IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Dalinvi® SC

daratumumabe solução injetável

APRESENTAÇÃO

Solução injetável de 120 mg/mL de daratumumabe em embalagem com 1 frasco-ampola de 15 mL.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 1.800 mg de daratumumabe em 15 mL de solução.

Excipientes: hialuronidase humana recombinante, histidina, cloridrato de histidina monoidratado, levometionina, polissorbato 20, sorbitol, água para injetáveis.

Este medicamento contém hialuronidase humana recombinante (rHuPH20), um intensificador de permeação. A rHuPH20 degrada o ácido hialurônico em condições fisiológicas e atua como fator de disseminação *in vivo*. Assim, quando combinada ou co-formulada com certos medicamentos injetáveis, a rHuPH20 facilita a absorção e dispersão desses medicamentos, facilitando temporariamente a permeabilidade através do tecido conjuntivo no espaço subcutâneo.

INFORMAÇÃO TÉCNICA PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Atenção: As informações contidas nesta bula se aplicam exclusivamente ao medicamento DALINVI® SC

1. INDICAÇÕES

DALINVI® SC é indicado:

- em combinação com bortezomibe, talidomida e dexametasona para o tratamento de pacientes recém-diagnosticados com mieloma múltiplo elegíveis a transplante autólogo de células-tronco.
- em combinação com lenalidomida e dexametasona ou bortezomibe, melfalana e prednisona para o tratamento de pacientes recém-diagnosticados com mieloma múltiplo que são inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco.
- em combinação com lenalidomida e dexametasona ou pomalidomida e dexametasona ou bortezomibe e dexametasona, para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos um tratamento prévio.
- em combinação com carfilzomibe e dexametasona, para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que receberam de uma a três linhas de tratamento prévio.
- em monoterapia, para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos três linhas de tratamento prévio, incluindo um inibidor de proteassoma (IP) e um agente imunomodulador (IMiD), ou que foram duplamente refratários a um IP e um agente imunomodulador.
- para o tratamento de pacientes com amiloidose de cadeia leve (AL).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Experiência clínica com a formulação subcutânea de DALINVI® SC

Monoterapia – mieloma múltiplo recidivado/refratário

MMY3012, um estudo aberto, randomizado, de fase 3, de não-inferioridade, comparou a eficácia e segurança do tratamento com a formulação subcutânea de **DALINVI® SC** (1.800 mg) versus intravenosa (16 mg/kg) de daratumumabe em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que tinham recebido pelo menos 3 linhas anteriores de terapia que incluíam um inibidor de proteassoma e um agente imunomodulador ou que fossem duplo-refratários a um inibidor do proteassoma e a um agente imunomodulador. O tratamento continuou até toxicidade inaceitável ou progressão da doença.

Um total de 522 pacientes foram randomizados: 263 para o braço de formulação **DALINVI® SC** e 259 para o braço daratumumabe IV. As características demográficas e da doença foram balanceadas entre os dois grupos de tratamento. A mediana de idade dos pacientes foi de 67 anos (variação: 33-92 anos), 55% eram do sexo masculino e 78% eram caucasianos. O peso mediano dos pacientes foi de 73 kg (variação: 29 – 138 kg). Os pacientes tinham recebido uma mediana de 4 linhas prévias de terapia. Um total de 51% dos pacientes tiveram transplante autólogo de células-tronco (TACT) prévio, 100% dos pacientes foram previamente tratados com IP(s) e IMiD (s); 49% desses pacientes eram refratários à IP e IMiD; e a maioria dos pacientes foi refratária à linha de tratamento prévio.

O estudo foi desenhado para demonstrar a não-inferioridade do tratamento com a formulação de **DALINVI® SC** versus daratumumabe IV com base nos desfechos primários de eficácia da taxa de resposta global (TRG), seguindo os critérios de resposta do Grupo de Trabalho Internacional em Mieloma (IMWG), e na $C_{mín}$ máxima na pré-dose do Dia 1 do Ciclo 3 (vide "Propriedades Farmacocinéticas"). A TRG, definida como a proporção de pacientes que atingem uma resposta parcial (RP) ou melhor, foi de 41,1% (IC de 95%: 35,1%; 47,3%) no braço da formulação **DALINVI® SC** e 37,1% (IC de 95%: 31,2%; 43,3%) no braço de daratumumabe IV.

Este estudo atingiu seus objetivos primários para demonstrar que a formulação de **DALINVI® SC** é não inferior ao daratumumabe IV em termos de TRG e a concentração mínima ($C_{mín}$) máxima. Os resultados são fornecidos na Tabela 1.

Tabela 1: Principais resultados do estudo MMY3012

	daratumumabe SC (N = 263)	**daratumumabe IV (N = 259)**
Desfecho Primário		
Resposta global (RCr+RC+RPMB+RP), n (%)[a]	108 (41,1%)	96 (37,1%)
IC de 95% (%)	(35,1%; 47,3%)	(31,2%; 43,3%)
Razão das taxas de resposta (IC de 95%)[b]		1,11 (0,89; 1,37)
Resposta Completa (RC) ou melhor, n (%)	5 (1,9%)	7 (2,7%)
Resposta parcial muito boa (RPMB)	45 (17,1%)	37 (14,3%)
Resposta parcial (RP)	58 (22,1%)	52 (20,1%)
Desfechos Secundário		
Taxa de reação relacionada à infusão, n (%)[c]	33 (12,7%)	89 (34,5%)
Sobrevida livre de progressão, meses		
Mediana (IC de 95%)	5,59 (4,67; 7,56)	6,08 (4,67; 8,31)
Razão de risco (IC de 95%)		0,99 (0,78; 1,26)

daratumumabe SC = daratumumabe subcutâneo; daratumumabe IV = daratumumabe intravenoso; RCr = resposta completa restrita; RC = resposta completa; RPMB = resposta parcial muito boa; RP = resposta parcial

a. Baseado na população total com intenção de tratar.
b. valor de p < 0,0001 do teste de Farrington-Manning para hipótese de não-inferioridade.
c. Baseado na população de segurança. Valor-P < 0,0001 do teste de qui-quadrado de Cochran-Mantel-Haenszel.

Após uma mediana de acompanhamento de 29,3 meses, a mediana de sobrevida global (SG) foi de 28,2 meses (IC 95%: 22,8-NE) no braço da formulação **DALINVI® SC** e foi de 25,6 meses (IC 95%: 22,1-NE) no braço daratumumabe IV.

Os resultados de segurança e tolerabilidade, incluindo pacientes com menor peso, foram consistentes com o perfil de segurança conhecido para a formulação de **DALINVI® SC** e daratumumabe IV.

Os resultados do Questionário de Satisfação com a Terapia do Câncer (CTSQ) modificado, um questionário de desfecho relatado pelo paciente que avalia a satisfação do paciente com sua terapia, demonstraram que os pacientes que receberam a formulação subcutânea de **DALINVI® SC** tiveram maior satisfação com sua terapia em comparação com os pacientes que receberam a formulação de daratumumabe IV.

Tratamentos combinados em mieloma múltiplo

MMY2040 foi um estudo aberto, avaliando a eficácia e segurança da formulação de **DALINVI® SC** 1800 mg:

- Braço D-VMP: DALINVI em combinação com bortezomibe, melfalana e prednisona (D-VMP) em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticados (MM) e inelegíveis ao transplante. O bortezomibe foi administrado por injeção subcutânea (SC) numa dose de 1,3 mg/m^2 de superfície corporal duas vezes por semana nas Semanas 1, 2, 4 e 5 durante o primeiro ciclo de 6 semanas (Ciclo 1; 8 doses), seguido de administrações uma vez por semana nas Semanas 1, 2, 4 e 5 por mais oito ciclos de 6 semanas (Ciclos 2-9; 4 doses por ciclo). A melfalana a 9 mg/m^2 e prednisona a 60 mg/m^2 foram administradas por via oral nos Dias 1 a 4 dos nove ciclos de 6 semanas (Ciclos 1-9). A formulação de **DALINVI® SC** foi mantida até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A mediana de acompanhamento dos pacientes foi de 6,9 meses.

A mediana de idade foi de 75 anos e aproximadamente 51% tinham ≥75 anos de idade. O sexo dos pacientes foi distribuído uniformemente. A maioria dos pacientes era branca (69%). Na triagem, 33% dos pacientes eram ISS I (Sistema de Estadiamento Internacional), 45% ISS II e 22% ISS III.

Braço D-Rd: DALINVI em combinação com lenalidomida e dexametasona (D-Rd) em pacientes com MM recidivado ou refratário. A lenalidomida [25 mg uma vez por dia, via oral, nos dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias (4 semanas)] foi administrada com doses baixas de dexametasona 40 mg/semana (ou uma dose reduzida de 20 mg/semana para pacientes >75 anos ou IMC <18,5). A formulação subcutânea de **DALINVI® SC** foi mantida até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A mediana de acompanhamento dos pacientes foi de 7,1 meses.

A mediana de idade foi de 69 anos. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (69%). A maioria dos pacientes era branca (69%). Na triagem, 42% dos pacientes eram ISS I, 30% ISS II e 28% ISS III. Os pacientes receberam uma mediana de 1 linha de tratamento anterior, 52% dos pacientes receberam o transplante autólogo de células-tronco (TACT). A maioria dos pacientes (95%) recebeu IP prévio, 59% receberam um agente imunomodulador prévio, incluindo 22% que receberam lenalidomida prévia. Cinquenta e quatro por cento (54%) dos pacientes receberam um IP prévio e agentes imunomoduladores.

Braço D-VRd: DALINVI em combinação com bortezomibe, lenalidomida e dexametasona (D-VRd) em pacientes recém-diagnosticados com MM elegíveis ao transplante. O bortezomibe foi administrado por injeção SC a uma dose de 1,3 mg/m^2 de área de superfície corporal, duas vezes por semana, nas Semanas 1 e 2. A lenalidomida foi administrada por via oral a 25 mg, uma vez por dia, nos dias 1-14; dose baixa de dexametasona (40 mg/semana) foi administrada em ciclos de 3 semanas. A duração total do tratamento foi de 4 ciclos.

A mediana de idade foi de 59 anos. A maioria dos pacientes (81%) se inseriam no intervalo de 18 a <65 anos de idade e eram do sexo masculino (72%). A maioria dos pacientes era branca (57%); 45% tinham ISS I, 34% ISS II e 21% ISS III na triagem.

Braço D-Kd: Em combinação com carfilzomibe e dexametasona (D-Kd) para pacientes em primeira recidiva ou MM refratário após o tratamento inicial com um regime contendo lenalidomida. Carfilzomibe foi administrado por infusão IV em uma dose de 20 mg/m^2 no Ciclo 1 Dia 1. Caso essa dose tenha sido tolerada, carfilzomibe passou a ser administrado em uma dose de 70 mg/m^2 por uma infusão IV de 30 minutos, no Ciclo 1, Dia 8 e Dia 15, seguido pelos Dias 1, 8 e 15 de cada ciclo subsequente. Uma dose de 40 mg de dexametasona por semana (ou uma dose reduzida de 20 mg por semana para pacientes ≥75 anos ou IMC <18,5) foi administrada concomitantemente. A formulação de **DALINVI® SC** foi continuada até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A mediana de duração do acompanhamento dos pacientes foi de 9,2 meses.

A mediana de idade foi de 61 anos e 52% eram do sexo masculino. A maioria dos pacientes era branca (73%), 68% dos pacientes eram ISS I, 18% ISS II e 14% ISS III na triagem. Um total de 79% dos pacientes havia recebido transplante autólogo de células tronco anteriormente; 91% dos pacientes já haviam recebido IP. Todos os pacientes receberam uma linha de tratamento prévio com exposição à lenalidomida e 62% dos pacientes eram refratários à lenalidomida.

Um total de 265 pacientes (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67; D-Kd:66) foram incluídos. Os resultados de eficácia foram determinados por algoritmo computacional usando os critérios de resposta IMWG durante o estudo. Taxa de resposta global foi o desfecho primário para D-VMP, D-Rd e D-Kd e resposta parcial muito boa (RPMB) ou melhor foi o desfecho primário para D-VRd e ambos foram atingidos (ver Tabela 2). A taxa de doença residual mínima negativa (DRM) para pacientes no braço D-Kd foi de 24%, baseada na população total tratada e considerando um limite de 10^{-5}.

Tabela 2: Resultados de eficácia do estudo MMY2040

	D-VMP (n = 67)	**D-Rd (n = 65)**	**D-VRd (n = 67)**	**D-Kd (n=66)**
Resposta global (RCr + RC + RPMB + RP), n (%)[a]	59 (88,1%)	59 (90,8%)	65 (97,0%)	56 (84,8%)
IC de 90% (%)	(79,5%; 93,9%)	(82,6%; 95,9%)	(90,9%; 99,5%)	(75,7%; 91,5%)
Resposta completa rigorosa (RCr)	5 (7,5%)	4 (6,2%)	6 (9,0%)	11 (16,7%)
Resposta completa (RC)	7 (10,4%)	8 (12,3%)	5 (7,5%)	14 (21,2%)
Resposta parcial muito boa (RPMB)	31 (46,3%)	30 (46,2%)	37 (55,2%)	26 (39,4%)
Resposta parcial (RP)	16 (23,9%)	17 (26,2%)	17 (25,4%)	5 (7,6%)
RPMB ou superior (RCr + RC + RPMB)	43 (64,2%)	42 (64,6%)	48 (71,6%)	51 (77,3%)
IC de 90% (%)	(53,5%; 73,9%)	(53,7%; 74,5%)	(61,2%; 80,6%)	(67,2%; 85,4%)

RCr= resposta completa rigorosa; RPMB= Resposta parcial muito boa; RP= Resposta parcial;
D-VMP = daratumumabe subcutâneo-bortezomibe-melfalana-prednisona; D-RD = daratumumabe subcutâneo-lenalidomida-dexametasona; D-VRd = daratumumabe subcutâneo-bortezomibe-lenalidomida-dexametasona; D-Kd = daratumumabe subcutâneo-carfilzomibe- dexametasona; daratumumabe SC = daratumumabe subcutâneo.
IC = intervalo de confiança
[a] Com base em indivíduos tratados

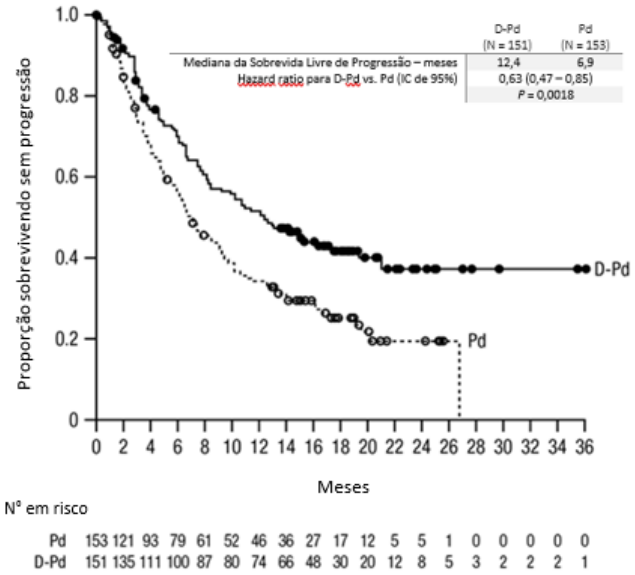
Tratamento combinado com pomalidomida e dexametasona em pacientes com mieloma múltiplo

O estudo MMY3013 foi um estudo aberto, randomizado, ativo-controlado de Fase 3 que comparou o tratamento com **DALINVI® SC** (1800 mg) em combinação com pomalidomida e dexametasona em dose baixa (D-Pd) ao tratamento com pomalidomida e dexametasona em dose baixa (Pd) em pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos uma terapia anterior com lenalidomida e um inibidor de proteossoma (IP). Pomalidomida (4 mg uma vez ao dia por via oral nos Dias 1-21 de ciclos repetidos de 28 dias (4 semanas)) foi administrada com baixa dose oral ou intravenosa de dexametasona 40 mg/semana (ou uma dose reduzida de 20 mg/semana para pacientes > 75 anos). Nos dias de administração de **DALINVI® SC**, 20 mg da dose de dexametasona foram administrados como medicação pré-administração e o restante administrado no dia após a administração. Para pacientes com uma dose reduzida de dexametasona, toda a dose de 20 mg foi administrada como um medicamento de pré-administração de **DALINVI® SC**. Os ajustes de dose para pomalidomida e dexametasona foram aplicados de acordo com as informações de prescrição do fabricante. O tratamento foi continuado em ambos os braços até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Um total de 304 pacientes foram randomizados: 151 para o braço D-Pd e 153 para o braço Pd. As características demográficas e da doença da linha de base foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento. A mediana de idade dos pacientes foi de 67 anos (variação de 35 a 90 anos), 18% tinham ≥ 75 anos, 53% eram homens e 89% caucasianos. Os pacientes receberam uma mediana de 2 linhas anteriores de terapia, com 11% dos pacientes tendo recebido uma linha anterior de terapia. Todos os pacientes receberam um tratamento prévio com um inibidor de proteassoma (IP) e lenalidomida, e 56% dos pacientes receberam um transplante de células-tronco (ASCT). A maioria dos pacientes era refratária à lenalidomida (80%), a um IP (48%) ou a um imunomodulador e a um IP (42%). A eficácia foi avaliada por SLP com base nos critérios IMWG.

Com um acompanhamento mediano de 16,9 meses, a análise primária de SLP no Estudo MMY3013 demonstrou uma melhora estatisticamente significativa no braço D-Pd em comparação com o braço Pd; a mediana de SLP foi de 12,4 meses no braço D-Pd e 6,9 meses no braço Pd (HR [IC 95%]: 0,63 [0,47, 0,85]; valor de p = 0,0018), representando uma redução de 37% no risco de progressão da doença ou morte para pacientes tratados com D-Pd versus Pd. A SG mediana não foi alcançada para nenhum dos grupos de tratamento.

Figura 1: Curva Kaplan-Meier de SLP no Estudo MMY3013



Os resultados de eficácia adicionais do Estudo MMY3013 são apresentados na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3: Resultados de eficácia do Estudo MMY3013[a]

	D-Pd (n=151)	**Pd (n=153)**
Resposta global (RCr+RC+RPMB+PRP) n(%)[a]	104 (68,9%)	71 (46,4%)
Valor de P[b]	<0,0001	
Resposta completa rigorosa (RCr)	14 (9,3%)	2 (1,3%)
Resposta completa (RC)	23 (15,2%)	4 (2,6%)
Resposta parcial muito boa (RPMB)	40 (26,5%)	24 (15,7%)
Resposta parcial (RP)	27 (17,9%)	41 (26,8%)
Taxa de DRM negativa[c] n(%)[i]	13 (8,7%)	3 (2,0%)
IC de 95% (%)	(4,7%, 14,3%)	(0,4%; 5,6%)
Valor de P[d]	0,0102	

D-Pd = daratumumabe-pomalidomida-dexametasona; Pd = pomalidomida-dexametasona; DRM = doença residual mínima;
IC = intervalo de confiança
[a] Baseado na população total com intenção de tratar
[b] Valor de p do teste qui-quadrado de Cochran Mantel-Haenszel ajustado para fatores de estratificação
[c] Taxa de DRM Negativa baseada na População com intenção de tratar e um limite de 10^{-5}
[d] Valor de p do teste exato de Fisher.

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

Os pacientes tratados com D-Pd relataram uma redução na gravidade da dor medida com o EORTC QLQ-C30 e mantiveram a qualidade de vida relacionada à saúde, sintomas e funcionamento para as outras subescalas do EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-MY20. Esses benefícios não foram observados em pacientes tratados com Pd.

Tratamento combinado com bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona em pacientes com amiloidose AL

AMY3001 é um estudo aberto, randomizado, ativo-controlado de Fase 3, que comparou o tratamento de **DALINVI® SC** (1800 mg) em combinação com bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona (D-VCd) ao tratamento com bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona (VCd) em pacientes com amiloidose AL recém-diagnosticada. A randomização foi estratificada pelo Sistema de Estadiamento Cardíaco da amiloidose AL, por países que normalmente oferecem transplante autólogo de células-tronco (TACT) para pacientes com amiloidose AL, e função renal.

Bortezomibe (SC; 1,3 mg/m^2 de área de superfície corporal), ciclofosfamida (oral ou IV; 300 mg/m^2 de área de superfície corporal; dose máxima de 500 mg) e dexametasona (oral ou IV; 40 mg ou uma dose reduzida de 20 mg para pacientes >70 anos ou índice de massa corporal (IMC) <18,5 ou aqueles que têm hipervolemia, diabetes mellitus mal controlada ou intolerância anterior à terapia com esteróides) foram administrados semanalmente nos Dias 1, 8, 15 e 22 de ciclos de 28 dias (4 semanas). Nos dias da dosagem de **DALINVI® SC**, 20 mg da dose de dexametasona foram administrados como medicamento pré-injeção e o restante administrado no dia seguinte à administração de **DALINVI® SC**. Bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona foram administrados por seis ciclos de 28 dias (4 semanas) em ambos os braços de tratamento, enquanto o tratamento com **DALINVI® SC** foi continuado até a progressão da doença, início da terapia subsequente ou um máximo de 24 ciclos (~ 2 anos) a partir da primeira dose do tratamento do estudo. Os ajustes de dose para bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona foram aplicados de acordo com as informações de prescrição do fabricante.

Um total de 388 pacientes foram randomizados: 195 para o braço D-VCd e 193 para o braço VCd. As características demográficas e da doença foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento. A maioria (79%) dos pacientes tinha doença de cadeia leve lambda livre. A mediana da idade dos pacientes foi de 64 anos (variação: 34 a 87); 47% tinham ≥ 65 anos; 58% eram homens; 76% caucasianos, 17% asiáticos e 3% afro-americanos; 23% tinham amiloidose AL de Clínica Cardíaca Estágio I, 40% tinham Estágio II, 35% tinham Estágio IIIA e 2% tinham Estágio IIIB. O número mediano de órgãos envolvidos foi 2 (variação: 1-6) e 66% dos pacientes tinham 2 ou mais órgãos envolvidos. O envolvimento de órgãos vitais foi: 71% cardíaco, 59% renal e 8% hepático. A principal medida de desfecho de eficácia foi a taxa de resposta hematológica completa (RC Hem), conforme determinado pela avaliação do Comitê de Revisão Independente com base nos Critérios de Consenso Internacional. O estudo AMY3001 demonstrou uma melhoria na RC Hem no braço D-VCd em comparação com o braço VCd. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4: Resultados de eficácia do Estudo AMY3001[a]

	D-VCd (n=195)	**VCd (n=193)**	**Valor de P**
Resposta hematológica completa (RC Hem), n (%)	104 (53,3%)	35 (18,1%)	<0,0001[b]
Resposta Parcial Muito Boa (RPMB), n (%)	49 (25,1%)	60 (31,1%)	
Resposta Parcial (RP), n (%)	26 (13,3%)	53 (27,5%)	
Resposta Hematológica Parcial Muito Boa ou melhor (RC Hem + RPMB), n (%)	153 (78,5%)	95 (49,2%)	<0,0001[b]

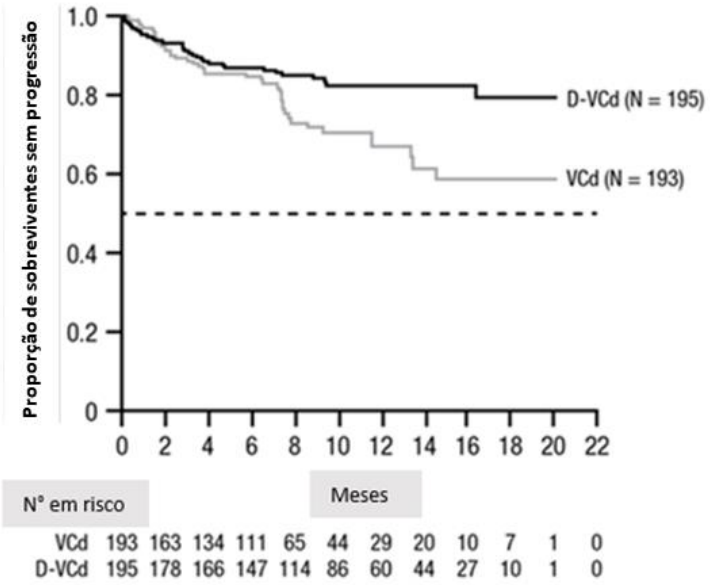
Sobrevida livre de progressão de deterioração de órgão principal (DOP-SLP), Razão de Risco com IC de 95%[c]	0,58 (0,36; 0,93)		0,0211[d]
Taxa de resposta cardíaca em 6 meses, n/N (%)[e]	49/118 (42%)	26/117 (22%)	
Taxa de resposta renal em 6 meses, n/N (%)[f]	63/117 (54%)	31/113 (27%)	

D-VCd = daratumumabe-bortezomibe-ciclofosfamida-dexametasona; VCd = bortezomibe-ciclofosfamida-dexametasona

a. Baseado na população total com intenção de tratar
b. Valor de p do teste qui-quadrado de Cochran Mantel-Haenszel
c. DOP-SLP definida como a sobrevida livre de progressão hematológica de deterioração de órgão principal (cardíaco ou renal) ou morte
d. Valor de p nominal do teste de log-rank ponderado de censura de probabilidade inversa
e. n = número de indivíduos que tiveram resposta cardíaca em 6 meses; N = número de indivíduos que foram avaliáveis como cardíacos para resposta
f. n = número de indivíduos que tiveram resposta renal em 6 meses; N = número de indivíduos que foram avaliáveis como renais para resposta

Nos pacientes respondedores, o tempo médio para RC Hem foi de 60 dias (variação: 8 a 299 dias) no grupo D-VCd e 85 dias (variação: 14 a 340 dias) no grupo VCd. O tempo médio para atingir RPMB ou melhor foi de 17 dias (variação: 5 a 336 dias) no grupo D-VCd e 25 dias (variação: 8 a 171 dias) no grupo VCd. A duração mediana da RC Hem não foi alcançada em nenhum dos braços.

Figura 2: Curva Kaplan-Meier Ponderada de DOP-SLP no Estudo AMY30011



A mediana de acompanhamento é de 11,4 meses. A mediana de sobrevida livre de progressão de deterioração de órgão principal (DOP-SLP) não foi alcançada para os pacientes em nenhum dos braços. A mediana da sobrevida livre de evento de deterioração de órgão principal (DOP-SLE) não foi alcançada para pacientes que receberam D-VCd e foi de 8,8 meses para pacientes que receberam VCd. A taxa de risco para DOP-SLE foi de 0,39 (IC 95: 0,27, 0,56) e o valor de p nominal foi <0,0001. Os dados de sobrevida global (SG) não estavam maduros até o momento da análise. Um total de 56 mortes foi observado [N = 27 (13,8%) D- VCd vs. N = 29 (15%) grupo VCd].

Os pacientes tratados com D- VCd relataram melhora clinicamente significativa na fadiga e no estado de saúde global em comparação com VCd na semana 16 de tratamento, avaliados usando EORTC QLQ-C30 (Índice do Questionário de Qualidade de Vida de 30 itens da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer). Após 6 ciclos de tratamento, houve melhorias significativas nos resultados de QVRS (qualidade de vida relacionada à saúde) dos pacientes que continuaram o tratamento com daratumumabe. Nenhum ajuste foi feito para multiplicidade.

Experiência clínica com formulação intravenosa de DALINVI®

Mieloma múltiplo recém-diagnosticado

Terapia de combinação com bortezomibe, talidomida e dexametasona para pacientes elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco (TACT)

MMY3006 é um estudo de Fase 3, aberto, randomizado, controlado por ativo, que comparou o tratamento de indução e consolidação com daratumumabe intravenoso 16 mg/kg em combinação com bortezomibe, talidomida e dexametasona (D-VTd) ao tratamento com bortezomibe, talidomida e dexametasona (VTd) em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticados elegíveis ao TACT. A fase de consolidação do tratamento começou no mínimo 30 dias após o TACT, quando o paciente se recuperou o suficiente e o enxerto estava completo.

O bortezomibe foi administrado por injeção subcutânea (SC) ou por injeção intravenosa (IV) a uma dose de 1,3 mg/m^2 de área de superfície corporal duas vezes por semana durante duas semanas (dias 1, 4, 8 e 11). Esse esquema posológico se repetiu nos 4 ciclos de indução e nos 2 ciclos de consolidação após o TACT. Cada ciclo era composto por 28 dias (4 semanas). A talidomida foi administrada por via oral a 100 mg por dia, todos os dias, durante os seis ciclos. A dexametasona (oral ou intravenosa) foi administrada em 40 mg nos dias 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23 dos ciclos 1 e 2, e nos dias 1-2 dos ciclos 3 e 4; e 20 mg nos dias 8, 9, 15, 16 dos ciclos 3-4. A dexametasona 20 mg foi administrada nos Dias 1, 2, 8, 9, 15, 16 nos ciclos 5 e 6. Nos dias da infusão IV de daratumumabe, a dose de dexametasona foi administrada por via intravenosa como uma medicação pré-infusão. Ajustes de dose para o bortezomibe, talidomida e dexametasona foram aplicados de acordo com as informações das bulas dos respectivos produtos.

Um total de 1.085 pacientes foram randomizados: 543 para o braço D-VTd e 542 para o braço VTd. As características demográficas e da doença foram balanceadas entre os dois grupos de tratamento. A mediana da idade foi de 58 anos (intervalo: 22 a 65 anos). A maioria era do sexo masculino (59%), 48% ECOG 0, 42% ECOG 1 e 10% ECOG 2. Quarenta por cento (40%) tinham ISS I, 45% ISS II e 15% ISS III.

A eficácia foi avaliada pela taxa de resposta completa rigorosa (RCr) no dia 100 pós-transplante.

Tabela 5: Resultados de eficácia do estudo MMY3006[a]

	D-VTd (n = 543)	**VTd (n = 542)**	**Valor P[b]**
Avaliação da resposta dia 100 pós-transplante			
Resposta completa rigorosa (RCr)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0, 10
RC ou melhor (RCr + RC)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	< 0,0001
Resposta parcial muito boa ou melhor (RCr + RC + RPMB)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
DRM negativa[c] n (%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	< 0,0001
IC de 95% (%)	(59,5%, 67,8%)	(39,3%, 47,8%)	
Razão de Risco com IC de 95%[d]	2,27 (1,78, 2,90)		
DRM negativa[e] n (%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	< 0,0001
IC de 95% (%)	(29,7%, 37,9%)	(16,6%, 23,5%)	
Razão de Risco com IC de 95%[d]	2,06 (1,56, 2,72)		

D-VTd = daratumumabe-bortezomibe-talidomida-dexametasona; VTd = bortezomibe-talidomida-dexametasona; DRM = doença residual mínima; IC = intervalo de confiança;
[a] Com base na população com intenção de tratar
[b] Valor de P do teste qui-quadrado de Cochran Mantel-Haenszel.
[c] Com base no limite de 10^{-5}
[d] A estimativa de Mantel-Haenszel da razão de chances comuns para tabelas estratificadas é usada.
[e] Inclui apenas pacientes que atingiram a DRM negativa (limite de 10^{-5}) e RC ou melhor

Com uma mediana de acompanhamento de 18,8 meses, a análise primária da SLP no estudo MMY3006 demonstrou melhora da sobrevida livre de progressão (SLP) no braço D-VTd em relação ao braço VTd; a mediana da SLP não foi atingida em nenhum braço. O tratamento com D-VTd resultou em redução do risco de progressão ou morte em 53% em relação ao VTd (HR = 0,47; IC de 95%: 0,33, 0,67; p < 0,0001). Resultados de uma análise atualizada da SLP após uma mediana de acompanhamento de 44,5 meses continuaram demonstrando uma melhora na SLP para pacientes no braço DVTd quando comparado ao braço VTd. A mediana da SLP não foi alcançada no braço DVTd e foi de 51,5 meses no braço VTd (HR = 0,58; IC 95%: 0,47-0,71; p < 0,0001), representando uma redução de 42% no risco de progressão da doença ou morte em pacientes tratados com DVTd.

Terapia de combinação com lenalidomida e dexametasona (Rd) para pacientes inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco (TACT)

MMY3008 é um estudo de Fase 3, aberto, randomizado, controlado por ativo, que comparou o tratamento com daratumumabe IV 16 mg/kg em combinação com lenalidomida e baixa dose de dexametasona (D-Rd) ao tratamento com lenalidomida e baixa dose de dexametasona (Rd) em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticados. A lenalidomida [(25 mg uma vez ao dia por via oral nos dias 1-21 dos ciclos repetidos de 28 dias (4 semanas)] foi administrada com baixa dose de dexametasona oral ou intravenosa 40 mg/semana (ou uma dose reduzida de 20 mg/semana para pacientes >75 anos ou IMC <18,5). Nos dias de infusão intravenosa de daratumumabe, a dose de dexametasona foi administrada como medicamento pré-infusão. Os ajustes de dose para lenalidomida e dexametasona foram aplicados de acordo com as informações de prescrição do fabricante. O tratamento foi mantido em ambos os braços até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Um total de 737 pacientes foram randomizados: 368 para o braço D-Rd e 369 para o braço Rd. As características demográficas e da doença foram balanceadas entre os dois grupos de tratamento. A idade mediana foi de 73 anos (intervalo: 45-90), com 44% dos pacientes com idade ≥75 anos. A maioria era branca (92%), do sexo masculino (52%), 34% possuíam ECOG 0, 50% ECOG 1 e 17% ECOG 2. Vinte e sete por cento (27%) tinham ISS I , 43% ISS II e 29% ISS III. A eficácia foi avaliada pela sobrevida livre de progressão (SLP) com base nos critérios do IMWG e sobrevida global (SG).

Com uma média de acompanhamento de 28 meses, a análise primária da SLP no estudo MMY3008 demonstrou uma melhora no braço D-Rd em comparação ao braço Rd; a SLP mediana não foi atingida no braço D-Rd e foi de 31,9 meses no braço Rd [razão de risco (HR) = 0,56; IC de 95%: 0,43, 0,73; p <0,0001], representando uma redução de 44% no risco de progressão da doença ou morte em pacientes tratados com D-Rd. Resultados de uma análise atualizada da SLP após uma mediana de acompanhamento de 64 meses continuaram demonstrando uma melhora na SLP para pacientes no braço DRd quando comparado ao braço Rd. A mediana da SLP foi de 61,9 meses no braço DRd e foi de 34,4 meses no braço Rd (HR = 0,55; IC 95%: 0,45-0,67; p < 0,0001), representando uma redução de 45% no risco de progressão da doença ou morte em pacientes tratados com DRd.

Após uma mediana de acompanhamento de 56 meses, o braço DRd mostrou uma vantagem na SG sobre o braço Rd (HR=0,68; IC 95%: 0,53-0,86; p=0,0013), representando uma redução de 32% no risco de morte em pacientes tratados no braço DRd. A mediana da SG não foi alcançada para nenhum dos braços. A taxa de sobrevivência em 60 meses foi de 66% (IC 95%: 61-71) no braço DRd e de 53% (IC 95%: 47-59) no braço Rd.

Nos respondedores, o tempo médio para a primeira resposta foi de 1,05 meses (intervalo: 0,2 a 12,1 meses) no grupo D-Rd e 1,05 meses (intervalo: 0,3 a 15,3 meses) no grupo Rd. A duração mediana da resposta não foi alcançada no grupo D-Rd e foi de 34,7 meses (IC de 95%: 30,8, não estimável) no grupo Rd.

Resultados adicionais de eficácia do Estudo MMY3008 são apresentados na Tabela 6 abaixo.

Tabela 6: Resumo dos resultados da eficácia do estudo MMY3008 com DALINVI® intravenoso em mieloma múltiplo

	D-Rd n=368	**Rd n=369**
Sobrevida livre de progressão (SLP) meses		
Mediana[a]	NE	31,87
Razão de Risco (IC de 95%)[b]	0,56 (0,43; 0,73)	
Valor de P[c]	<0,0001	
Resposta global (RCr + RC + RPMB + RP) n (%)[d]	342 (92,9%)	300 (81,3%)
Valor de P[e]	<0,0001	
Resposta completa rigorosa (RCr)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Resposta completa (RC)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Resposta parcial muito boa (RPMB)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Resposta parcial (RP)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
Taxa de DRM negativa (IC de 95%)[f] (%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
IC de 95%	(19,9%, 28,9%)	(4,9%, 10,5%)
Valor de P[g]	<0.0001	

Nota: NE = não estimável; D = daratumumabe intravenoso; Rd = lenalidomida-dexametasona; MRD = doença residual mínima; IC = intervalo de confiança

a. Estimativa de Kaplan-Meier baseada na população com intenção de tratar
b. Estimativa da HR é baseada em um modelo de risco proporcional de Cox ajustado para fatores de estratificação
c. Valor de P baseado no teste de log-rank estratificado ajustado para fatores de estratificação
d. Baseado em estudos de MMY3008 de população com intenção de tratar.
e. Valor de P de Cochran Mantel-Haenszel teste qui-quadrado
f. Taxa de DRM negativa baseia-se na população intenção de tratar e um limite de 10^{-5} para o Estudo MMY3008
g. Valor de P do teste exato de Fisher.

- Terapia de combinação com bortezomibe, melfalana e prednisona (VMP) para pacientes inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco (TACT)

MMY3007 é um estudo de Fase 3, aberto, randomizado, controlado por ativo, que comparou o tratamento com daratumumabe intravenoso 16 mg/kg em combinação com bortezomibe, melfalana e prednisona (D-VMP) ao tratamento com VMP em pacientes com mieloma múltiplo recém diagnosticados. O bortezomibe foi administrado através de injeção subcutânea (SC) a uma dose de 1,3 mg/m^2 de área de superfície corporal duas vezes por semana nas Semanas 1, 2, 4 e 5 no primeiro ciclo de 6 semanas (ciclo 1; 8 doses), seguido de uma vez por semana nas Semanas 1, 2, 4 e 5 por mais oito ciclos de 6 semanas (ciclos 2-9; 4 doses por ciclo). A melfalana na dose de 9 mg/m^2 e prednisona 60 mg/m^2 foram administrados oralmente nos dias 1 a 4 de cada um dos nove ciclos de 6 semanas (ciclos 1- 9). Daratumumabe IV foi administrado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Um total de 706 pacientes foram randomizados: 350 pacientes no braço D-VMP e 356 no braço VMP. As características demográficas e da doença foram balanceadas entre os dois grupos de tratamento. A mediana de idade dos pacientes foi de 71 anos (variação de 40 a 93 anos), com 30% dos pacientes ≥75 anos de idade. A maioria era branca (85%), do sexo feminino (54%), 25% dos pacientes possuíam ECOG 0, 50% ECOG 1 e 25% ECOG 2. Dezenove por cento (19%) dos pacientes tinham ISS I, 42% ISS II e 38% ISS III. A eficácia foi avaliada pela sobrevida livre de progressão com base nos critérios do IMWG e sobrevida global (SG).

Com uma mediana geral de acompanhamento de 16,5 meses, a análise primária da SLP no estudo MMY3007 demonstrou uma melhora no braço D-VMP em comparação ao braço VMP; a mediana de sobrevida livre de progressão não foi alcançada no braço D-VMP e foi de 18,1 meses no braço VMP [razão de risco (HR)=0,5; IC de 95%: 0,38-0,65, valor de p < 0,0001], representando uma redução de 50% no risco de progressão da

doença ou morte para os pacientes tratados com D-VMP. Os resultados de uma análise atualizada da SLP após uma mediana geral de acompanhamento de 40 meses continuaram a mostrar uma melhora na SLP para pacientes no braço D-VMP em comparação com o braço VMP. A SLP mediana foi de 36,4 meses no braço D-VMP e 19,3 meses no braço VMP (HR = 0,42; IC 95%: 0,34, 0,51; p <0,0001), representando uma redução de 58% no risco de progressão da doença ou morte em pacientes tratados com D-VMP.

Após uma mediana geral de acompanhamento de 40 meses, o D-VMP mostrou uma vantagem na sobrevida global (SG) sobre o braço VMP (HR = 0,60; IC 95%: 0,46, 0,80; p = 0,0003), representando uma redução de 40% no risco de morte em pacientes tratados no braço D-VMP. A mediana da SG não foi alcançada para nenhum dos braços.

Nos respondedores, o tempo mediano para a primeira resposta foi de 0,79 meses (intervalo: 0,4 a 15,5 meses) no grupo D-VMP e 0,82 meses (intervalo: 0,7 a 12,6 meses) no grupo VMP. A duração mediana da resposta não foi atingida no grupo de D-VMP e foi de 21,3 meses (intervalo: 18,4; não estimável) no grupo de VMP.

Os resultados de eficácia adicionais do estudo MMY3007 estão apresentados na tabela 7 abaixo.

Tabela 7: Resumo dos resultados da eficácia do estudo MMY3007 com DALINVI® intravenoso em mieloma múltiplo

	D-VMP n = 350	**VMP n = 356**
Sobrevida livre de progressão (SLP) meses		
Mediana[a]	NE	18,14
Razão de Risco (IC de 95%)[b]	0,50 (0,38, 0,65)	
Valor de P[c]	< 0,0001	
Resposta global (RCr + RC + RPMB + RP) n (%)[d]	318 (90,9%)	263 (73,9%)
Valor de P[e]	< 0,0001	
Resposta completa rigorosa (RCr)	63 (18,0%)	25 (7,0%)
Resposta completa (RC)	86 (24,6%)	62 (17,4%)
Resposta parcial muito boa (RPMB)	100 (28,6%)	90 (25,3%)
Resposta parcial (RP)	69 (19,7%)	86 (24,2%)
Taxa de DRM negativa (IC de 95%)[f] (%)	78 (22,3%)	22 (6,2%)
IC de 95%	(18,0%, 27,0%)	(3,9%, 9,2%)
Valor de P[g]	< 0,0001	

Nota: NE = não estimável; D = daratumumabe intravenoso; VMP = bortezomibe-melfalana-prednisona; MRD = doença residual mínima; IC = intervalo de confiança

a. Estimativa de Kaplan-Meier baseada na população com intenção de tratar
b. Estimativa da HR é baseada em um modelo de risco proporcional de Cox ajustado para fatores de estratificação
c. Valor de P baseado no teste de log-rank estratificado ajustado para fatores de estratificação
d. Baseado em estudos de MMY3007 de população com intenção de tratar.
e. Valor de P de Cochran Mantel-Haenszel teste qui-quadrado
f. Taxa de DRM negativa baseia-se na população intenção de tratar e um limite de 10^{-5} para o Estudo MMY3007
g. Valor de P do teste exato de Fisher.

Mieloma múltiplo recidivado/refratário

Terapia de combinação com lenalidomida e dexametasona

MMY3003 é um estudo de Fase 3, aberto, randomizado, controlado por ativo, comparou o tratamento com 16 mg/kg de daratumumabe intravenoso em combinação com lenalidomida e baixa dose de dexametasona (DR-d), ao tratamento com lenalidomida e baixa dose de dexametasona (Rd), em pacientes com mieloma múltiplo que haviam recebido pelo menos um tratamento prévio. A lenalidomida [25 mg, uma vez ao dia, nos dias 1-21 em

ciclos repetidos de 28 dias (4 semanas)] foi administrada com baixa dose de dexametasona oral ou 40 mg/semana por via intravenosa (ou uma dose reduzida de 20 mg/semana para pacientes > 75 anos de idade ou IMC < 18,5). Nos dias de infusão de daratumumabe intravenoso, 20 mg da dose de dexametasona foram administrados como medicação pré-infusão e o restante foi dado um dia após a infusão. Para pacientes com uma dose reduzida de dexametasona, a dose total de 20 mg foi administrada como medicamento de pré-infusão de daratumumabe IV . Os ajustes de dose para a lenalidomida e dexametasona foram feitos conforme orientações descritas nas bulas dos respectivos produtos. O tratamento foi mantido em ambos os braços até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Um total de 569 pacientes foram randomizados, sendo 286 para o braço D-Rd e 283 para o braço Rd. As características demográficas e da doença foram balanceadas entre os braços de daratumumabe IV e do grupo controle. A idade mediana do paciente foi de 65 anos (variação de 34 a 89 anos), 11% tinham ≥ 75 anos, 59% eram homens e 69% caucasianos. Os pacientes haviam recebido uma mediana de 1 linha de tratamento prévio. Sessenta e três por cento (63%) dos pacientes tinham recebido TACT. A maioria dos pacientes (86%) receberam previamente um IP, 55% dos pacientes haviam recebido previamente um IMiD, incluindo 18% dos pacientes que tinham recebido lenalidomida previamente e 44% dos pacientes haviam recebido tratamento prévio com inibidores de proteassoma e agentes imunomoduladores. Vinte e sete por cento (27%) dos pacientes eram refratários a última linha de tratamento, 18% dos pacientes eram refratários somente a IP e 21% eram refratários ao bortezomibe. A eficácia foi avaliada pela SLP com base nos critérios do IMWG e sobrevida global (SG).

Com uma mediana geral de acompanhamento de 13,5 meses, a análise primária da SLP no estudo MMY3003 demonstrou um aumento significativo no braço D-Rd, quando comparado ao braço Rd. A mediana de SLP não foi atingida no braço D-Rd e foi de 18,4 meses no braço Rd [razão de risco (HR) = 0,37; IC de 95%: 0,27; 0,52; p < 0,0001], representando 63% de redução no risco de progressão da doença ou morte nos pacientes tratados com D-Rd. Os resultados de uma análise atualizada da SLP, após uma mediana geral de acompanhamento de 55 meses, continuaram a mostrar uma melhora para os pacientes no braço D-Rd em comparação com o braço Rd. A mediana de SLP foi de 45,0 meses no braço D-Rd e 17,5 meses no braço Rd (HR = 0,44; IC 95%: 0,35, 0,54; p <0,0001), representando uma redução de 56% no risco de progressão da doença ou morte em pacientes tratados com D-Rd.

Após uma mediana de acompanhamento de 80 meses, o braço DRd mostrou uma vantagem na SG sobre o braço Rd (HR=0,73; IC 95%: 0,58-0,91; p=0,0044), representando uma redução de 27% no risco de morte em pacientes tratados no braço DRd. A mediana da SG foi de 67,6 meses no braço DRd e de 51,8 meses no braço Rd. A taxa de sobrevivência em 78 meses foi de 47% (IC 95%: 41-52) no braço DRd e de 35% (IC 95%: 30-41) no braço Rd.

Os resultados de eficácia adicionais do estudo MMY3003 estão apresentados na tabela 8 abaixo.

Tabela 8: Resumo dos resultados da eficácia do estudo MMY3003 com DALINVI® intravenoso em mieloma múltiplo

	D-RD n = 281[h]	**Rd n = 276[h]**
Sobrevida livre de progressão (SLP) meses		
Mediana[a]	NE	18,43
Razão de Risco (IC de 95%)[b]	0,37 (0,27, 0,52)	
Valor de P[c]	< 0,0001	
Resposta global (RCr + RC + RPMB + RP) n (%)[d]	261 (92,9%)	211 (76,4%)
Valor de P[e]	< 0,0001	
Resposta completa rigorosa (RCr)	51 (18,1%)	20 (7,2%)
Resposta completa (RC)	70 (24,9%)	33 (12,0%)
Resposta parcial muito boa (RPMB)	92 (32,7%)	69 (25,0%)
Resposta parcial (RP)	48 (17,1%)	89 (32,2%)
Taxa de DRM negativa (IC de 95%)[f] (%)	60 (21,0%)	8 (2,8%)

IC de 95%	(16,4%, 26,2%)	(1,2%, 5,5%)
Valor de P[g]	< 0,0001	

Nota: NE = não estimável; D = daratumumabe intravenoso; Rd = lenalidomida-dexametasona; DRM = doença residual mínima; IC = intervalo de confiança

a. Estimativa de Kaplan-Meier com base na população de intenção de tratar.
b. A estimativa da razão de risco é baseada em um modelo de risco proporcional de Cox ajustado para fatores de estratificação.
c. Valor de P baseado no teste estratificado de log-rank ajustado para fatores de estratificação.
d. Com base na população avaliável resposta para o Estudo MMY3003.
e. Valor de P do teste qui-quadrado de Cochran Mantel-Haenszel.
f. Taxa de DRM negativa baseia-se na população intenção de tratar e um limite de 10^{-5}.
g. Valor de P do teste exato de Fisher.
h. População avaliável de resposta.

- Terapia de combinação com bortezomibe e dexametasona

MMY3004 é um estudo Fase 3, aberto, randomizado, controlado por ativo, que comparou o tratamento com 16 mg/kg de daratumumabe intravenoso em combinação com o bortezomibe e dexametasona (D-Vd) ao tratamento com bortezomibe e dexametasona (Vd) em pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos um tratamento prévio. O bortezomibe foi administrado através de injeção subcutânea ou injeção intravenosa em uma dose de 1,3 mg/m^2 de área de superfície corporal, duas vezes por semana por duas semanas (Dias 1, 4, 8 e 11) em ciclos de tratamento repetidos de 21 dias (3 semanas), por um total de 8 ciclos. A dexametasona foi administrada por via oral a uma dose de 20 mg nos Dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 dos 8 ciclos de bortezomibe (80 mg/semana para 2 de cada 3 semanas de cada ciclo de bortezomibe) ou uma dose reduzida de 20mg/semana para pacientes >75 anos, IMC < 18,5, com diabetes melitus mal controlada ou intolerância prévia ao tratamento com esteroides. Nos dias de infusão de daratumumabe intravenoso, a dose de 20 mg de dexametasona foi administrada como uma medicação pré-infusão. Para os pacientes em dose reduzida de dexametasona, a dose completa de 20 mg foi administrada como uma medicação pré-infusão de daratumumabe IV. No entanto, a dexametasona 20 mg foi mantida como um medicamento de pré-infusão de daratumumabe IV no braço D-Vd. O daratumumabe IV foi infundido até toxicidade inaceitável ou progressão de doença. O bortezomibe e a dexametasona foram administrados por 8 ciclos de 3 semanas em ambos os braços de tratamento; já o daratumumabe IV foi administrado até à progressão do tratamento. Ajustes de dose para bortezomibe e dexametasona foram feitos conforme orientações presentes nas bulas desses produtos.

Um total de 498 pacientes foram randomizados, sendo 251 pacientes no braço D-Vd e 247 no braço Vd. As características demográficas e da doença foram semelhantes entre os braços de daratumumabe IV e do grupo controle. A mediana de idade dos pacientes foi de 64 anos (variação de 30 a 88 anos), 12% tinham ≥ 75 anos de idade, 57% eram homens; 87% caucasianos. Os pacientes haviam recebido uma mediana de 2 linhas de tratamentos prévios e 61% dos pacientes tinham recebido TACT. Sessenta e nove por cento (69%) dos pacientes haviam recebido previamente inibidores de proteassoma (66% receberam bortezomibe) e 76% dos pacientes receberam agentes imunomoduladores (42% receberam lenalidomida). Trinta e dois por cento (32%) dos pacientes eram refratários a última linha de tratamento e as proporções de pacientes refratários a qualquer tratamento específico prévio estavam bem equilibradas entre os grupos de tratamento. Trinta e três por cento (33%) dos pacientes eram refratários somente aos agentes imunomoduladores e 28% eram refratários à lenalidomida. A eficácia foi avaliada pela SLP com base nos critérios do IMWG e sobrevida global (SG).

Com uma mediana geral de acompanhamento de 7,4 meses, a análise primária da SLP no estudo MMY3004 demonstrou um aumento significativo no braço D-Vd em comparação ao braço Vd. A mediana de sobrevida livre de progressão não foi alcançada no braço D-Vd e foi de 7,2 meses no braço Vd [HR (IC de 95%): 0,39 (0,28; 0,53); valor de p < 0,0001], representando uma redução de 61% no risco de progressão da doença ou morte para os pacientes tratados com D-Vd versus Vd. Os resultados de uma análise atualizada da SLP, após uma mediana de acompanhamento de 50 meses, continuaram a demonstrar um benefício os pacientes no braço D-Vd em comparação com o braço Vd. A mediana de SLP foi de 16,7 meses no braço D-Vd e 7,1 meses no braço Vd (HR [IC 95%]: 0,31 [0,24, 0,39]; valor p <0,0001), representando uma redução de 69% no risco de progressão da doença ou morte em pacientes tratados com D-Vd versus Vd.

Após uma mediana de acompanhamento de 73 meses, o braço DVd mostrou uma vantagem na SG sobre o braço Vd (HR=0,74; IC 95%: 0,59-0,92; p=0,0075), representando uma redução de 26% no risco de morte em pacientes tratados no braço DVd. A mediana da SG foi de 49,6 meses no braço DVd e de 38,5 meses no braço Vd. A taxa de sobrevivência em 72 meses foi de 39% (IC 95%: 33-45) no braço DVd e de 25% (IC 95%: 20-31) no braço Vd.

Os resultados de eficácia adicionais do estudo MMY3004 estão apresentados na tabela 9 abaixo.

Tabela 9: Resumo dos resultados da eficácia do estudo MMY3004 com DALINVI® intravenoso em mieloma múltiplo

	D-Vd n = 240[h]	**Vd n = 234[h]**
Sobrevida livre de progressão (SLP) meses		
Mediana[a]	NE	7,16
Razão de Risco (IC de 95%)[b]	0,39 (0,28, 0,53)	
Valor de P[c]	< 0,0001	
Resposta global (RCr + RC + RPMB + RP) n (%)[d]	199 (82,9%)	148 (63,2%)
Valor de P[e]	< 0,0001	
Resposta completa rigorosa (RCr)	11 (4,6%)	5 (2,1%)
Resposta completa (RC)	35 (14,6%)	16 (6,8%)
Resposta parcial muito boa (RPMB)	96 (40,0%)	47 (20,1%)
Resposta parcial (RP)	57 (23,8%)	80 (34,2%)
Taxa negativa de MRD (IC de 95%)[f] (%)	22 (8,8%)	3 (1,2%)
IC de 95%	(5,6%, 13,0%)	(0,3%, 3,5%)
Valor de P[g]	0,0001	

Nota: NE = não estimável; D = daratumumabe intravenoso; Vd = bortezomibe-dexametasona; DRM = doença residual mínima; IC = intervalo de confiança

a. Estimativa de Kaplan-Meier com base na população de intenção de tratar.
b. A estimativa da razão de risco é baseada em um modelo de risco proporcional de Cox ajustado para fatores de estratificação.
c. Valor de P baseado no teste estratificado de log-rank ajustado para fatores de estratificação.
d. Com base na população avaliável resposta para o Estudo MMY3004.
e. Valor de P do teste qui-quadrado de Cochran Mantel-Haenszel.
f. A taxa de DRM negativa é baseada na população de intenção de tratar e em um limite de 10^{-5}.
g. Valor de P do teste exato de Fisher.
h. População avaliável de resposta.

Referência:

1. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8):754-66.

2. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. N Engl J Med. 2015;373(13):1207-1219.

3. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2016;387(10027):1551-1560.

4. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016 Oct 6;375(14):1319-1331.

5. Moreau P, Attal M, Hulin C et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019 Jul 6;394(10192):29-38.

6. Facon T, Kumar S, Plesner et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. N Engl J Med. 2019 May 30;380(22):2104-2115.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

DALINVI® SC contém hialuronidase humana recombinante (rHuPH20). A rHuPH20 age localmente e transitoriamente para degradar o ácido hialurônico [(AH), um glicosaminoglicano naturalmente encontrado em todo o corpo] na matriz extracelular do espaço subcutâneo por clivagem da ligação entre os dois açúcares (N-acetilglucosamina e ácido glucurônico) que compreendem o ácido hialurônico. A rHuPH20 tem uma meia-vida na pele de menos de 30 minutos.

Os níveis de ácido hialurônico no tecido subcutâneo retornam ao normal dentro de 24 a 48 horas por causa da biossíntese rápida de ácido hialurônico.

Mecanismo de ação

O daratumumabe é um anticorpo monoclonal (mAb) humano $IgG1_k$ que se liga à proteína CD38 expressa na superfície de células em diversas doenças hematológicas malignas, incluindo células plasmáticas clonais em mieloma múltiplo e amiloidose AL, assim como outros tipos de células e tecidos. A proteína CD38 tem várias funções tais como adesão mediada por receptor, sinalização e atividade enzimática.

O daratumumabe mostrou ser um inibidor potente do crescimento *in vitro* de células tumorais que expressam CD38. Com base nos estudos *in vitro*, o daratumumabe pode utilizar várias funções efetoras, resultando em morte de células tumorais mediada imunologicamente. Estes estudos sugerem que o daratumumabe pode induzir a lise de células tumorais através de citotoxicidade dependente do complemento (CDC), citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpo (ADCC) e fagocitose celular dependente de anticorpo (ADCP) em neoplasias que expressam CD38. Um conjunto de células supressoras derivadas da linhagem mieloide (CD38+MDSCs), células T reguladoras (CD38+T_{regs}) e célula B (CD38+B_{regs}) são diminuídas por daratumumabe. As células T (CD3+, CD4+ e CD8+) são também conhecidas por expressar CD38 dependendo do estágio de desenvolvimento e do nível de ativação. Aumentos significativos na contagem absoluta de células T CD4+ e CD8+ e as porcentagens de linfócitos também foram observadas no tratamento com **DALINVI® SC** no sangue periférico total e medula óssea. O sequenciamento de DNA da célula T-receptora verificou que a clonalidade de células T estava aumentada no tratamento com **DALINVI® SC**, indicando um efeito imunomodulador, o que pode contribuir com a resposta clínica.

O daratumumabe induziu apoptose *in vitro* após ligação cruzada mediada por Fc. Além disso, daratumumabe modulou a atividade enzimática por CD38, inibindo a atividade da enzima ciclase e simulando a atividade da hidrolase. A significância desses efeitos *in vitro* no cenário clínico e as implicações para o crescimento tumoral não são bem compreendidas.

Efeitos farmacodinâmicos

Célula natural killer (NK) e contagem de células T

As células NK são conhecidas por expressarem níveis altos de CD38 e são sensíveis à lise celular mediada pelo daratumumabe. Reduções nas contagens absolutas e nas porcentagens do total de células NK (CD16+CD56+) e células NK ativadas (CD16+$CD56^{dim}$) no sangue total periférico e na medula óssea foram observadas com o tratamento com **DALINVI® SC**. No entanto, níveis basais de células NK não mostraram uma associação com a resposta clínica.

Imunogenicidade

Em pacientes com mieloma múltiplo e amiloidose AL tratados com formulação de **DALINVI® SC** em ensaios clínicos de monoterapia e combinação, menos de 1% dos pacientes desenvolveram anticorpos anti-daratumumabe emergentes do tratamento. Em pacientes com mieloma

múltiplo e amiloidose AL, a incidência de anticorpos anti-rHuPH20 não neutralizantes emergentes do tratamento foi de 7,1% (58/812); nos estudos clínicos em monoterapia e em combinação com **DALINVI® SC**. Os anticorpos anti-rHuPH20 não pareceram ter impacto nas exposições de daratumumabe. A relevância clínica do desenvolvimento de anticorpos anti-daratumumabe ou anti-rHuPH20 após o tratamento com a formulação subcutânea de **DALINVI® SC** não é conhecida.

Os dados de imunogenicidade são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade dos métodos de ensaio utilizados. Adicionalmente, a incidência observada de um resultado positivo no método de teste utilizado pode ser influenciada por vários fatores, incluindo o manuseio da amostra, o tempo de coleta da amostra, a interferência a medicação concomitante utilizada e a doença prévia. Portanto, a comparação da incidência de anticorpos contra o daratumumabe com a incidência de anticorpos para outros produtos pode ser enganosa.

Eletrofisiologia cardíaca

DALINVI® SC, como toda proteína grande, possui baixa probabilidade de interações diretas em canais de íons. Não há evidências nos estudos pré-clínicos ou estudos clínicos sugerindo que **DALINVI® SC** possui potencial para atrasar a repolarização ventricular.

Propriedades farmacocinéticas

A exposição ao daratumumabe em um estudo em monoterapia (MMY3012) em pacientes com mieloma múltiplo após a administração recomendada de 1800 mg de **DALINVI® SC** (semanalmente durante 8 semanas, quinzenalmente durante 16 semanas, mensalmente até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável), em comparação com 16 mg/kg de daratumumabe IV para o mesmo esquema de dosagem, mostrou não-inferioridade para os desfechos primários de $C_{mín}$ máxima (Ciclo 3 Dia 1 pré-dose), com média ± DP de 593 ± 306 µg/mL em comparação com 522 ± 226 µg/mL para daratumumabe IV, com uma razão de média geométrica de 107,93% (IC de 90%: 95,74-121,67) e TRG.

O daratumumabe apresenta farmacocinética dependente tanto da concentração quanto do tempo, com absorção de primeira ordem e eliminação paralela linear e não-linear (saturada) que é característica da depuração mediada pelo alvo. Após a dose recomendada de 1800 mg de **DALINVI® SC** como monoterapia, as concentrações máximas ($C_{máx}$) aumentaram 4,8 vezes e a exposição total ($AUC_{0\text{-}7\ dias}$) aumentou 5,4 vezes a partir da primeira dose até a última dose semanal (8ª dose). As concentrações mínimas mais elevadas para a formulação de **DALINVI® SC** são tipicamente observadas no final dos regimes posológicos semanais para monoterapia e para a terapia combinada.

Em pacientes com mieloma múltiplo, as concentrações mínimas simuladas após 6 doses semanais de 1800 mg de **DALINVI® SC** para a terapia combinada foram semelhantes à monoterapia com 1800 mg de **DALINVI® SC**.

Em pacientes com mieloma múltiplo, a exposição a daratumumabe em um estudo de combinação com pomalidomida e dexametasona (MMY3013) foi semelhante à da monoterapia, com a Cmín máxima (ciclo 3, dia 1 pré-dose) média ± DP de 537 ± 277 µg/mL após a administração recomendada de 1800 mg de DALINVI® SC (semanalmente durante 8 semanas, quinzenalmente durante 16 semanas, mensalmente a partir de então).

Em um estudo de combinação, AMY3001, pacientes com amiloidose AL, a Cmín máxima (Pré-dose do Dia 1 do Ciclo 3) foi semelhante à do paciente com mieloma múltiplo, com média ± DP de 597 ± 232 µg/mL após a administração recomendada de 1800 mg de **DALINVI® SC** (semanal por 8 semanas, quinzenal por 16 semanas, mensalmente a partir de então).

Absorção e distribuição

Na dose recomendada de 1800 mg em pacientes com mieloma múltiplo, a biodisponibilidade absoluta da formulação de **DALINVI® SC** é de 69%, com uma taxa de absorção de 0,012 $hora^{-1}$, com concentrações máximas ocorrendo em 70 a 72 h ($T_{máx}$).

Na dose recomendada de 1800 mg em pacientes com amiloidose AL, a biodisponibilidade absoluta não foi estimada, a constante de taxa de absorção foi de 0,77 dia-1 (8,31% CV) e as concentrações máximas ocorreram em 3 dias.

Em pacientes com mieloma múltiplo, a estimativa mediana modelada do volume de distribuição para o compartimento central (V1) é de 5,25 L

(36,9% CV) e o compartimento periférico (V2) era de 3,78 L em monoterapia com daratumumabe e a estimativa mediana modelada do volume de distribuição para V1 é de 4,36 L (28,0% CV) e V2 foi de 2,80 L quando daratumumabe foi administrado em combinação com pomalidomida e dexametasona. Em pacientes com amiloidose AL, o volume de distribuição aparente estimado do modelo após a administração de **DALINVI® SC** é de 10,8 L (3,1% CV). Estes resultados sugerem que o daratumumabe está localizado principalmente no sistema vascular, com distribuição tecidual extravascular limitada.

Metabolismo e eliminação

O daratumumabe é eliminado por depurações mediadas por alvo saturáveis lineares e não-lineares paralelos. Em pacientes com mieloma múltiplo, o valor médio de depuração estimado através de modelo de farmacocinética populacional de daratumumabe é de 4,96 mL/h (58,7% Coeficiente de Variação - CV) em monoterapia com daratumumabe e 4.,32 mL/h (43,5% CV) quando daratumumabe foi administrado em combinação com pomalidomida e dexametasona. Em pacientes com amiloidose AL, a depuração aparente após a administração subcutânea é de 210 mL/dia (4,1% CV).

Em pacientes com mieloma múltiplo, o modelo baseado na média geométrica post-hoc estima 20,4 dias (22,4% CV) para a meia-vida associada à eliminação linear em monoterapia de daratumumabe e 19,7 dias (15,3% CV) quando o daratumumabe foi administrado em combinação com pomalidomida e dexametasona. Em pacientes com amiloidose AL, a estimativa post hoc média geométrica baseada em modelo para meia-vida associada à eliminação linear é de 27,5 dias (74,0% CV). Para os regimes de monoterapia e de combinação, o estado de equilíbrio é atingido em aproximadamente 5 meses no regime de dose recomendada a cada 4 semanas e no regime posológico recomendado (1800 mg; uma vez por semana por 8 semanas, a cada 2 semanas por 16 semanas, e depois a cada 4 semanas).

Uma análise farmacocinética populacional, utilizando dados da formulação de **DALINVI® SC** em monoterapia e terapia combinada em pacientes com mieloma múltiplo, foi realizada com dados de 487 pacientes que receberam a formulação de **DALINVI® SC** e 255 pacientes que receberam daratumumabe IV. As exposições de farmacocinética previstas estão resumidas na Tabela 10.

Tabela 10: Exposição ao daratumumabe após administração de DALINVI® SC (1.800 mg) ou daratumumabe IV (16 mg/kg) em monoterapia em pacientes com mieloma múltiplo

Parâmetros PK	Ciclos	Mediana de daratumumabe SC (5°; 95° percentil)	Mediana de daratumumabe IV (5°; 95° percentil)
$C_{mín}$ (µg/ml)	Ciclo 1, 1ª dose semanal	123 (36; 220)	112 (43; 168)
	Ciclo 2, última dose semanal (ciclo 3 dia 1 $C_{mín}$)	563 (177; 1063)	472 (144; 809)
$C_{máx}$ (µg/ml)	Ciclo 1, 1ª dose semanal	132 (54; 228)	256 (173; 327)
	Ciclo 2, última dose semanal	592 (234; 1114)	688 (369; 1061)
$AUC_{0\text{-}7\ dias}$ (µg/ml • dia)	Ciclo 1, 1ª dose semanal	720 (293; 1274)	1187 (773; 1619)
	Ciclo 2, última dose semanal	4017 (1515; 7564)	4019 (1740; 6370)

Uma análise farmacocinética da população usando dados da terapia combinada de **DALINVI® SC** em pacientes com amiloidose AL, foi conduzida com 211 pacientes. Na dose recomendada de 1.800 mg, as concentrações previstas de daratumumabe foram ligeiramente mais altas, mas geralmente dentro do mesmo intervalo, em comparação com pacientes com mieloma múltiplo.

Tabela 11: Exposição a daratumumabe após administração de DALINVI® SC (1.800 mg) em pacientes com amiloidose AL

Parâmetros de PK	Ciclos	Mediana de DALINVI® SC (5°; 95°

		percentil)
$C_{mín}$ (µg/mL)	Ciclo 1, 1ª dose semanal	138 (86; 195)
	Ciclo 2, última dose semanal (Ciclo 3 Dia 1 Cmín)	662 (315; 1037)
$C_{máx}$ (µg/mL)	Ciclo 1, 1ª dose semanal	151 (88; 226)
	Ciclo 2, última dose semanal	729 (390; 1105)
$ASC_{0\text{-}7\ dias}$ (µg/mL•dia)	Ciclo 1, 1ª dose semanal	908 (482; 1365)
	Ciclo 2, última dose semanal	4855 (2562; 7522)

Populações especiais

Idade e sexo

Com base na análise farmacocinética populacional em pacientes (33-92 anos) que receberam monoterapia ou várias terapias combinadas, a idade não teve efeito estatisticamente significativo na farmacocinética do daratumumabe. Nenhuma individualização é necessária para os pacientes com base na idade.

O sexo teve um efeito estatisticamente significativo no parâmetro de PK em pacientes com mieloma múltiplo, mas não em pacientes com amiloidose AL. Foi observada exposição ligeiramente maior em mulheres do que em homens, mas a diferença na exposição não é considerada clinicamente significativa. Nenhuma individualização é necessária para os pacientes com base no sexo.

Insuficiência renal

Não foram realizados estudos formais sobre a formulação de **DALINVI® SC** em pacientes com insuficiência renal. As análises de farmacocinética populacional foram realizadas com base em dados pré-existentes da função renal em pacientes com mieloma múltiplo que receberam **DALINVI® SC** em monoterapia ou várias terapias combinadas em pacientes com mieloma múltiplo ou amiloidose AL. E não foram observadas diferenças clinicamente importantes na exposição ao daratumumabe entre pacientes com comprometimento renal e aqueles com função renal normal.

Insuficiência hepática

Não foram realizados estudos formais sobre a formulação de **DALINVI® SC** em pacientes com insuficiência hepática. Foram realizadas análises de farmacocinética populacional em pacientes com mieloma múltiplo que receberam **DALINVI® SC** em monoterapia ou em várias terapias combinadas em pacientes com mieloma múltiplo ou com amiloidose AL. Não foram observadas diferenças clinicamente importantes na exposição ao daratumumabe entre pacientes com função hepática normal e insuficiência hepática leve. Haviam poucos pacientes com prejuízo hepático moderado e severo, sendo os dados insuficientes para qualquer conclusão referente à estas populações.

Raça

Com base nas análises da farmacocinética populacional em pacientes que receberam a formulação de **DALINVI® SC** em monoterapia ou em várias terapias combinadas, a exposição ao daratumumabe foi semelhante em todas as raças.

Peso corporal

A administração de doses fixas da formulação **DALINVI® SC** 1800 mg em monoterapia alcançou exposição adequada a todos os subgrupos de peso corporal. Em pacientes com mieloma múltiplo, a C_{min} máxima do Ciclo 3 Dia 1 no subgrupo de menor peso corporal (≤65 kg) foi 60% maior do que no subgrupo de daratumumabe IV e no subgrupo de maior peso corporal (> 85 kg), 12% inferior ao subgrupo de daratumumabe IV. Em pacientes com baixo peso corporal recebendo a formulação **DALINVI® SC**, foram observadas taxas mais altas de neutropenia; no entanto, isso não foi associado a taxas mais altas de infecções graves. Não é recomendada nenhuma redução da dose de **DALINVI® SC**. Em pacientes com amiloidose AL, nenhuma diferença significativa foi observada em $C_{mín}$ em relação ao peso corporal.

Informação não clínica

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Não foram realizados estudos em animais para estabelecer o potencial carcinogênico do daratumumabe. Em geral, estudos rotineiros de genotoxicidade e carcinogenicidade não são aplicáveis a medicamentos biológicos, pois proteínas grandes não se difundem para o interior das células e não podem interagir com o DNA ou o material cromossômico.

Toxicologia reprodutiva

Não foram realizados estudos em animais para avaliar os efeitos potenciais do daratumumabe sobre a reprodução ou o desenvolvimento.

Não foi detectada exposição sistêmica da hialuronidase em macacos que receberam 22.000 U/kg por via subcutânea (12 vezes maior que a dose humana) e não houve efeitos no desenvolvimento embrio-fetal em camundongas grávidas que receberam 330.000 U/kg de hialuronidase por via subcutânea diariamente durante a organogênese, o que é 45 vezes maior que a dose humana.

Não houve efeitos no desenvolvimento pré e pós-natal através da maturidade sexual em descendentes de camundongas tratadas diariamente desde o implante até a lactação com 990.000 U/kg de hialuronidase por via subcutânea, o que é 134 vezes maior que as doses humanas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DALINVI® SC é contraindicado para pacientes com histórico de hipersensibilidade severa ao daratumumabe, hialuronidase humana recombinante ou a qualquer componente da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações relacionadas à infusão

DALINVI® SC pode causar reações graves relacionadas à infusão (RRI), incluindo reações anafiláticas. Em estudos clínicos, aproximadamente 9% (77/898) dos pacientes sofreram uma reação relacionada à infusão, sendo que a maioria delas ocorreu após a primeira injeção e foram de Grau 1-2 (vide "Reações Adversas"). RRI ocorrendo com injeções posteriores foram vistas em 1% dos pacientes.

O tempo mediano para o início das RRI após **DALINVI® SC** foi de 3,2 horas (variação: 0,07 - 83 horas). A maioria das RRI ocorreu no dia do tratamento. RRI tardias ocorreram em 1% dos pacientes.

Os sinais e sintomas das RRI podem incluir sintomas respiratórios, como congestão nasal, tosse, irritação na garganta, rinite alérgica, chiado no peito, além de pirexia, dor no peito, prurido, calafrios, vômitos, náusea, hipotensão e visão turva. Ocorreram reações graves, incluindo broncoespasmo, hipóxia, dispneia, hipertensão, taquicardia e eventos adversos oculares (incluindo efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma agudo de ângulo fechado) (vide "Reações Adversas").

Os pacientes devem ser pré medicados com anti-histamínicos, antipiréticos e corticosteroides. Os pacientes devem ser monitorados e aconselhados

em relação às RRI, especialmente durante e após a primeira e segunda injeções. Se ocorrer uma reação anafilática ou reação com risco de vida (Grau 4), institua um tratamento de emergência apropriado e descontinue permanentemente **DALINVI® SC**.

Para reduzir o risco de RRI tardias, administre corticosteroides orais a todos os pacientes após as injeções de **DALINVI® SC**. Pacientes com histórico de doença pulmonar obstrutiva crônica podem necessitar medicamentos pós-injeção adicionais para o manejo das complicações respiratórias. Considere prescrever broncodilatadores de curta e longa ação e corticosteroides inalatórios para pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. Caso ocorram sintomas oculares, interrompa a infusão de **DALINVI®** e busque uma avaliação oftalmológica imediata antes de retomar as infusões de **DALINVI®** (vide "Posologia e Modo de Administração").

Hemólise

Existe um risco teórico de hemólise. O monitoramento contínuo desse sinal de segurança será realizado em estudos clínicos e dados de segurança pós-comercialização.

Neutropenia/trombocitopenia

O daratumumabe pode aumentar a neutropenia e a trombocitopenia induzidas pela terapia de base (vide "Reações Adversas").

Monitore as contagens de células sanguíneas totais periodicamente durante o tratamento, conforme as informações presentes na bula das terapias de base. Monitore os pacientes com neutropenia para sinais de infecção. O atraso na administração de **DALINVI® SC** pode ser necessário para permitir a recuperação das contagens de células sanguíneas. Em pacientes com baixo peso corporal recebendo **DALINVI® SC**, foram observadas taxas mais altas de neutropenia. No entanto, isso não foi associado a taxas mais altas de infecções graves. Não é recomendada nenhuma redução da dose de **DALINVI® SC**. Considere terapia de suporte com transfusões ou fatores de crescimento. Considere a apresentação de febre ou sinais de hematomas ou hemorragias como possíveis indicativos de neutropenia/trombocitopenia.

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

O daratumumabe liga-se ao CD38 encontrado em níveis baixos nos glóbulos vermelhos (hemácias) e pode resultar em um teste de Coombs indireto positivo. O teste de Coombs indireto positivo mediado por daratumumabe pode persistir por até 6 meses após a última administração de daratumumabe. Deve-se estar ciente que o daratumumabe ligado às hemácias pode mascarar a detecção de anticorpos para antígenos menores no soro do paciente. A determinação do tipo sanguíneo ABO e Rh de um paciente não é afetada.

Antes de iniciar o tratamento com **DALINVI® SC**, é importante triar e tipar o sangue dos pacientes.

No caso de uma transfusão planejada, informe aos centros de transfusão de sangue sobre esta interferência com os testes indiretos de antiglobulina nos pacientes que receberam **DALINVI® SC** (consulte "Interações medicamentosas"). Se for necessária uma transfusão de emergência, bolsas de sangue ABO/RhD compatíveis sem prova cruzada podem ser administradas de acordo com as práticas do banco de sangue local.

Interferência na determinação da Resposta Completa

O daratumumabe é um anticorpo monoclonal humano IgG kappa que pode ser detectado tanto por ensaios de eletroforese de proteína sérica (SPE) como imunofixação (IFE) usados para monitorar clinicamente a Proteína M endógena (vide "Interações Medicamentosas"). Esta interferência pode impactar na determinação de resposta completa e progressão da doença em alguns pacientes tratados com **DALINVI® SC** com proteína de mieloma IgG kappa.

Reativação do vírus da hepatite B (VHB)

A reativação do vírus da hepatite B (VHB), em alguns casos fatais, foi relatada em pacientes tratados com daratumumabe. A triagem do VHB deve ser realizada em todos os pacientes antes do início do tratamento com **DALINVI® SC**.

Para pacientes com evidência de sorologia positiva para o VHB, monitorar os sinais clínicos e laboratoriais de reativação do VHB durante e por pelo menos seis meses após o final do tratamento com **DALINVI® SC**. Gerencie os pacientes de acordo com as diretrizes clínicas atuais. Considere consultar um especialista em hepatite, caso indicado clinicamente.

Em pacientes que desenvolvam a reativação do VHB durante a administração de **DALINVI® SC**, suspenda o tratamento com **DALINVI® SC** e quaisquer esteroides concomitantes, quimioterapia e institua o tratamento adequado. A retomada do tratamento com **DALINVI® SC** em pacientes cuja reativação do VHB é adequadamente controlada deve ser discutida com médicos com experiência no manejo do VHB.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas

O **DALINVI® SC** não tem influência ou a influência é mínima sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Entretanto, fadiga foi relatada pelos pacientes recebendo daratumumabe e isto deve ser considerado antes de dirigir veículos ou operar máquinas.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar em alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Gravidez e lactação

Uso durante a gravidez (categoria C)

Não há dados humanos ou animais para avaliar o risco do uso de **DALINVI® SC** durante a gravidez. Anticorpos monoclonais IgG1 sabidamente cruzam a placenta após o primeiro trimestre da gravidez. Portanto, **DALINVI® SC** não deve ser usado durante a gravidez, exceto se o benefício do tratamento para a mulher exceder os potenciais riscos para o feto. Se a paciente engravidar durante o tratamento com este medicamento, ela deve ser informada dos potenciais riscos para o feto.

Para evitar a exposição ao feto, as mulheres em idade reprodutiva devem usar métodos eficazes de contracepção durante o tratamento e por 3 meses após o término do tratamento com **DALINVI® SC**. Este produto pode causar depleção de células imunes CD38 fetais e diminuição da densidade óssea. Adie a administração de vacinas vivas a recém-nascidos e bebês expostos ao daratumumabe no útero até que uma avaliação hematológica seja concluída.

A combinação de DALINVI® SC com lenalidomida, talidomida ou pomalidomida é contraindicada em mulheres grávidas, uma vez que lenalidomida, talidomida e pomalidomida podem causar má formação fetal e inclusive a morte. Consulte as informações de bula da lenalidomida, talidomida ou pomalidomida sobre o seu uso durante a gravidez.

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

Uso durante a lactação

Não se sabe se o daratumumabe é excretado no leite humano ou animal ou afeta a produção de leite. Não há estudos para avaliar o efeito do

daratumumabe no lactente.

A IgG materna é excretada no leite humano, mas não entra na circulação do neonato e lactente em quantidades substanciais, pois é degradada no trato gastrointestinal e não é absorvida. Como os riscos da ingestão oral de **DALINVI® SC** para o lactente são desconhecidos, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou descontinuar o tratamento com **DALINVI® SC**, levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Fertilidade

Não há dados disponíveis para determinar os efeitos potenciais do daratumumabe na fertilidade masculina ou feminina.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Como um anticorpo monoclonal IgG1κ, é improvável que a excreção renal e o metabolismo hepático mediado por enzimas do daratumumabe intacto representem as principais vias de eliminação. Portanto, não é esperado que variações nas enzimas que metabolizam fármacos afetem a eliminação do daratumumabe. Devido à alta afinidade com um epítopo único no CD38, não se prevê que o daratumumabe altere as enzimas que metabolizam fármacos.

As avaliações de farmacocinética clínica com as formulações IV e SC de daratumumabe e lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomibe, melfalana, prednisona, carfilzomibe, ciclofosfamida e dexametasona indicaram que não há interação medicamentosa clinicamente relevante entre o daratumumabe e essas moléculas.

Não foram conduzidos estudos de interação medicamentosa para **DALINVI® SC**.

Efeitos do DALINVI® SC em testes laboratoriais

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

O daratumumabe se liga ao CD38 nas hemácias e interfere com testes de compatibilidade, incluindo a triagem de anticorpos e prova cruzada. Os métodos de mitigação da interferência de daratumumabe incluem tratar as hemácias da reação com ditiotreitol (DTT) para quebrar a ligação ao daratumumabe ou genotipagem. Uma vez que o sistema de grupo sanguíneo Kell também é sensível ao tratamento com DTT, unidades K-negativas devem ser fornecidas após exclusão ou identificação de alo-anticorpos usando hemácias tratadas com DTT.

Se for necessária transfusão de emergência, podem ser administradas hemácias ABO/RhD compatíveis, sem realização de prova cruzada, de acordo com as boas práticas locais de transfusão.

Interferência com a eletroforese de proteínas séricas e testes de Imunofixação

O daratumumabe pode ser detectado por ensaios de eletroforese de proteínas do soro (SPE) e imunofixação (IFE) usados para monitorar as imunoglobulinas monoclonais da doença (proteína M). Isto pode levar a um resultado SPE e IFE falso positivo para pacientes com proteína de mieloma IgG Kappa, impactando na avaliação inicial de Resposta Completa (RC) conforme critério do IMWG. Em pacientes com Resposta Parcial Muito Boa (RPMB) persistente, onde há suspeita de interferência de daratumumabe, considere o uso de um teste de IFE específico de daratumumabe validado para distinguir o daratumumabe de qualquer proteína M endógena remanescente no soro do paciente, para facilitar a determinação de Resposta Completa (RC) (vide “Resultados de Eficácia”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar **DALINVI® SC** em uma geladeira (2 °C – 8 °C) e antes de usar, deixe atingir a temperatura ambiente (15 °C – 30 °C). O frasco não perfurado pode ser armazenado à temperatura ambiente e à luz ambiente por um período máximo de 24 horas. Proteger da luz. Não agitar.

Este produto é válido por 24 meses a partir da data de fabricação.

Prazo de validade da seringa preparada:

Se a seringa contendo **DALINVI® SC** não for usada imediatamente, armazene a solução de **DALINVI® SC** por até 24 horas na geladeira seguido por até 7 horas na temperatura de 15ºC-30°C e luz ambiente. Descarte se armazenada por mais de 24 horas na geladeira ou mais de 7 horas na temperatura de 15°C-30°C, se não utilizada. Caso armazenada na geladeira, permita que a solução alcance a temperatura ambiente antes da administração.

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

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

Aspecto físico

DALINVI® SC é uma solução incolor a amarela, transparente a opalescente, livre de conservantes.

Antes de usar, observe os aspecto do medicamento.

Todo o medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

DALINVI® SC destina-se apenas ao uso subcutâneo. **DALINVI® SC** tem instruções de posologia e administração diferentes do daratumumabe intravenoso. Não administre intravenosamente.

Medicamentos pré e pós-injeção devem ser administrados (vide "Medicamentos concomitantes recomendados" abaixo).

Pacientes que atualmente estão recebendo a formulação intravenosa de daratumumabe, podem mudar para a injeção subcutânea de **DALINVI® SC**, iniciando na próxima dose programada.

Dosagem – adultos (≥ 18 anos)

Dose recomendada para mieloma múltiplo

O esquema posológico de **DALINVI ® SC** na Tabela 12 é para a terapia combinada com regimes de ciclo de 4 semanas (por exemplo, lenalidomida, pomalidomida, carfilzomibe) e para a monoterapia da seguinte forma:

- em combinação com lenalidomida e baixa dose de dexametasona para o tratamento de pacientes recém-diagnosticados com mieloma múltiplo inelegíveis ao TACT.

- em combinação com lenalidomida ou pomalidomida e baixa dose de dexametasona para pacientes com mieloma múltiplo recidivado/refratário.

- em combinação com carfilzomibe e baixa dose de dexametasona para pacientes com mieloma múltiplo recidivado/refratário.

- monoterapia para pacientes com mieloma múltiplo recidivado/refratário.

A dose recomendada de **DALINVI® SC é** 1800 mg administrado por via subcutânea, durante cerca de 3-5 minutos, de acordo com o seguinte esquema posológico:

Tabela 12: Esquema posológico de DALINVI® SC em monoterapia e em combinação - ciclos de 4 semanas

Semanas	**Esquema**
Semanas 1 a 8	Semanal (total de 8 doses)
Semanas 9 a 24[a]	A cada duas semanas (total de 8 doses)
Semana 25 em diante até a progressão da doença[b]	A cada quatro semanas

a. A primeira dose do regime de dose a cada 2 semanas é administrada na Semana 9.
b. A primeira dose do regime de dose a cada 4 semanas é administrada na Semana 25.

Para instruções de uso de medicamentos administrados em combinação com **DALINVI® SC**, vide item "Resultados de Eficácia", bem como as bulas dos respectivos produtos.

O esquema posológico de **DALINVI® SC** na Tabela 13 é para terapia combinada com bortezomibe, melfalana e prednisona (ciclos de 6 semanas) para pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticados inelegíveis ao TACT:

A dose recomendada de **DALINVI® SC é** 1800 mg administrado por via subcutânea, durante cerca de 3-5 minutos, de acordo com o seguinte esquema posológico:

Tabela 13: Esquema posológico de DALINVI® SC em combinação com bortezomibe, melfalana e prednisona ([VMP]; ciclos de 6 semanas)

Semanas	**Esquema**
Semanas 1 a 6	Semanal (total de 6 doses)
Semanas 7 a 54[a]	A cada três semanas (total de 16 doses)
Semana 55 em diante até a progressão da doença[b]	A cada quatro semanas

a. A primeira dose do regime de dose a cada 3 semanas é administrada na Semana 7.
b. A primeira dose do regime de dose a cada 4 semanas é administrada na Semana 55.

O bortezomibe é administrado duas vezes por semana nas Semanas 1, 2, 4 e 5 durante o primeiro ciclo de 6 semanas, seguido de uma vez por semana nas Semanas 1, 2, 4 e 5 por mais oito ciclos de 6 semanas. Para obter informações sobre a dose de VMP e o esquema posológico quando administrado com **DALINVI® SC**, vide “Resultados de Eficácia”.

O esquema posológico de **DALINVI® SC** na Tabela 14 é para a terapia combinada com bortezomibe, talidomida e dexametasona (regimes de ciclos de 4 semanas) para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticados elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco (TACT).

A dose recomendada de **DALINVI® SC é** 1800 mg administrado por via subcutânea, durante cerca de 3-5 minutos, de acordo com o seguinte esquema posológico:

Tabela 14: Esquema posológico de DALINVI® SC em associação com bortezomibe, talidomida e dexametasona [(VTd); ciclos de 4 semanas]

Fase de tratamento	Semanas	Esquema
Indução	Semanas 1 a 8	Semanal (total de 8 doses)
	Semanas 9 a 16[a]	A cada duas semanas (total de 4 doses)
Parar e administrar alta dose de quimioterapia e TACT		
Consolidação	Semanas 1 a 8[b]	A cada duas semanas (total de 4 doses)

a. A primeira dose do regime de dose a cada 2 semanas é administrada na Semana 9.
b. A primeira dose do regime de dose a cada 2 semanas é administrada na Semana 1 do reinício do tratamento após TACT.

Para as instruções de uso dos medicamentos a serem administrados em combinação com **DALINVI® SC**, vide "Resultados de Eficácia", bem como as bulas dos respectivos produtos.

O esquema posológico de **DALINVI® SC** na Tabela 15 é para a terapia combinada com bortezomibe e dexametasona em regimes de ciclos de 3 semanas para pacientes com mieloma múltiplo recidivado/refratário.

A dose recomendada de **DALINVI® SC é** 1800 mg administrado por via subcutânea, durante cerca de 3-5 minutos, de acordo com o seguinte esquema posológico:

Tabela 15: Esquema posológico de DALINVI® SC em ciclos de 3 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 9	Semanal (total de 9 doses)
Semanas 10 a 24[a]	A cada três semanas (total de 5 doses)
Semana 25 em diante até a progressão da doença[b]	A cada quatro semanas

a. A primeira dose do regime de dose a cada 3 semanas é administrada na Semana 10.
b. A primeira dose do regime de dose a cada 4 semanas é administrada na Semana 25.

Para as instruções de uso dos medicamentos a serem administrados com **DALINVI® SC**, vide item "Resultados de Eficácia", bem como as bulas dos respectivos produtos.

Dose recomendada para amiloidose AL

O esquema posológico de **DALINVI® SC** na Tabela 16 é para terapia combinada com bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona (regime de ciclo de 4 semanas) para pacientes com amiloidose AL.

A dose recomendada de **DALINVI® SC** é 1800 mg administrados por via subcutânea, durante aproximadamente 3-5 minutos, de acordo com o seguinte esquema posológico:

Tabela 16: Esquema posológico de DALINVI® SC para amiloidose AL em combinação com bortezomibe, ciclofosfamida e

dexametasona ([VCd]; regime de dosagem de ciclo de 4 semanas)[a]

Semanas	**Esquema**
Semanas 1 a 8	Semanal (total de 8 doses)
Semanas 9 a 24[b]	A cada duas semanas (total de 8 doses)
Semana 25 em diante até a progressão da doença[c]	A cada quatro semanas

[a.] No estudo clínico, **DALINVI® SC** foi dado até a progressão da doença ou um máximo de 24 ciclos (~2 anos) a partir da primeira dose de tratamento do estudo.
[b.] Primeira dose do regime de dose a cada 2 semanas é dada na Semana 9
[c.] Primeira dose do regime de dose a cada 4 semanas é dada na Semana 25

Para instruções de dose de medicamentos administrados com **DALINVI® SC**, veja "Resultados de Eficácia" e informações de prescrição do fabricante.

Dose (s) esquecida

Se houver esquecimento de uma dose planejada de **DALINVI® SC**, administre a dose o quanto antes e ajuste o esquema posológico adequadamente, mantendo o intervalo entre os tratamentos.

DALINVI® SC e manejo de reações relacionadas à infusão:

Em estudos clínicos, não foi necessária qualquer alteração à dose de **DALINVI® SC** para manejar as reações relacionadas à infusão.

Medicamentos concomitantes recomendados

- Medicação pré-infusão

Para reduzir o risco de reações relacionadas à infusão (RRI) administre os seguintes medicamentos pré-injeção (oral ou intravenoso) em todos os pacientes, 1 a 3 horas antes de cada administração de **DALINVI® SC** subcutâneo, conforme a seguir:

- Corticosteroide (de ação prolongada ou intermediária):

Monoterapia:

Administre metilprednisolona 100 mg (ou equivalente). Após a segunda injeção, a dose de corticosteroide pode ser reduzida para metilprednisolona 60 mg.

Terapia combinada:

Administre 20 mg de dexametasona (ou equivalente) antes de cada injeção de **DALINVI® SC**. Quando a dexametasona for o corticoide específico do regime de base, a dose de tratamento com dexametasona servirá como pré-medicação nos dias de administração de **DALINVI® SC** (vide “Resultados de Eficácia”).

Corticoides adicionais específicos do regime de base (por exemplo, prednisona) não devem ser administrados nos dias de administração de **DALINVI® SC** quando os pacientes receberem dexametasona (ou equivalente) como pré-medicação.

- Antipiréticos (650 a 1000 mg de paracetamol/ acetaminofeno oral).
- Anti-histamínico (25 a 50 mg de difenidramina ou equivalente via oral ou intravenosa).

- Medicação pós-infusão

Administre medicação pós-infusão para reduzir o risco de RRI tardias da seguinte forma:

Monoterapia:

Administre corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona ou dose equivalente de corticosteroides de longa ou imediata ação, conforme os padrões locais) nos 2 dias seguintes aos dias das injeções de **DALINVI® SC** (iniciando no dia após a injeção).

Terapia Combinada:

Considere a administração de baixas doses de metilprednisolona por via oral (≤ 20 mg) ou equivalente, no dia seguinte após a injeção de **DALINVI® SC**.

Entretanto, se um corticosteroide específico do regime de base (exemplo, dexametasona, prednisona) é administrado no dia seguinte após a injeção de **DALINVI® SC**, medicações pós-injeção adicionais podem não ser necessárias (vide "Resultados de Eficácia").

Se o paciente não tiver grandes RRI após as três primeiras injeções, os corticosteroides pós-injeção (excluindo qualquer corticosteroide do esquema de base) podem ser descontinuados.

Adicionalmente, para qualquer paciente com histórico de doença pulmonar obstrutiva crônica, considere o uso de medicação pós-injeção, incluindo broncodilatadores de ação curta e longa e corticosteróides inalatórios. Se o paciente não tiver RRI importantes após as quatro primeiras injeções, estas medicações pós-injeção inalatórias podem ser descontinuadas a critério do médico.

Profilaxia para a reativação do vírus herpes zoster

Inicie a profilaxia antiviral para a prevenção da reativação do vírus Herpes Zoster dentro de 1 semana após início de **DALINVI® SC** e continue por pelo menos 3 meses consecutivos de tratamento.

Ajustes de dose

Não é recomendada o ajuste de dose de **DALINVI® SC**. Atrasos na dose podem ser necessários para permitir a recuperação da contagem de células sanguíneas caso haja toxicidade hematológica (vide "Advertências e Precauções"). Para informações em relação aos produtos administrados em combinação com **DALINVI® SC**, veja as bulas dos respectivos produtos.

Instruções de Uso, Manuseio e Descarte

DALINVI® SC deve ser administrado por um profissional de saúde.

Para evitar erros de medicação, é importante verificar os rótulos dos frascos para garantir que o medicamento que será preparado e administrado seja **DALINVI® SC** para injeção subcutânea e não daratumumabe intravenoso. A formulação subcutânea de **DALINVI® SC** não se destina à administração intravenosa e deve ser administrada apenas através de uma injeção subcutânea.

DALINVI® SC é para uso único e está pronto para uso.

- **DALINVI® SC** é compatível com material da seringa de polipropileno ou polietileno; conjuntos de infusão subcutânea de polipropileno, polietileno ou cloreto de polivinil (PVC); e agulhas de transferência e injeção de aço inoxidável.
- **DALINVI® SC** deve ser inspecionado visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e a embalagem permitirem. Não use se houver partículas opacas, descoloração ou outras partículas estranhas.
- Remova o frasco de **DALINVI® SC** do armazenamento refrigerado (2 °C - 8 °C) e equilibre à temperatura ambiente (15 °C – 30 °C). O frasco não perfurado pode ser armazenado à temperatura ambiente e à luz ambiente por um período máximo de 24 horas. Mantenha protegido da luz solar direta. Não agite.
- Prepare a seringa dosadora em condições assépticas controladas e validadas.
- Para evitar o entupimento da agulha, conecte a agulha de injeção hipodérmica ou o conjunto de infusão subcutânea à seringa imediatamente antes da injeção.

Armazenamento de seringa preparada

- Se a seringa contendo **DALINVI® SC** não for usada imediatamente, armazene a solução de **DALINVI® SC** por até 24 horas na geladeira seguido por até 7 horas na temperatura de 15ºC-30°C e luz ambiente. Descarte se armazenada por mais de 24 horas na geladeira ou mais de 7 horas na temperatura de 15°C-30°C, se não utilizada. Caso armazenada na geladeira, permita que a solução alcance a temperatura ambiente antes da administração.

Administração

- Injete 15 mL de **DALINVI® SC** no tecido subcutâneo do abdome aproximadamente 7,5 cm à direita ou esquerda do umbigo por aproximadamente 3-5 minutos. Não injete **DALINVI® SC** em outros locais do corpo, pois não há dados disponíveis.
- Os locais de injeção devem ser revezados para injeções sucessivas.
- **DALINVI® SC** nunca deve ser injetado em áreas onde a pele está vermelha, machucada, sensível, dura ou em áreas onde há cicatrizes.
- Interrompa ou diminua a velocidade de administração se o paciente sentir dor. No caso da dor não ser aliviada pela desaceleração da injeção, pode ser escolhido um segundo local de injeção no lado oposto do abdome para administrar o restante da dose.
- Durante o tratamento com **DALINVI® SC**, não administre outros medicamentos subcutâneo no mesmo local que o **DALINVI® SC**.
- Qualquer material residual deve ser descartado de acordo com os requisitos locais.

Populações especiais

- Pediatria (Menores de 17 anos de idade)

A segurança e eficácia de **DALINVI® SC** não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

- Idosos (Maiores de 65 anos de idade)

Não são considerados necessários ajustes de dose em pacientes idosos (vide "Propriedades Farmacocinéticas, Reações Adversas").

- Insuficiência renal

Não foram conduzidos estudos formais de daratumumabe em pacientes com insuficiência renal. Com base nas análises farmacocinéticas da população (PK), não é necessário ajustar a dose para pacientes com insuficiência renal (vide "Propriedades Farmacocinéticas").

- Insuficiência hepática

Não foram conduzidos estudos formais de daratumumabe em pacientes com insuficiência hepática. Provavelmente, alterações na função hepática não terão qualquer efeito na eliminação do daratumumabe uma vez que as moléculas de IgG1, tais como o daratumumabe, não são metabolizadas pelas vias hepáticas. Com base em uma análise da farmacocinética populacional não é necessário ajustar a dose para pacientes com insuficiência hepática (vide "Propriedades Farmacocinéticas").

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas são apresentadas ao longo desta seção. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados como razoavelmente associados ao uso de daratumumabe com base na avaliação abrangente da informação disponível sobre eventos adversos. Uma relação causal com daratumumabe não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, como os estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas em estudos clínicos de um fármaco não podem ser comparadas diretamente com as taxas em estudos clínicos de outro fármaco e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Experiência com DALINVI® SC (daratumumabe subcutâneo)

As reações adversas mais comuns de qualquer grau (≥ 20%) com daratumumabe (formulações intravenosas ou subcutâneas), quando administradas em monoterapia ou em combinação, foram reações relacionadas à infusão, fadiga, náusea, diarreia, constipação, pirexia, tosse, neutropenia, trombocitopenia, anemia, edema periférico, neuropatia sensorial periférica e infecção do trato respiratório superior. As reações adversas graves foram pneumonia, bronquite, infecção do trato respiratório superior, sepse, edema pulmonar, influenza, pirexia, desidratação, diarreia, fibrilação atrial, e síncope.

O perfil de segurança da formulação subcutânea **DALINVI® SC** foi semelhante à formulação intravenosa, com exceção da menor taxa de RRIs. No Estudo de de fase 3 MMY3012, a neutropenia foi a única reação adversa relatada com frequência ≥ 5% superior para a formulação subcutânea de **DALINVI® SC** em comparação com daratumumabe intravenoso (Grau 3 ou 4: 13% vs 8%, respectivamente).

A Tabela 17 resume as reações adversas que ocorreram em pacientes que receberam formulação subcutânea **DALINVI® SC** ou formulação de daratumumabe IV.

Os dados refletem a exposição à formulação subcutânea de **DALINVI® SC** (1800 mg) em 639 pacientes com mieloma múltiplo (MM). Os dados incluem 260 pacientes de um estudo clínico controlado de Fase 3 (Estudo MMY3012) que receberam a formulação subcutânea de **DALINVI® SC** como monoterapia e 149 pacientes de um ensaio clínico controlado de fase 3 (Estudo MMY3013) que receberam daratumumabe em combinação com pomalidomida e dexametasona (D-Pd). Os dados também refletem três estudos clínicos abertos, sendo que em dois estudos os pacientes receberam **DALINVI® SC** em monoterapia (n = 31, MMY1004 e MMY1008) e no estudo MMY2040, no qual os pacientes receberam **DALINVI® SC** em combinação com bortezomibe, melfalana e prednisona (D-VMP, n = 67), lenalidomida e dexametasona (D-Rd, n = 65) ou bortezomibe, lenalidomida e dexametasona (D-VRd, n = 67). Além disso, os dados refletem a exposição em 193 pacientes com amiloidose AL recém-

diagnosticados de um ensaio clínico controlado de fase 3 (Estudo AMY3001) no qual os pacientes receberam **DALINVI® SC** em combinação com bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona (D-VCd).

Os dados de segurança também refletem a exposição ao daratumumabe IV (16 mg/kg) em 2324 pacientes com mieloma múltiplo, incluindo 1910 pacientes que receberam daratumumabe IV em combinação com outros esquemas e 414 pacientes que receberam daratumumabe IV em monoterapia.

As frequências são definidas como muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100 a <1/10), incomum (≥ 1/1.000 a <1/100), raro (≥ 1/10.000 a <1/1.000) e muito raro (<1/10.000). Dentro de cada grupo de frequências, quando relevante, são apresentadas reações adversas em ordem decrescente de intensidade.

Tabela 17: Reações adversas em pacientes com mieloma múltiplo e amiloidose AL tratados com daratumumabe IV ou DALINVI® SC

Classe de sistema/Órgãos	Reação Adversa	Frequência	Incidência (%)	
		Qualquer grau	Qualquer grau	Grau 3-4
Infecções e infestações	Infeção do trato respiratório superior[a]	Muito comum	37	2
	Pneumonia[a]		17	10
	Bronquite[a]		14	1
	Infecção do trato urinário	Comum	6	1
	Gripe		4	1[#]
	Sepse[a]		4	3
	Infecção por citomegalovírus[a]	Incomum	<1	< 1[#]
	Reativação do vírus da Hepatite B[a]		< 1	< 1
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Neutropenia[a]	Muito comum	39	33
	Trombocitopenia[a]		29	17
	Anemia[a]		27	12
	Linfopenia[a]		14	11
	Leucopenia[a]		11	6
Distúrbios do sistema imune	Hipogamaglobulinemia[a]	Comum	2	<1[#]
Distúrbios de nutrição e do metabolismo	Diminuição do apetite	Muito comum	10	1
	Hiperglicemia	Comum	6	3
	Hipocalcemia		5	1
	Desidratação		2	1[#]
Transtornos psiquiátricos	Insônia	Muito comum	15	1[#]
Distúrbios do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica	Muito comum	26	3
	Cefaleia		10	< 1[#]
	Tontura	Comum	9	< 1[#]
	Parestesia		9	< 1
	Síncope		3	2[#]
Distúrbios cardíacos	Fibrilação atrial	Comum	3	1
Distúrbios vasculares	Hipertensão[a]	Comum	9	4
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Tosse[a]	Muito comum	21	< 1[#]
	Dispneia[a]		18	2

	Edema pulmonar[a]	Comum	1	< 1
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	Muito comum	29	4
	Constipação		28	1
	Náusea		22	1[#]
	Vômito		14	1[#]
	Pancreatite[a]	Comum	1	<1
Pele e distúrbios do tecido subcutâneo	Erupção	Muito Comum	10	1[#]
	Prurido	Comum	6	< 1[#]
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor nas costas	Muito comum	16	2
	Espasmos musculares		11	< 1[#]
	Artralgia		10	<1[#]
	Dor musculoesquelética no peito	Comum	6	< 1[#]
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Fadiga	Muito comum	23	4
	Edema periférico[a]		22	1
	Pirexia		21	1
	Astenia		18	2
	Calafrio	Comum	8	< 1[#]
	Reações no local da injeção[c, d]		8	0
Danos, envenenamento e complicações no procedimento	Reações relacionadas com a infusão[b]			
	Daratumumabe IV[e]	Muito comum	39	5
	Daratumumabe SC[d]	Comum	9	1[#]

[#] Nenhuma classe 4
[a.] Indica um agrupamento de termos.
[b.] As reações relacionadas às infusão incluem termos determinados pelos investigadores relacionados com a infusão/injeção de daratumumabe.
[c.] As reações no local de injeção incluem termos determinados pelos investigadores relacionados com a injeção de daratumumabe.
[d.] Frequência baseada apenas nos estudos de daratumumabe SC (N = 832).
[e.] Frequência baseada apenas nos estudos de daratumumabe IV (N = 2324).
Nota: com base em 3156 pacientes com mieloma múltiplo e amiloidose AL tratados com daratumumabe IV ou daratumumabe SC.

Em combinação com carfilzomibe e dexametasona

A segurança de **DALINVI® SC** com carfilzomibe e dexametasona (D-Kd) foi avaliada em uma coorte de braço único. Os pacientes receberam **DALINVI® SC** 1.800 mg/30.000 unidades administradas por via subcutânea uma vez por semana, nas semanas 1 a 8, uma vez a cada 2 semanas durante as semanas 9 a 24, e uma vez a cada 4 semanas a partir da semana 25 até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável (N = 66) em combinação com carfilzomibe e dexametasona. Entre esses pacientes, 77% foram expostos por 6 meses ou mais e 27% foram expostos por mais de um ano.

Reações adversas graves ocorreram em 27% dos pacientes que receberam **DALINVI® SC** em combinação com carfilzomibe e dexametasona. Reações adversas fatais ocorreram em 3% dos pacientes que receberam **DALINVI® SC** em combinação com carfilzomibe e dexametasona.

A descontinuação permanente de **DALINVI® SC** devido a uma reação adversa ocorreu em 6% dos pacientes que receberam **DALINVI® SC**.

Interrupções na administração devido a uma reação adversa ocorreram em 46% dos pacientes que receberam **DALINVI® SC**.

As reações adversas mais comuns (≥20%) foram infecção do trato respiratório superior, fadiga, insônia, hipertensão, diarreia, tosse, dispneia, cefaleia, pirexia, náusea e edema periférico.

A Tabela 18 resume as reações adversas em pacientes que receberam **DALINVI® SC** com carfilzomibe e dexametasona (D-Kd).

Tabela 18: Reações adversas (≥10%) em pacientes que receberam DALINVI® SC com carfilzomibe e dexametasona (D-Kd)

	DALINVI® SC com carfilzomibe e dexametasona (N=66)	
	Frequência	**Incidência (%)**

Reações Adversas	Qualquer grau	Qualquer grau (%)	Grau ≥3 (%)
Infecções e infestações			
Infecção do trato respiratório superior[a]	Muito Comum	52	0
Bronquite[b]	Muito Comum	12	2[#]
Distúrbios gerais e condições no local de administração			
Fadiga[c]	Muito Comum	39	2[#]
Pirexia	Muito Comum	21	2[#]
Edema periférico[d]	Muito Comum	20	0
Distúrbios psiquiátricos			
Insônia	Muito Comum	33	6[#]
Distúrbios vasculares			
Hipertensão[e]	Muito Comum	32	21[#]
Distúrbios gastrointestinais			
Diarréia	Muito Comum	29	0
Náusea	Muito Comum	21	0
Vômito	Muito Comum	15	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino			
Tosse[f]	Muito Comum	24	0
Dispneia[g]	Muito Comum	23	2[#]
Distúrbios do sistema nervoso			
Dor de cabeça	Muito Comum	23	0
Neuropatia sensorial periférica	Muito Comum	11	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Dor nas costas	Muito Comum	17	2[#]
Dor musculoesquelética no peito	Muito Comum	11	0

[a] A infecção do trato respiratório superior inclui nasofaringite, faringite, infecção do trato respiratório, infecção viral do trato respiratório, rinite, sinusite, amigdalite, infecção do trato respiratório superior, faringite viral e infecção viral do trato respiratório superior.
[b] Bronquite inclui bronquite e bronquite viral.
[c] A fadiga inclui astenia e fadiga.
[d] O edema periférico inclui edema generalizado, edema periférico e inchaço periférico.
[e] A hipertensão inclui aumento da pressão arterial e hipertensão.
[f] A tosse inclui tosse e tosse produtiva.
[g] A dispneia inclui dispneia e dispneia de esforço.
[#] Ocorreram apenas reações adversas de Grau 3.

As reações adversas clinicamente relevantes em < 10% dos pacientes que receberam **DALINVI® SC** com carfilzomibe e dexametasona (D-Kd) incluem:

- Distúrbios gastrointestinais: dor abdominal, constipação, pancreatite
- Infecção e infestações: pneumonia, gripe, infecção do trato urinário, herpes zoster, sepse
- Distúrbios do metabolismo e nutrição: hiperglicemia, diminuição do apetite, hipocalcemia
- Distúrbios musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos: espasmos musculares, artralgia
- Distúrbios do sistema nervoso: parestesia, tontura, síncope
- Distúrbios gerais e alterações no local de administração: reação no local de injeção, reações à perfusão, arrepios
- Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos: erupção cutânea, prurido
- Distúrbios cardíacos: insuficiência cardíaca
- Distúrbios vasculares: hipotensão

Reações relacionadas à infusão

Nos estudos clínicos (monoterapia e terapias combinadas; n = 898) com a formulação subcutânea de **DALINVI® SC**, a incidência de reação relacionada à infusão de qualquer grau foi de 8.2% com a primeira injeção de **DALINVI® SC** (1800 mg, Semana 1), 0,4% com a injeção da Semana 2 e 1,1% com as injeções posteriores. RRI de Grau 3 foram observadas em 1% dos pacientes. Nenhum paciente apresentou RRI de Grau 4.

Os sinais e sintomas das RRI podem incluir sintomas respiratórios, como congestão nasal, tosse, irritação na garganta, rinite alérgica, chiado no peito, além de pirexia, dor no peito, prurido, calafrios, vômitos, náusea e hipotensão. Ocorreram reações graves, incluindo broncoespasmo, hipóxia, dispneia, hipertensão e taquicardia (vide “5. Advertências e Precauções”).

Reações no local de injeção (RLIs)

Nos estudos clínicos (n = 898) com a formulação subcutânea de **DALINVI® SC**, a incidência de reação no local da injeção de qualquer grau foi de 7,7%. Não houve RLIs de Grau 3 ou 4. As RLIs mais comuns (> 1%) foi eritema.

Infecções

Nos pacientes com mieloma múltiplo que receberam daratumumabe em monoterapia, a incidência geral de infecções foi semelhante entre a formulação subcutânea de **DALINVI® SC** (52,9%) e os grupos de daratumumabe IV (50,0%). Infecções de Grau 3 ou 4 também ocorreram em frequências semelhantes entre a formulação subcutânea de **DALINVI® SC** (11,7%) e o daratumumabe IV (14,3%). A maioria das infecções foi manejada e raramente levou à interrupção do tratamento. A pneumonia foi a infecção de Grau 3 ou 4 mais comumente relatada nos estudos. Em estudos controlados com ativo, a interrupção do tratamento devido a infecções ocorreu em 1-4% dos pacientes. As infecções fatais foram principalmente devido a pneumonia e sepse.

Nos pacientes com mieloma múltiplo que receberam terapia combinada intravenosa com daratumumabe, as seguintes infecções de foram relatadas:

- Infecções de Grau 3 e 4:
  - Estudos de pacientes recidivados/refratários: D-Vd: 21%, Vd: 19%; D-Rd: 28%, Rd: 23%; D-Kd[a]: 36%; Kd[a]: 27%; D-Kd[b]: 21%.
    [a] onde carfilzomibe 20/56 mg/m^2 foi administrado duas vezes por semana
    [b] onde carfilzomibe 20/70 mg / m2 foi administrado uma vez por semana.
  - Estudos de pacientes recém-diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%; D-Rd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.
- Infecções de Grau 5 (fatais):
  - Estudos de pacientes recidivados/refratários: D-Vd: 1%; Vd: 2%; D-Rd: 2%; Rd: 1%; D-Kd[a]: 5%, Kd[a]: 3%; D-Kd[b]: 0%.
    [a] onde carfilzomibe 20/56 mg/m^2 foi administrado duas vezes por semana;
    [b]onde carfilzomibe 20/70 mg / m2 foi administrado uma vez por semana.
  - Estudos de pacientes recém-diagnosticados: D-VMP: 1%; VMP: 1%; D-Rd: 2%; Rd: 2%; D-VTd: 0%; VTd: 0%.

Em pacientes com mieloma múltiplo recebendo terapia combinada com **DALINVI® SC**, as seguintes foram reportadas:

- Infecções de Grau 3 ou 4: D-Pd: 28%, Pd: 23%;;
- Infecções de Grau 5 (fatais): D-Pd: 5%, Pd: 3%

Em pacientes com amiloidose AL recém-diagnosticados recebendo terapia combinada com **DALINVI® SC**, a s seguintes foram reportadas:

- Infecções de Grau 3 ou 4: D-VCd: 17%, VCd:10%;
- Infecções de Grau 5 (Fatais): D-VCd: 1%, VCd: 1%

Distúrbios cardíacos e cardiomiopatia relacionada à amiloidose AL

A maioria dos pacientes no AMY3001 tinha cardiomiopatia relacionada à amiloidose AL no início do estudo (D-VCd 72% vs. VCd 71%). Doenças cardíacas de Grau 3 ou 4 ocorreram em 11% dos pacientes com D-VCd em comparação com 10% dos pacientes com VCd, enquanto as doenças cardíacas graves ocorreram em 16% vs. 13% dos pacientes com D-VCd e VCd, respectivamente. Doenças cardíacas graves, ocorrendo em ≥2% dos pacientes, incluíram insuficiência cardíaca (D-VCd 6,2% vs. VCd 4,3%), parada cardíaca (D-VCd 3,6% vs. VCd 1,6%) e fibrilação atrial (D-VCd 2,1% vs. VCd 1,1%). Todos os pacientes D-VCd que apresentaram distúrbios cardíacos graves ou fatais tinham cardiomiopatia relacionada à amiloidose AL no início do estudo. A duração mediana mais longa do tratamento no braço D-VCd em comparação com o braço VCd (9,6 meses vs. 5,3 meses, respectivamente) deve ser levada em consideração ao comparar a frequência de doenças cardíacas entre os dois grupos de tratamento.

Taxas de incidência ajustadas à exposição (número de pacientes com o evento por 100 pacientes-meses em risco) de distúrbios cardíacos gerais de Grau 3 ou 4 (1,2 vs. 2,3), insuficiência cardíaca (0,5 vs. 0,6), parada cardíaca (0,1 vs. 0,0) e fibrilação atrial (0,2 vs. 0,1) foram comparáveis no braço D-VCd vs. no braço VCd, respectivamente.

Com uma mediana de acompanhamento de 11,4 meses, as mortes gerais (D-VCd 14% vs. VCd 15%) no Estudo AMY3001 foram principalmente devido à cardiomiopatia relacionada à amiloidose AL em ambos os braços de tratamento.

Idosos (65 anos ou mais)

Dos 3615 pacientes que receberam daratumumabe (n = 898 SC; n = 2717 IV) na dose recomendada, 38% tinham entre 65 a 75 anos de idade e 16% tinham 75 anos ou mais. Não foram observadas diferenças gerais na eficácia com base na idade. A incidência de reações adversas graves foi maior em pacientes mais velhos do que em pacientes mais jovens (consulte "Reações Adversas" e "Resultados de Eficácia"). Entre os pacientes com mieloma múltiplo recidivado e refratário (n = 2042), as reações adversas graves mais comuns que ocorreram com maior frequência em idosos (≥ 65 anos de idade) foram pneumonia e sepse. Entre os pacientes com mieloma múltiplo recém diagnosticados que são inelegíveis para transplante autólogo de células-tronco (n = 777), a reação adversa grave mais comum que ocorreu com maior frequência em idosos (≥75 anos de idade) foi pneumonia. Entre os pacientes recém-diagnosticados com amiloidose AL (n = 193), a reação adversa grave mais comum que ocorreu com maior frequência em idosos (≥65 anos de idade) foi a pneumonia.

Reativação do vírus Herpes Zoster

A profilaxia para a reativação do vírus Herpes Zoster foi recomendada para pacientes em alguns estudos clínicos de **DALINVI® SC**. Em estudos de monoterapia, a Herpes Zoster foi relatada em 3% dos pacientes. No estudo com terapia combinada, a incidência de Herpes Zoster variou de 2 a 5% entre os regimes em pacientes recebendo **DALINVI® SC**.

Imunogenicidade

Como todo tratamento com proteínas, há um potencial para imunogenicidade. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de positividade de anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo metodologia de ensaio, manipulação da amostra, tempo de coleta da amostra, medicações concomitantes e doença subjacente. Por estes motivos, a comparação da incidência de anticorpos contra o daratumumabe nos estudos descritos abaixo, com a incidência de anticorpos em outros estudos ou com outros produtos, pode ser enganosa.

Em pacientes com mieloma múltiplo e amiloidose AL tratados com **DALINVI® SC** em ensaios clínicos de monoterapia e em combinação, menos de 1% dos pacientes desenvolveram anticorpos anti-daratumumabe emergentes do tratamento. No entanto, a incidência do desenvolvimento de anticorpos pode não ter sido determinada com segurança porque os ensaios que foram utilizados apresentam limitações na detecção de anticorpos anti-daratumumabe na presença de altas concentrações de daratumumabe.

Em pacientes com mieloma múltiplo e amiloidose AL, foram desenvolvidos anticorpos anti-rHuPH20 emergentes do tratamento em 7,3% (55/750) dos pacientes que receberam **DALINVI® SC** em estudos clínicos de monoterapia e em combinação. Os anticorpos anti-rHuPH20 não parecem ter impacto nas exposições ao daratumumabe. Nenhum dos pacientes que testaram positivo para anticorpos anti-rHuPH20 testaram positivo para anticorpos neutralizantes.

Dados de pós-comercialização

Além do exposto, as reações adversas identificadas durante a experiência pós-comercialização com daratumumabe estão incluídas na tabela 18. As frequências são fornecidas de acordo com a seguinte convenção:

Muito comum	≥1/10
Comum	≥1/100 a < 1/10
Pouco comum	≥1/1000 a < 1/100
Raro	≥1/10000 a < 1/1000
Muito raro	< 1/10000, incluindo casos isolados
Desconhecido	a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis

Na Tabela 18, as reações adversas são apresentadas por categoria de frequência com base em taxas de notificação espontânea, bem como categoria de frequência com base na incidência precisa em um ensaio clínico, quando conhecidas.

Tabela 18: Reações adversas pós-comercialização identificadas com daratumumabe

Classe de sistema/Órgãos Reação adversa	**Categoria de frequência baseada na Taxa de Relatórios notificação Espontâneos**	**Categoria de frequência baseada na Incidência em Estudo clínico**
Distúrbios do sistema imunológico Reação anafilática	Raro	Desconhecido
Infecções e Infestações COVID-19	Incomum	Desconhecido

Atenção: este produto é um medicamento que possui uma nova via de administração e nova formulação no país, e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Não houve experiência de superdosagem em estudos clínicos com a formulação subcutânea de **DALINVI® SC**.

Tratamento

Não há um antídoto específico conhecido para a superdose de **DALINVI® SC**. No evento de uma superdose, o paciente deve ser monitorado quanto aos sinais ou sintomas de efeitos adversos e um tratamento apropriado deve ser instituído imediatamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.1236.3414

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino - CRF/SP n° 57.310

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2.041 – São Paulo – SP - CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Cilag A.G. - Schaffhausen - Suíça

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - Rodovia Presidente Dutra, km 154 - São José dos Campos – SP - CNPJ 51.780.468/0002-68

SAC
08007011851
www.janssen.com.br

®Marca registrada

USO RESTRITO EM HOSPITAIS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 31/10/2022.

CCDS 2204

VPS TV 7.0