Mantel-Haenszel dell'odds ratio comune per le tabelle stratificate.

In seguito a censorizzazione dei pazienti in mantenimento con daratumumab alla seconda randomizzazione, i risultati di PFS, alla data della seconda randomizzazione, hanno mostrato un HR = 0,50; IC al 95%: 0,34; 0,75; p = 0,0005.

Mieloma multiplo recidivato/refrattario

Monoterapia:

L'efficacia clinica e la sicurezza di daratumumab per via endovenosa in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, la cui precedente terapia includeva un inibitore del proteasoma e un agente immunomodulatore e che hanno manifestato progressione di malattia con l'ultima terapia, 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 daratumumab per via endovenosa 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% era costituito da maschi e il 79% da caucasici. I pazienti avevano ricevuto una mediana di 5 linee precedenti di terapia. L'80% dei pazienti aveva ricevuto un precedente trapianto autologo di cellule staminali (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 14.

Tabella 14: Risultati di efficacia (valutazione dell'IRC) nello studio MMY2002

Endpoint di efficacia	Daratumumab per via endovenosa 16 mg/kg N=106
Tasso di risposta globale ¹ (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	31 (29,2)
IC 95% (%)	(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 daratumumab per via endovenosa fino a progressione della malattia. L'età mediana dei pazienti era pari a 64 anni (range da 44 a 76 anni), il 64% era costituito da maschi e il 76% da 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.

Trattamento in associazione con lenalidomide:

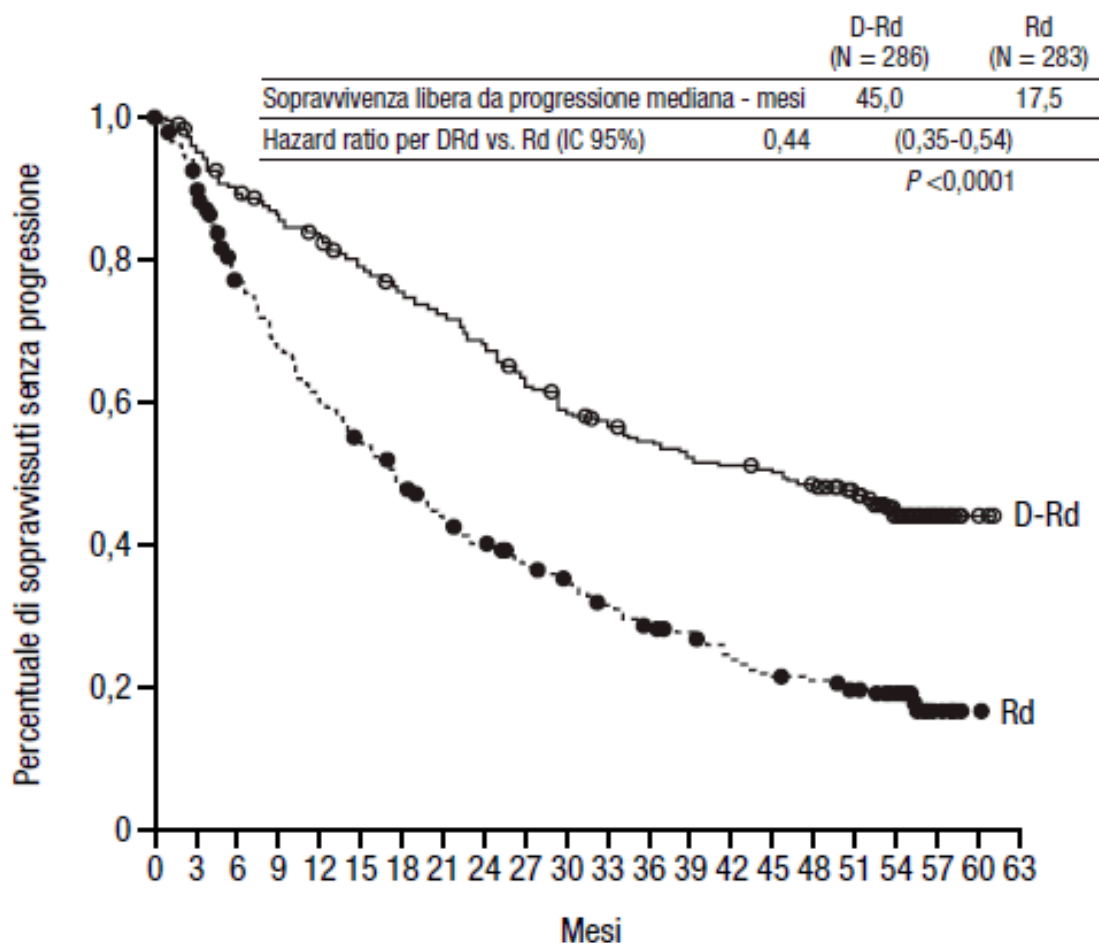
Lo studio MMY3003, di fase III in aperto, randomizzato, con controllo attivo, ha messo a confronto il trattamento con daratumumab per via endovenosa 16 mg/kg in associazione con lenalidomide e desametasone a basso dosaggio (DRd) e il trattamento con lenalidomide e desametasone a basso dosaggio (Rd) in pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario che avevano ricevuto almeno una precedente terapia. Lenalidomide (25 mg una volta al giorno per via orale nei Giorni 1-21 dei cicli ripetuti da 28 giorni [4 settimane]) è stato somministrato con desametasone a basso dosaggio a 40 mg/settimana (o a una dose ridotta pari a 20 mg/settimana per i pazienti di età >75 anni o con IMC <18,5). Nei giorni di infusione di daratumumab per via endovenosa, sono stati infusi 20 mg della dose di desametasone come medicinale pre-infusione, mentre la dose rimanente è stata somministrata il giorno successivo all'infusione. Il trattamento è stato continuato in entrambi i bracci fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

In totale sono stati randomizzati 569 pazienti; 286 al braccio DRd e 283 al braccio Rd. I dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale erano simili tra il braccio daratumumab per via endovenosa e quello di controllo. L'età mediana dei pazienti era pari a 65 anni (range da 34 a 89 anni), l'11% dei pazienti aveva età ≥75 anni. La maggior parte dei pazienti (86%) aveva ricevuto un precedente IP, il 55% dei pazienti aveva ricevuto un precedente IMiD, di cui il 18% dei pazienti aveva ricevuto lenalidomide in precedenza; e il 44% dei pazienti aveva ricevuto sia un precedente IP sia un IMiD. Al basale, il 27% dei pazienti era refrattario all'ultima linea di trattamento. Il 18% era refrattario solo a un IP e il 21% era refrattario a bortezomib. I pazienti refrattari a lenalidomide sono stati esclusi dallo studio.

Con un follow-up mediano di 13,5 mesi, l'analisi primaria della PFS nello studio MMY3003 ha dimostrato un miglioramento nel braccio DRd rispetto al braccio Rd; la PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio DRd ed era pari a 18,4 mesi nel braccio Rd (HR=0,37; IC95%: 0,27; 0,52; p <0,0001). I risultati di un'analisi aggiornata della PFS dopo un follow-up mediano di 55 mesi hanno

continuato a evidenziare un miglioramento della PFS per i pazienti nel braccio DRd rispetto al braccio Rd. La PFS mediana era pari a 45,0 mesi nel braccio DRd e a 17,5 mesi nel braccio Rd (HR=0,44; IC 95% 0,35; 0,54; $p<0,0001$), corrispondente a una riduzione del 56% del rischio di progressione della malattia o di decesso nei pazienti trattati con DRd (vedere Figura 5).

Figura 5: Curva Kaplan-Meier di PFS nello studio MMY3003



N. a rischio

Rd	283	249	206	181	160	144	127	112	102	91	83	75	66	63	53	48	45	40	28	5	1	0
D-Rd	286	266	249	238	229	215	204	195	184	168	156	151	143	136	134	131	125	115	76	16	3	0

Ulteriori risultati di efficacia nello studio MMY3003 sono presentati nella Tabella 15.

Tabella 15: Ulteriori risultati di efficacia nello studio MMY3003

Risposta basata sul numero di pazienti valutabili	DRd (n=281)	Rd (n=276)
Risposta globale (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-value ^a	<0,0001	
Risposta completa stringente (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Risposta completa (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Risposta parziale molto buona (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Risposta parziale (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Tempo mediano alla risposta [mesi (IC 95%)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Durata mediana della risposta [mesi (IC 95%)]	NS (NS; NS)	17,4 (17,4; NS)

Tasso di negatività per MRD (IC 95%) ^b (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Odds ratio IC 95% ^c	9,31 (4,31; 20,09)	
p-value ^d	<0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomide-desametasone; Rd=lenalidomide-desametasone; MRD=malattia residua minima; IC=intervallo di confidenza; NS=non stimabile.

^a p-value derivato dal test del chi quadrato di Cochran Mantel-Haenszel.

^b Basato sulla popolazione Intent-to-treat sulla soglia pari a 10⁻⁵

^c È stata utilizzata una stima di Mantel-Haenszel dell'odds ratio comune. Un odd ratio >1 indica un vantaggio per il braccio DRd.

^d Il p-value è derivato dal test esatto di Fisher.

L'OS mediana non è stata raggiunta in entrambi i gruppi di trattamento. Con un follow-up mediano complessivo pari a 13,5 mesi, l'hazard ratio per l'OS era pari a 0,64 (IC 95%: 0,40; 1,01; p=0,0534).

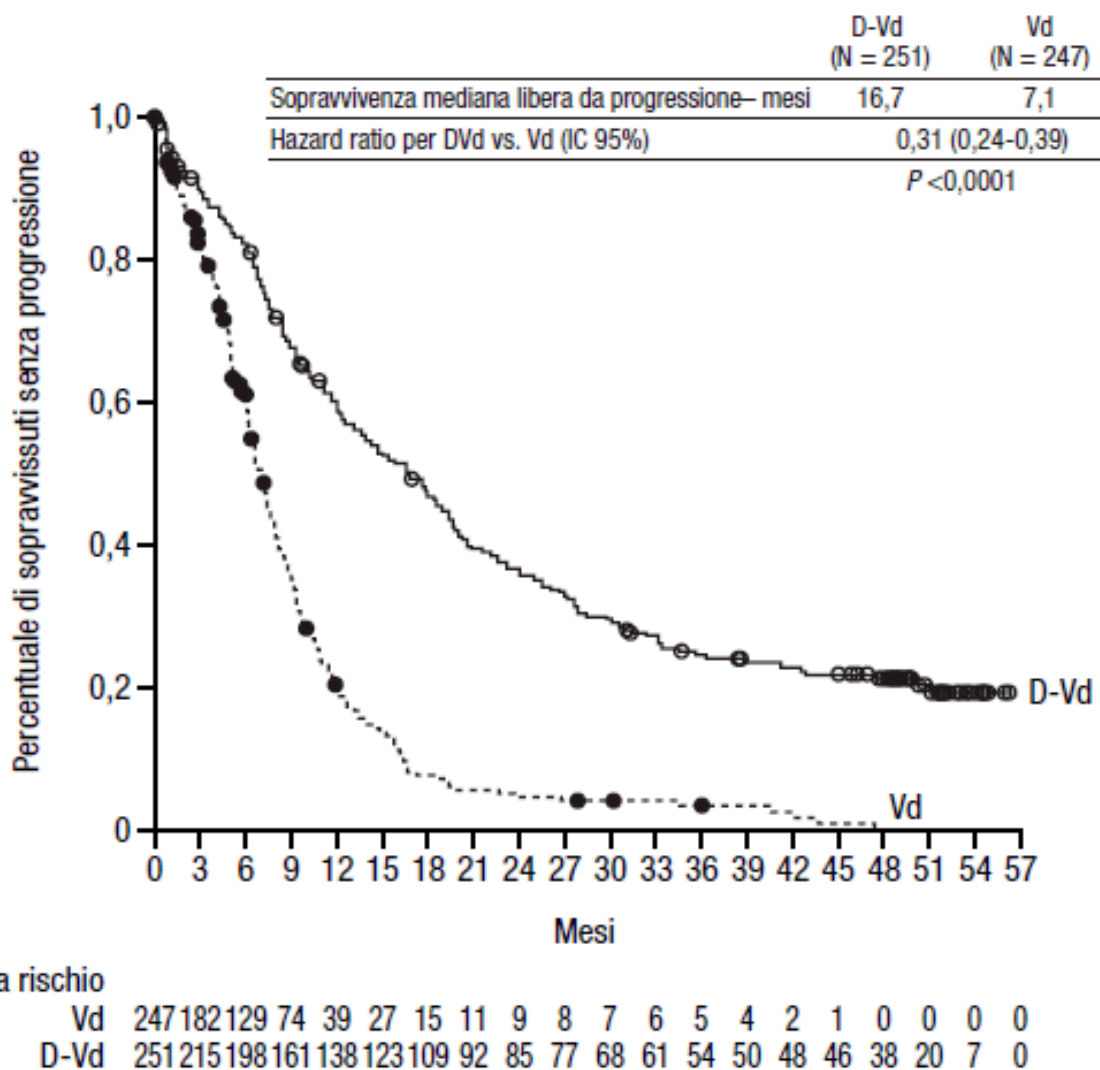
Trattamento in associazione con bortezomib:

Lo studio MMY3004, di fase III in aperto, randomizzato, con controllo attivo, ha messo a confronto il trattamento con daratumumab per via endovenosa 16 mg/kg in associazione con bortezomib e desametasone (DVd) e il trattamento con bortezomib e desametasone (Vd) in pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario che avevano ricevuto almeno una precedente terapia. Bortezomib è stato somministrato mediante iniezione sottocutanea o iniezione endovenosa a una dose pari a 1,3 mg/m² di superficie corporea due volte a settimana per due settimane (Giorni 1, 4, 8 e 11) dei cicli ripetuti di trattamento da 21 giorni (3 settimane) per un totale di 8 cicli. Desametasone è stato somministrato per via orale ad una dose pari a 20 mg nei giorni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 di ognuno degli 8 cicli con bortezomib (80 mg/settimana per due settimane su tre del ciclo con bortezomib) o a una dose ridotta pari a 20 mg/settimana per ipazienti di età >75 anni o con IMC <18,5, diabete mellito scarsamente controllato o intolleranza pregressa alla terapia steroidea. Nei giorni di infusione di daratumumab per via endovenosa, 20 mg della dose di desametasone sono stati somministrati come medicinale pre-infusione. Il trattamento con daratumumab per via endovenosa è continuato fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

In totale sono stati randomizzati 498 pazienti; 251 al braccio DVd e 247 al braccio Vd. I dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale erano simili tra il braccio daratumumab per via endovenosa e quello di controllo. L'età mediana dei pazienti era pari a 64 anni (range da 30 a 88 anni) e il 12% aveva età ≥75 anni. Il sessantanove per cento (69%) dei pazienti aveva ricevuto un precedente IP (il 66% aveva ricevuto bortezomib) e il 76% dei pazienti aveva ricevuto un IMiD (il 42% aveva ricevuto lenalidomide). Al basale, il 32% dei pazienti era refrattario all'ultima linea di trattamento. Il trentatré per cento (33%) dei pazienti era refrattario solo a un IMiD e il 28% era refrattario a lenalidomide. I pazienti refrattari a bortezomib sono stati esclusi dallo studio.

Con un follow-up mediano di 7,4 mesi, l'analisi primaria della PFS nello studio MMY3004 ha dimostrato un miglioramento nel braccio DVd rispetto al braccio Vd; la PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio DVd ed era pari a 7,2 mesi nel braccio Vd (HR [IC 95%]: 0,39 [0,28; 0,53]; p-value <0,0001). I risultati di un'analisi aggiornata della PFS dopo un follow-up mediano di 50 mesi hanno continuato a evidenziare un miglioramento della PFS per i pazienti nel braccio DVd rispetto al braccio Vd. La PFS mediana era pari a 16,7 mesi nel braccio DVd e a 7,1 mesi nel braccio Vd (HR [IC 95%]: 0,31 [0,24; 0,39]; p-value <0,0001), corrispondente a una riduzione del 69% del rischio di progressione della malattia o di decesso nei pazienti trattati con DVd rispetto a Vd (vedere Figura 6).

Figura 6: Curva Kaplan-Meier della PFS nello studio MMY3004



Ulteriori risultati di efficacia nello studio MMY30043 sono presentati in Tabella 16.

Tabella 16: Ulteriori risultati di efficacia nello studio MMY3004

Risposta basata sul numero di pazienti valutabili	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Risposta globale (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	199 (82,9)	148 (63,2)
p-value ^a	<0,0001	
Risposta completa stringente (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Risposta completa (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Risposta parziale molto buona (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Risposta parziale (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Tempo mediano alla risposta [mesi (range)]	0,9 (0,8-1,4)	1,6 (1,5-2,1)
Durata mediana della risposta [mesi (IC 95%)]	NS (11,5; NS)	7,9 (6,7; 11,3)
Tasso di negatività per MRD (IC 95%) ^b (%)	8,8 (5,6; 13,0)	1,2 (0,3; 3,5)
Odds ratio IC 95% ^c	9,04 (2,53; 32,21)	
p-value ^d	0,0001	

DVd=daratumumab-bortezomib-desametasone; Vd=bortezomib-desametasone; MRD=malattia residua minima; IC=intervallo di confidenza; NS=non stimabile.

^a p-value derivato dal test del chi quadrato di Cochran Mantel-Haenszel.

^b Basato sulla popolazione Intent-to-treat sulla soglia pari a 10^{-5}

^c È utilizzata una stima di Mantel-Haenszel dell'odds ratio comune. Un odds ratio >1 indica un vantaggio per il braccio DVd.

^d Il p-value è derivato dal test esatto di Fisher.

L'OS mediana non è stata raggiunta in entrambi i gruppi di trattamento. Con un follow-up mediano complessivo pari a 7,4 mesi (IC 95%: 0,0; 14,9), l'hazard ratio per l'OS è stato pari al 0,77 (IC 95%: 0,47;1,26; p=0,2975).

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 20 ms) 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).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei pazienti con mieloma multiplo l'esposizione a daratumumab in uno studio sulla monoterapia dopo la somministrazione della dose raccomandata di 1800 mg di formulazione sottocutanea di DARZALEX (ogni settimana per 8 settimane, a settimane alterne per 16 settimane, dopodiché una volta al mese) rispetto a 16 mg/kg di daratumumab per via endovenosa con lo stesso schema posologico, ha dimostrato non inferiorità per l'endpoint co-primario C_{trough} massima (Giorno 1 del Ciclo 3 prima della dose), con una \pm DS media di $593 \pm 306 \mu\text{g/mL}$ rispetto a $522 \pm 226 \mu\text{g/mL}$ per daratumumab per via endovenosa, con un rapporto medio geometrico del 107,93% (IC al 90%: 95,74-121,67).

Nello studio di associazione AMY3001 la C_{trough} massima (Giorno 1 pre-dose del Ciclo 3) nei pazienti con amiloidosi AL era simile a quella nei pazienti con mieloma multiplo con una media \pm DS di $597 \pm 232 \mu\text{g/mL}$ in seguito alla somministrazione raccomandata di 1800 mg di DARZALEX formulazione sottocutanea (settimanalmente per 8 settimane, bisettimanalmente per 16 settimane, mensilmente successivamente).

Dopo la dose raccomandata di 1800 mg di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea, le concentrazioni di picco (C_{max}) sono aumentate di 4,8 volte e l'esposizione totale ($AUC_{0-7 \text{ giorni}}$) è aumentata di 5,4 volte dalla prima all'ultima dose settimanale (8° dose). Le concentrazioni pre-dose (*trough*) massime per DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea sono state osservate tipicamente alla fine dei regimi posologici settimanali sia per la monoterapia sia per la terapia di associazione.

Nei pazienti con mieloma multiplo le concentrazioni pre-dose (*trough*) simulate dopo 6 dosi settimanali di 1800 mg di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea nella terapia di associazione sono risultate simili a quelle osservate con 1800 mg di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea in monoterapia.

Nei pazienti con mieloma multiplo l'esposizione a daratumumab in uno studio di associazione con pomalidomide e desametasone (studio MMY3013) era simile a quella in monoterapia, con la media di C_{trough} massima (Giorno 1 pre-dose del Ciclo 3) \pm SD di $537 \pm 277 \mu\text{g/mL}$ in seguito alla somministrazione raccomandata di 1800 mg di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea

(settimanalmente per 8 settimane, bisettimanalmente per 16 settimane, mensilmente successivamente).

Assorbimento e distribuzione

Nei pazienti con mieloma multiplo, alla dose raccomandata di 1800 mg, la biodisponibilità assoluta di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea è del 69%, con una velocità di assorbimento di $0,012 \text{ ora}^{-1}$ e concentrazioni di picco osservate dopo 70-72 ore (T_{\max}). Nei pazienti con amiloidosi AL, alla dose raccomandata di 1800 mg, la biodisponibilità assoluta non è stata valutata, la costante del tasso di assorbimento era $0,77 \text{ giorno}^{-1}$ (8,31% CV) e i picchi di concentrazione si osservavano a 3 giorni.

Nei pazienti con mieloma multiplo il volume di distribuzione medio stimato previsto dal modello era di 5,25 L (36,9% CV) per il compartimento centrale e di 3,78 L per il compartimento periferico (V_2) con daratumumab in monoterapia, e la stima media del volume di distribuzione previsto dal modello per V_1 era 4,36 L (28,0% CV) e per V_2 era 2,80 L quando daratumumab era somministrato in associazione con pomalidomide e desametasone. Nei pazienti con amiloidosi AL il volume apparente di distribuzione stimato dal modello dopo somministrazione sottocutanea è 10,8 L (3,1 % CV). Questi risultati suggeriscono che daratumumab è localizzato principalmente nel sistema vascolare, con distribuzione limitata nel tessuto extravascolare.

Metabolismo ed eliminazione

Daratumumab evidenzia una farmacocinetica (PK) dipendente sia dalla concentrazione sia dal tempo, con un'eliminazione parallela lineare e non lineare (saturabile) caratteristica della clearance target-mediata. Nei pazienti con mieloma multiplo la clearance media stimata mediante il modello PK della popolazione di daratumumab è di 4,96 mL/h (58,7% CV) con daratumumab in monoterapia e 4,32 mL/h (43,5% CV) quando daratumumab era somministrato in associazione con pomalidomide e desametasone. Nei pazienti con amiloidosi AL, la clearance apparente dopo somministrazione sottocutanea è di 210 mL/die (4,1% CV). La media geometrica basata sul modello dell'emivita associata all'eliminazione lineare è di 20,4 giorni (22,4% CV) con daratumumab in monoterapia e di 19,7 giorni (15,3% CV) quando daratumumab era somministrato in associazione con pomalidomide e desametasone nei pazienti con mieloma multiplo e di 27,5 giorni (74,0% CV) nei pazienti con amiloidosi AL. Nei regimi di monoterapia e associazione, lo stato stazionario si ottiene dopo circa 5 mesi in ogni somministrazione di 4 settimane alla dose e con lo schema raccomandati (1800 mg; una volta alla settimana per 8 settimane, ogni 2 settimane per 16 settimane, dopodiché ogni 4 settimane).

È stata condotta un'analisi PK della popolazione utilizzando dati da studi sul mieloma multiplo con DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea in monoterapia e in terapia di associazione. Le esposizioni PK previste sono riassunte nella Tabella 17.

Tabella 17: Esposizione a daratumumab in seguito a somministrazione della formulazione sottocutanea di DARZALEX (1800 mg) o di daratumumab per via endovenosa (16 mg/kg) in monoterapia in pazienti con mieloma multiplo

Parametri PK	Cicli	Daratumumab per via sottocutanea Mediana (5°; 95° percentile)	Daratumumab per via endovenosa Mediana (5°; 95° percentile)
C _{trough} (µg/mL)	Ciclo 1, 1 ^a dose settimanale	123 (36; 220)	112 (43; 168)
	Ciclo 2, ultima dose settimanale (Giorno 1 del Ciclo 3 C _{trough})	563 (177; 1 063)	472 (144; 809)
C _{max} (µg/mL)	Ciclo 1, 1 ^a dose settimanale	132 (54; 228)	256 (173; 327)
	Ciclo 2, ultima dose settimanale	592 (234; 1 114)	688 (369; 1 061)
AUC _{0-7 giorni} (µg/mL•giorno)	Ciclo 1, 1 ^a dose settimanale	720 (293; 1 274)	1 187 (773; 1 619)
	Ciclo 2, ultima dose settimanale	4 017 (1 515; 7 564)	4 019 (1 740; 6 370)

Un'analisi di PK della popolazione che ha utilizzato i dati della terapia di associazione con DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea nei pazienti con amiloidosi AL è stata condotta sui dati provenienti da 211 pazienti. Alla dose raccomandata di 1800 mg, le concentrazioni previste di daratumumab erano leggermente superiori, ma generalmente all'interno dello stesso intervallo, rispetto a quelle dei pazienti con mieloma multiplo.

Tabella 18: Esposizione a daratumumab in seguito alla somministrazione di DARZALEX formulazione sottocutanea (1800 mg) in pazienti con amiloidosi AL

Parametri di PK	Cicli	Mediana (5°, 95° percentile) daratumumab per via sottocutanea
C _{trough} (µg/ml)	Ciclo 1, 1° dose settimanale	138 (86; 195)
	Ciclo 2, ultima dose settimanale (C _{trough} Giorno 1 Ciclo 3)	662 (315; 1037)
C _{max} (µg/ml)	Ciclo 1, 1° dose settimanale	151 (88; 226)
	Ciclo 2, ultima dose settimanale	729 (390; 1105)
AUC _{0-7 giorni} (µg/ml•die)	Ciclo 1, 1° dose settimanale	908 (482; 1365)
	Ciclo 2, ultima dose settimanale	4855 (2562; 7522)

Popolazioni speciali

Età e sesso

Sulla base delle analisi PK della popolazione in pazienti (33-92 anni) trattati in monoterapia o con varie terapie di associazione, l'età non ha evidenziato alcun effetto statisticamente significativo sulla PK di daratumumab. Non è necessaria alcuna personalizzazione per i pazienti in base all'età.

Il sesso ha evidenziato un effetto statisticamente significativo sui parametri di PK nei pazienti con mieloma multiplo ma non nei pazienti con amiloidosi AL. È stata osservata un'esposizione leggermente maggiore nelle donne rispetto agli uomini, ma la differenza di esposizione non è ritenuta clinicamente significativa. Non è necessaria alcuna personalizzazione per i pazienti sulla base del sesso.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi formali della formulazione sottocutanea di DARZALEX in pazienti con compromissione renale. Le analisi PK della popolazione sono state condotte in base ai dati preesistenti della funzionalità renale in pazienti con mieloma multiplo che ricevevano la formulazione sottocutanea di DARZALEX in monoterapia o in pazienti con mieloma multiplo o amiloidosi AL trattati con le varie terapie di associazione. 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 della formulazione sottocutanea di DARZALEX in pazienti con compromissione epatica.

Le analisi PK della popolazione sono state condotte in pazienti con mieloma multiplo trattati con la formulazione sottocutanea di DARZALEX in monoterapia o in pazienti con mieloma multiplo o amiloidosi AL trattati con varie terapie di associazione. Non sono state osservate differenze clinicamente importanti nell'esposizione a daratumumab tra pazienti con funzionalità epatica normale e compromissione epatica lieve. Pochissimi sono stati i pazienti con compromissione epatica moderata e severa, pertanto non è possibile trarre conclusioni significative per queste popolazioni.

Etnia

Sulla base delle analisi PK della popolazione in pazienti che hanno ricevuto la formulazione sottocutanea di DARZALEX in monoterapia o varie terapie di associazione, l'esposizione a daratumumab è risultata simile nelle varie etnie.

Peso corporeo

La somministrazione di una dose fissa di 1800 mg di formulazione sottocutanea di DARZALEX in monoterapia ha raggiunto un'esposizione adeguata in tutti i sottogruppi di peso corporeo. Nei pazienti con mieloma multiplo la C_{trough} media il Giorno 1 del Ciclo 3 nel sottogruppo di peso corporeo più basso (≤ 65 kg) era superiore del 60% e nel sottogruppo di peso più alto (> 85 kg) era inferiore del 12% rispetto al sottogruppo trattato con daratumumab per via endovenosa. In alcuni pazienti con peso corporeo > 120 kg è stata osservata un'esposizione inferiore, che potrebbe determinare un'efficacia inferiore. Tuttavia, questa osservazione è basata su un numero limitato di pazienti.

Nei pazienti con amiloidosi AL non sono state osservate differenze significative nella C_{trough} per i diversi pesi corporei.

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.

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

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

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità, genotossicità o fertilità per la ialuronidasi umana ricombinante. Non sono stati osservati effetti sui tessuti riproduttivi e sulla funzione riproduttiva e nessuna esposizione sistemica alla ialuronidasi in scimmie che hanno ricevuto 22000 U/kg/settimana per via sottocutanea (dose 12 volte superiore rispetto a quella umana) per 39 settimane. Dato che la ialuronidasi è una forma ricombinante della ialuronidasi umana endogena, non si prevedono cancerogenicità, mutagenesi o effetti sulla fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20)

L-istidina

L-istidina cloridrato monoidrato

L-metionina

Polisorbato 20

Sorbitolo (E420)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

1 anno

Durante il periodo di validità, il prodotto nei flaconcini non forati può essere conservato a temperatura ambiente (≤ 30 °C) per un singolo periodo massimo di 24 ore. Dopo essere stato estratto dal frigorifero, il prodotto non deve essere riposto nuovamente in frigorifero (vedere paragrafo 6.6).

Siringa preparata

La stabilità chimica e fisica durante l'uso all'interno della siringa è stata dimostrata per 4 ore a temperatura ambiente fino a 30 °C e a luce ambiente. Dal punto di vista microbiologico, salvo il caso in cui il metodo di apertura 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 durante l'uso.

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 del medicinale aperto, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

15 ml di soluzione in un flaconcino di vetro di Tipo 1 con tappo in elastomero e ghiera di alluminio con sigillo a strappo contenente 1800 mg di daratumumab. Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea è esclusivamente monouso ed è pronto per l'uso.

DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea deve essere una soluzione da trasparente a opalescente e da incolore a gialla. Non utilizzare la soluzione se sono visibili particelle opache, cambiamento di colore o altre particelle estranee.

DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea è compatibile con siringhe di polipropilene o polietilene; set per infusione sottocutanea di polipropilene, polietilene o polivinilcloro (PVC) e aghi di trasferimento e di iniezione di acciaio inossidabile.

Estrarre il flaconcino di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea dal frigorifero dove è conservato (2°C-8°C) e lasciarlo equilibrare a temperatura ambiente (15°C-30°C). Il flaconcino non forato può essere conservato a temperatura e luce ambiente per un massimo di 24 ore nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Tenere al riparo dalla luce solare diretta. Non agitare.

Preparare la siringa di somministrazione in condizioni asettiche controllate e convalidate. Dopo aver trasferito il contenuto del flaconcino nella siringa, conservare DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea per massimo 4 ore a temperatura e luce ambiente (vedere paragrafo 6.3).

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/1/16/1101/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Maggio 2016
Data del rinnovo più recente: 24 Aprile 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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**

**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 Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Irlanda

Samsung Biologics Co, LTD
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
Repubblica di Corea

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Alle 1
Hillerod, 3400
Danimarca (DNK)

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 degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

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 (MAH) deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato 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 la tipizzazione del sangue (antigene minore) (Test di Coombs indiretto positivo)" 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 di Coombs indiretto (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 di Coombs indiretto), 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).

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): al fine di valutare ulteriormente l'efficacia di daratumumab sottocute in associazione con ciclofosfamide, bortezomib e desametasone per il trattamento di pazienti adulti affetti da amiloidosi sistemica da catene leggere (AL) di nuova diagnosi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati finali dell'OS relativi allo studio AMY3001.	Q3 2025

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**CARTONE PER IL CONFEZIONAMENTO DI INIZIO TRATTAMENTO CHE
COMPRENDE 11 CONFEZIONI (CON BLUE BOX)**

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
Confezionamento di inizio trattamento: 11 flaconcini (6 flaconcini x 5 mL + 5 flaconcini x 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/1/16/1101/003

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 DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE (100 mg/ 400 mg) PER 1 FLACONCINO COME COMPONENTE INTERMEDIO PER IL CONFEZIONAMENTO DI INIZIO TRATTAMENTO (SENZA BLUE BOX)

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
Componente di un confezionamento di inizio trattamento, non vendibile separatamente.

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/1/16/1101/003

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

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE (100 mg/400 mg) (CON BLUE BOX)

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

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DARZALEX 1800 mg soluzione iniettabile
daratumumab

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

Un flaconcino da 15 mL contiene 1800 mg di daratumumab (120 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20), L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, L-metionina, polisorbato 20, sorbitolo, acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo per uso sottocutaneo

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/1/16/1101/004

13. NUMERO DI LOTTO

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 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 1800 mg soluzione iniettabile
daratumumab
Usò sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

15 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. 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. 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".

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.

In alcuni casi si può manifestare una reazione allergica seria che può includere gonfiore al viso, labbra, bocca, lingua o gola, difficoltà a deglutire o a respirare oppure eruzione cutanea che causa prurito (orticaria). Alcune reazioni allergiche gravi e altre reazioni associate all'infusione hanno portato al decesso.

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.

Riduzione del numero delle cellule del sangue

DARZALEX può ridurre il numero dei globuli bianchi che contribuiscono a combattere le infezioni e le cellule del sangue denominate piastrine che contribuiscono alla coagulazione del sangue. Informi il suo operatore sanitario se si manifestano sintomi di infezione come febbre oppure segni di riduzione della conta piastrinica come lividi (ecchimosi) o sanguinamento.

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.

Epatite B

Informi il medico se ha mai avuto o potrebbe avere in questo momento un'infezione da epatite B in quanto DARZALEX potrebbe causare di nuovo l'attivazione del virus dell'epatite B. Il medico controllerà i segni di questa infezione prima, durante e per qualche tempo dopo il trattamento con DARZALEX. Informi immediatamente il medico se si verifica un peggioramento nel Suo senso di stanchezza o un ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi.

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 il trattamento e per 3 mesi dopo.

Allattamento

Lei e il medico deciderete se i benefici dell'allattamento sono superiori al rischio per il bambino. 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

Questo medicinale contiene 9,3 mg di sodio (il principale componente del sale da cucina/da tavola) in ogni flaconcino da 5 ml, che equivalgono allo 0,46% del consumo giornaliero massimo raccomandato di sodio per un adulto.

Questo medicinale contiene 37,3 mg di sodio (principale componente del sale da cucina/da tavola) in ciascun flaconcino da 20 ml, che equivalgono all'1,86% del consumo giornaliero massimo raccomandato di sodio per un adulto.

3. Come si usa DARZALEX

Quanto se ne somministra

Il medico calcolerà la dose e lo schema di somministrazione di DARZALEX. La dose di DARZALEX sarà stabilita in relazione al peso corporeo.

La dose standard iniziale di DARZALEX è 16 mg per kg di peso corporeo. DARZALEX può essere somministrato da solo o insieme ad altri medicinali usati per il trattamento del mieloma multiplo.

Quando somministrato da solo, DARZALEX viene somministrato come segue:

- una volta alla settimana per le prime 8 settimane
- poi una volta ogni 2 settimane per 16 settimane
- poi una volta ogni 4 settimane purché le condizioni di salute non peggiorino.

Quando DARZALEX è somministrato insieme ad altri medicinali, il medico può modificare l'intervallo tra le dosi nonché il numero di trattamenti ricevuti.

Nella prima settimana, il medico può somministrare la dose di DARZALEX frazionata in due giorni consecutivi.

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 deve

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 includono i seguenti sintomi:

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

- brividi
- mal di gola, tosse
- sensazione di vomito (nausea)
- vomito
- naso che prude, che cola o chiuso
- sensazione di mancanza di respiro o altri problemi di respirazione.

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- dolore toracico
- capogiri o stordimento (ipotensione)
- prurito
- respiro corto.

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1000):

- una reazione allergica seria che può includere gonfiore al viso, labbra, bocca, lingua o gola, difficoltà a deglutire o a respirare oppure eruzione cutanea pruriginosa (orticaria). Vedere paragrafo 2.

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

Altri effetti indesiderati

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

- febbre
- sensazione di grande stanchezza
- diarrea
- stitichezza
- perdita di appetito
- mal di testa

- danno ai nervi che può causare formicolio, intorpidimento o dolore
- pressione alta del sangue
- spasmi muscolari
- mani, caviglie o piedi gonfi
- sensazione di debolezza
- mal di schiena
- brividi
- infezione ai polmoni (polmonite)
- bronchite
- 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, leucopenia)
- basso numero di piastrine che contribuiscono alla coagulazione del sangue (piastrinopenia)
- sensazione insolita sulla pelle (come una sensazione di pizzicore o formicolio).

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- battito cardiaco irregolare (fibrillazione atriale)
- accumulo di liquido nei polmoni che provoca sensazione di mancanza di respiro
- influenza
- infezione del tratto urinario
- infezione severa in ogni parte del corpo (sepsi)
- disidratazione
- svenimenti
- alti livelli di zucchero nel sangue (iperglicemia)
- bassi livelli di calcio nel sangue
- infiammazione del pancreas
- un tipo di infezione da herpes virus (infezione da citomegalovirus).

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- infiammazione al fegato (epatiti).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati 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.

DARZALEX è anche venduto come confezionamento di inizio trattamento contenente 11 flaconcini: (6 flaconcini x 5 mL + 5 flaconcini x 20 mL).

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
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън&ДжонсънБългария” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
janssenhu@its.jnj.com
Tel.: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA.

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%. 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 °C-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 polietilensolfone (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.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

DARZALEX 1800 mg soluzione iniettabile daratumumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. 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. 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. Cos'è DARZALEX e a cosa serve

Che cos'è DARZALEX

DARZALEX è un medicinale 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 anomale del sangue nell'organismo, così il sistema immunitario può distruggere queste cellule.

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 è inoltre usato negli adulti di età pari o superiore a 18 anni che hanno un tipo di malattia del sangue chiamata "amiloidosi AL", in cui cellule del sangue anomale creano quantità eccessive di proteine anomale che si depositano in vari organi impedendone il corretto funzionamento.

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 come iniezione sottocutanea utilizzando un piccolo ago per iniettare il medicinale sotto la pelle. Prima e dopo ogni iniezione le saranno somministrati dei medicinali per cercare di ridurre la possibilità di reazioni correlate all'infusione (vedere "Medicinali somministrati durante il trattamento con DARZALEX" nel paragrafo 3). Queste reazioni hanno maggiore probabilità di verificarsi con la prima iniezione e la maggior parte delle reazioni si verifica il giorno stesso dell'iniezione. Se ha già avuto una volta una reazione correlata all'infusione è meno probabile che accada di nuovo. Tuttavia, possono verificarsi reazioni ritardate fino a 3-4 giorni dopo l'iniezione. Il medico può decidere di non usare DARZALEX se lei dovesse avere una forte reazione all'iniezione.

In alcuni casi si può manifestare una reazione allergica seria che può includere gonfiore al viso, labbra, bocca, lingua o gola, difficoltà a deglutire o a respirare oppure eruzione cutanea che causa prurito (orticaria). Vedere paragrafo 4.

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 per curare i sintomi, o di interrompere l'iniezione. Quando queste reazioni saranno scomparse, o migliorate, l'iniezione potrà riprendere.

Riduzione del numero delle cellule del sangue

DARZALEX può ridurre il numero dei globuli bianchi che contribuiscono a combattere le infezioni e le cellule del sangue denominate piastrine che contribuiscono alla coagulazione del sangue. Informi il suo operatore sanitario se sviluppa qualsiasi sintomo di infezione come febbre o qualsiasi sintomo di riduzione delle conte piastriniche come lividi o sanguinamento.

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.

Epatite B

Informi il medico se ha mai avuto o potrebbe avere in questo momento un'infezione da epatite B in quanto DARZALEX potrebbe causare di nuovo l'attivazione del virus dell'epatite B. Il medico controllerà i segni di questa infezione prima, durante e per qualche tempo dopo il trattamento con DARZALEX. Informi immediatamente il medico se si verifica un peggioramento nel Suo senso di stanchezza o un ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi.

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.

Contraccezione

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

Allattamento

Lei e il medico deciderete se i benefici dell'allattamento sono superiori al rischio per il bambino. 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 soluzione per iniezione sottocutanea contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per 15 mL, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea contiene sorbitolo

Sorbitolo è una fonte di fruttosio. Se il medico le ha detto che lei è intollerante ad alcuni zuccheri, o se ha una diagnosi di intolleranza ereditaria al fruttosio, una rara malattia genetica per cui i pazienti non riescono a trasformare il fruttosio, parli con il medico prima che lei prenda questo medicinale.

3. Come si usa DARZALEX

Quanto se ne somministra

La dose di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea è di 1800 mg.

DARZALEX può essere somministrato da solo o insieme ad altri medicinali usati per il trattamento del mieloma multiplo o con altri medicinali usati per trattare l'amiloidosi AL. DARZALEX viene normalmente somministrato come segue:

- una volta alla settimana per le prime 8 settimane
- poi una volta ogni 2 settimane per 16 settimane
- poi una volta ogni 4 settimane purché le condizioni di salute non peggiorino.

Quando DARZALEX è somministrato insieme ad altri medicinali, il medico può modificare l'intervallo tra le dosi nonché il numero di trattamenti ricevuti.

Come viene somministrato il medicinale

DARZALEX Le verrà somministrato da un medico o da un infermiere come iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea) nel corso di circa 3-5 minuti. Viene somministrato nella zona dello stomaco (addome), non in altre parti del corpo, e non in zone dell'addome in cui la pelle appare arrossata, presenta lividi, è dolorante o dura o dove sono presenti cicatrici.

Se lamenta dolore durante l'iniezione, il medico o l'infermiere potrà interrompere l'iniezione e somministrarle l'iniezione rimanente in un'altra zona dell'addome.

Medicinali somministrati durante il trattamento con DARZALEX

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

Prima di ogni iniezione 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 iniezione 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 deve

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 sintomi nei 3-4 giorni dopo l'iniezione. Può essere necessario assumere altri medicinali, o sospendere o interrompere l'iniezione.

Queste reazioni includono i seguenti sintomi:

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

- brividi
- mal di gola, tosse
- sensazione di vomito (nausea)
- vomito
- naso che prude, che cola o chiuso
- sensazione di mancanza di respiro o altri problemi di respirazione.

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- dolore toracico
- capogiri o stordimento (ipotensione)
- prurito
- respiro corto.

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1000):

- una reazione allergica seria che può includere gonfiore al viso, labbra, bocca, lingua o gola, difficoltà a deglutire o a respirare oppure eruzione cutanea pruriginosa (orticaria). Vedere paragrafo 2.

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

Reazioni nel sito di iniezione

Con DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea possono verificarsi reazioni cutanee in corrispondenza o in prossimità del sito di iniezione (reazioni locali), comprese reazioni nel sito di iniezione. Queste reazioni sono comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10) e i sintomi in corrispondenza del sito di iniezione possono includere:

- arrossamento della pelle
- prurito
- gonfiore, dolore, lividi, eruzione cutanea e sanguinamento.

Altri effetti indesiderati

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

- febbre
- sensazione di grande stanchezza
- diarrea
- stitichezza
- perdita di appetito
- difficoltà a dormire
- mal di testa
- danno ai nervi che può causare formicolio, intorpidimento o dolore
- eruzione cutanea
- spasmi muscolari
- dolore alle articolazioni
- mani, caviglie o piedi gonfi
- sensazione di debolezza
- mal di schiena
- infezione ai polmoni (polmonite)
- bronchite
- 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, leucopenia)
- basso numero di un tipo di cellule del sangue chiamate piastrine che contribuiscono alla coagulazione del sangue (trombocitopenia).

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- battito cardiaco irregolare (fibrillazione atriale)
- accumulo di liquido nei polmoni che provoca sensazione di mancanza di respiro
- infezione del tratto urinario
- infezione severa in ogni parte del corpo (sepsi)
- disidratazione
- alti livelli di zucchero nel sangue (iperglicemia)
- bassi livelli di calcio nel sangue
- capogiri
- svenimenti
- dolore dei muscoli toracici
- influenza
- brividi
- prurito
- sensazione insolita sulla pelle (come pizzicore o formicolio)
- infiammazione del pancreas
- pressione alta del sangue.

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- infiammazione al fegato (epatiti)
- un tipo di infezione da herpes virus (infezione da citomegalovirus).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema

nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come si conserva DARZALEX

DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea 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 e sul flaconcino 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 soluzione contiene 120 mg di daratumumab. Un flaconcino da 15 ml di soluzione iniettabile contiene 1800 mg di daratumumab.
- Gli eccipienti sono ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20), L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, L-metionina, polisorbato 20, sorbitolo (E420) e acqua per preparazioni iniettabili (vedere "DARZALEX contiene sodio e sorbitolo" al paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di DARZALEX e contenuto della confezione

DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea è un liquido da incolore a giallo.

DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea è fornito in una scatola di cartone contenente 1 flaconcino di vetro monouso.

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
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън&ДжонсънБългария” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
janssenhu@its.jnj.com
Tel.: +36 1 884 2858

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγιής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA.

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:

DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea deve essere somministrato da personale sanitario professionale.

Per prevenire errori terapeutici, è importante controllare le etichette del flaconcino per garantire che al paziente vengano somministrate la formulazione (endovenosa o sottocutanea) e la dose corrette come da prescrizione. DARZALEX soluzione iniettabile deve essere somministrato esclusivamente mediante iniezione sottocutanea, utilizzando la dose indicata. La formulazione sottocutanea di DARZALEX non è destinata alla somministrazione endovenosa.

DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea è esclusivamente monouso ed è pronto per l'uso.

- DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea è compatibile con siringhe di polipropilene o polietilene; set per infusione sottocutanea di polipropilene, polietilene o polivinilcloruro (PVC) e aghi di trasferimento e di iniezione di acciaio inossidabile.
- DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea deve essere una soluzione da trasparente a opalescente e da incolore a gialla. Non usare la soluzione se sono visibili particelle opache, cambiamento di colore o altre particelle estranee.
- Estrarre il flaconcino di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea dal frigorifero dove è conservato (2°C-8°C) e lasciarlo equilibrare a temperatura ambiente (15°C-30°C). Il flaconcino non forato può essere conservato a temperatura e luce ambiente per un massimo di 24 ore nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Tenere al riparo dalla luce solare diretta. Non agitare.
- Preparare la siringa di somministrazione in condizioni asettiche controllate e convalidate.
- Per evitare ostruzioni dell'ago, collegare l'ago ipodermico per iniezioni o il set per infusione sottocutanea alla siringa immediatamente prima dell'iniezione.

Conservazione della siringa preparata

- Se la siringa contenente DARZALEX non viene utilizzata immediatamente, conservare la soluzione di DARZALEX per massimo 4 ore a temperatura e luce ambiente.

Somministrazione

- Iniettare 15 mL di DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea nel tessuto sottocutaneo dell'addome a circa 7,5 cm a destra o a sinistra dell'ombelico in circa 3-5 minuti. Non iniettare DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea in altre sedi, perché al momento non sono disponibili dati.
- I siti di iniezione devono essere alternati nelle iniezioni successive.
- DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea non deve mai essere iniettato in zone dove la pelle presenta arrossamenti, lividi, sensibilità o indurimenti, o in zone dove sono presenti cicatrici.
- Sospendere o rallentare la velocità di somministrazione se il paziente lamenta dolore. Se il dolore non viene alleviato rallentando l'iniezione, si può scegliere un secondo sito di iniezione sul lato opposto dell'addome per somministrare la dose rimanente.
- Durante il trattamento con DARZALEX soluzione per iniezione sottocutanea, non somministrare altri medicinali per uso sottocutaneo nello stesso sito usato per DARZALEX.
- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.