

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DARZALEX 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο των 5 ml περιέχει 100 mg daratumumab (20 mg daratumumab ανά ml).

Κάθε φιαλίδιο των 20 ml περιέχει 400 mg daratumumab (20 mg daratumumab ανά ml).

Το daratumumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό IgG1κ αντίσωμα έναντι του αντιγόνου CD38, το οποίο παράγεται σε κυτταρική σειρά θηλαστικών (Ωοθήκη Κινεζικού Κρικητού) με χρήση της τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο διαλύματος προς έγχυση των 5 ml περιέχει 273,3 mg σορβιτόλης (E420).

Κάθε φιαλίδιο διαλύματος προς έγχυση των 20 ml περιέχει 1.093 mg σορβιτόλης(E420).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Το διάλυμα είναι άχρωμο προς κίτρινο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το DARZALEX ενδείκνυται:

- σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη ή με βορτεζομίμπη, μεφαλάνη και πρεδνιζόνη για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.
- σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.
- σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, ή βορτεζομίμπη και δεξαμεθαζόνη, για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία.
- ως μονοθεραπεία για την θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα, των οποίων η προηγούμενη θεραπεία περιελάμβανε έναν αναστολέα πρωτεασώματος και έναν ανοσορρυθμιστικό παράγοντα και οι οποίοι έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου με την τελευταία θεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το DARZALEX θα πρέπει να χορηγείται από έναν επαγγελματία υγείας, σε περιβάλλον στο οποίο είναι διαθέσιμος εξοπλισμός ανάνηψης.

Πριν και μετά από την έγχυση πρέπει να χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση (IRRs) του daratumumab. Βλέπε παρακάτω «Συνιστώμενα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα», «Αντιμετώπιση σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων» και παράγραφο 4.4.

Δοσολογία

Δοσολογικό σχήμα για τη θεραπεία σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (κύκλος θεραπείας 4 εβδομάδων) και για τη μονοθεραπεία

Η συνιστώμενη δόση του DARZALEX είναι 16 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σύμφωνα με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα στον πίνακα 1.

Πίνακας 1: Δοσολογικό σχήμα για το DARZALEX σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (Rd) (κύκλος θεραπείας 4 εβδομάδων) και ως μονοθεραπεία

Εβδομάδες	Σχήμα
Εβδομάδες 1 έως 8	εβδομαδιαία (συνολικά 8 δόσεις)
Εβδομάδες 9 έως 24 ^a	κάθε δύο εβδομάδες (συνολικά 8 δόσεις)
Εβδομάδα 25 και εφεξής έως την εξέλιξη της νόσου ^b	κάθε τέσσερις εβδομάδες

^a Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 2 εβδομάδες χορηγείται την εβδομάδα 9.

^b Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 4 εβδομάδες χορηγείται την εβδομάδα 25.

Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χορηγείται σε δόση 40 mg/εβδομάδα (ή μειωμένη δόση 20 mg/εβδομάδα για ασθενείς ηλικίας > 75 ετών).

Για τη δόση και το σχήμα των φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται με το DARZALEX, βλέπε παράγραφο 5.1 και τις αντίστοιχες Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.

Δοσολογικό σχήμα σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (κύκλος θεραπείας 6 εβδομάδων)

Η συνιστώμενη δόση του DARZALEX είναι 16 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σύμφωνα με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα στον πίνακα 2.

Πίνακας 2: Δοσολογικό σχήμα για το DARZALEX σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (VMP), κύκλος θεραπείας 6 εβδομάδων)

Εβδομάδες	Σχήμα
Εβδομάδες 1 έως 6	εβδομαδιαία (συνολικά 6 δόσεις)
Εβδομάδες 7 έως 54 ^a	κάθε τρεις εβδομάδες (συνολικά 16 δόσεις)
Εβδομάδα 55 και εφεξής έως την εξέλιξη της νόσου ^b	κάθε τέσσερις εβδομάδες

^a Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 3 εβδομάδες χορηγείται την εβδομάδα 7.

^b Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 4 εβδομάδες χορηγείται την εβδομάδα 55.

Η βορτεζομίμη χορηγείται δύο φορές την εβδομάδα τις εβδομάδες 1, 2, 4 και 5 για τον πρώτο κύκλο 6 εβδομάδων και εν συνεχεία **μία φορά** την εβδομάδα τις εβδομάδες 1, 2, 4 και 5 για οκτώ επιπλέον κύκλους των 6 εβδομάδων. Για πληροφορίες σχετικά με τη δόση και το δοσολογικό σχήμα του συνδυασμού VMP όταν χορηγείται μαζί με DARZALEX, ανατρέξτε στην παράγραφο 5.1.

Δοσολογικό σχήμα σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (κύκλος θεραπείας 4 εβδομάδων) για τη θεραπεία νεοδιαγνωσθέντων ασθενών που είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT)

Η συνιστώμενη δόση του DARZALEX είναι 16 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σύμφωνα με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα στον πίνακα 3.

Πίνακας 3: Δοσολογικό σχήμα για το DARZALEX σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (VTd), κύκλος θεραπείας 4 εβδομάδων)

Φάση θεραπείας	Εβδομάδες	Σχήμα
Έφοδος	Εβδομάδες 1 έως 8	εβδομαδιαία (συνολικά 8 δόσεις)
	Εβδομάδες 9 έως 16 ^a	κάθε δύο εβδομάδες (συνολικά 4 δόσεις)
Διακοπή για υψηλής δόσης χημειοθεραπεία και ASCT		
Εδραίωση	Εβδομάδες 1 έως 8 ^b	κάθε δύο εβδομάδες (συνολικά 4 δόσεις)

^a Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 2 εβδομάδες χορηγείται την εβδομάδα 9.

^b Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 2 εβδομάδες χορηγείται την εβδομάδα 1 κατά την επανέναρξη της θεραπείας μετά από ASCT.

Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χορηγείται στη δόση των 40 mg τις ημέρες 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 και 23 των κύκλων 1 και 2 και στη δόση των 40 mg τις ημέρες 1-2 και στη δόση των 20 mg τις επόμενες ημέρες χορήγησης (ημέρες 8, 9, 15, 16) των κύκλων 3-4. Η δεξαμεθαζόνη στη δόση των 20 mg θα πρέπει να χορηγείται τις ημέρες 1, 2, 8, 9, 15, 16 στους κύκλους 5 και 6.

Για τη δόση και το σχήμα των φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται μαζί με το DARZALEX ανατρέξτε στην παράγραφο 5.1 και στις αντίστοιχες Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.

Δοσολογικό σχήμα σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη (κύκλος θεραπείας 3 εβδομάδων)
Η συνιστώμενη δόση είναι DARZALEX 16 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση, σύμφωνα με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα στον πίνακα 4.

Πίνακας 4: Δοσολογικό σχήμα για το DARZALEX σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη (Vd) (κύκλος θεραπείας 3 εβδομάδων)

Εβδομάδες	Σχήμα
Εβδομάδες 1 έως 9	εβδομαδιαία (συνολικά 9 δόσεις)
Εβδομάδες 10 έως 24 ^a	κάθε τρεις εβδομάδες (συνολικά 5 δόσεις)
Εβδομάδα 25 και εφεξής έως την εξέλιξη της νόσου ^b	κάθε τέσσερις εβδομάδες

^a Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 3 εβδομάδες χορηγείται την εβδομάδα 10.

^b Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 4 εβδομάδες χορηγείται την εβδομάδα 25.

Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χορηγείται στη δόση των 20 mg τις ημέρες 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 και 12 των πρώτων 8 κύκλων θεραπείας με βορτεζομίμη ή στη μειωμένη δόση των 20 mg/εβδομάδα για ασθενείς ηλικίας > 75 ετών, ελλιποβαρείς (BMI < 18,5), με ανεπαρκώς ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη ή προηγούμενη δυσανεξία σε θεραπεία με στεροειδή.

Για τη δόση και το σχήμα των φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται με το DARZALEX, βλέπε παράγραφο 5.1 και τις αντίστοιχες Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.

Ρυθμοί έγχυσης

Μετά την αραίωση η έγχυση του DARZALEX θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως με τον αρχικό ρυθμό έγχυσης που παρουσιάζεται στον πίνακα 5 παρακάτω. Το ενδεχόμενο σταδιακής κλιμάκωσης του ρυθμού έγχυσης θα πρέπει να εξετάζεται μόνο απουσία αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση.

Για τη διευκόλυνση της χορήγησης, η πρώτη συνταγογραφημένη δόση των 16 mg/kg την εβδομάδα 1 μπορεί να διαιρεθεί σε δύο συνεχόμενες ημέρες, δηλ. 8 mg/kg την ημέρα 1 και την ημέρα 2 αντίστοιχα, βλέπε πίνακα 5 παρακάτω.

Πίνακας 5: Ρυθμός έγχυσης για τη χορήγηση του DARZALEX (16 mg/kg)

	Όγκος αραίωσης	Αρχικός ρυθμός (πρώτη ώρα)	Αύξηση του ρυθμού ^a	Μέγιστος ρυθμός
Έγχυση Εβδομάδας 1				
<i>Επιλογή 1 (Έγχυση εφάπαξ δόσης)</i>				
Εβδομάδα 1 ημέρα 1 (16 mg/kg)	1.000 ml	50 ml/ώρα	50 ml/ώρα κάθε ώρα	200 ml/ώρα
<i>Επιλογή 2 (Έγχυση διαιρεμένης δόσης)</i>				
Εβδομάδα 1 ημέρα 1 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/ώρα	50 ml/ώρα κάθε ώρα	200 ml/ώρα
Εβδομάδα 1 ημέρα 2 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/ώρα	50 ml/ώρα κάθε ώρα	200 ml/ώρα
Έγχυση Εβδομάδας 2 (16 mg/kg)^b	500 ml	50 ml/ώρα	50 ml/ώρα κάθε ώρα	200 ml/ώρα
Επόμενες εγχύσεις (εβδομάδα 3 και εφεξής, 16 mg/kg)^c	500 ml	100 ml/ώρα	50 ml/ώρα κάθε ώρα	200 ml/ώρα

-
- ^a Το ενδεχόμενο σταδιακής κλιμάκωσης του ρυθμού έγχυσης θα πρέπει να εξετάζεται μόνο απουσία αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση.
- ^b Όγκος αραίωσης 500 ml για τη δόση των 16 mg/kg θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο στην περίπτωση που δεν υπήρξε καμία IRR την προηγούμενη εβδομάδα. Διαφορετικά, χρησιμοποιήστε όγκο αραίωσης 1.000 ml.
- ^c Τροποποιημένος αρχικός ρυθμός έγχυσης (100 ml/ώρα) για τις επόμενες εγχύσεις (πχ από την εβδομάδα 3 και εφεξής) θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο στην περίπτωση που δεν υπήρξε καμία IRR κατά τη διάρκεια της προηγούμενης έγχυσης. Διαφορετικά, συνεχίστε να χρησιμοποιείτε τις οδηγίες που αναφέρονται στον πίνακα για το ρυθμό έγχυσης της εβδομάδα 2.

Αντιμετώπιση σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων

Πριν από τη θεραπεία με DARZALEX θα πρέπει να χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα πριν από την έγχυση για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση (IRRs).

Εάν εμφανιστεί IRR οποιουδήποτε βαθμού/οποιασδήποτε βαρύτητας, διακόψτε αμέσως την έγχυση του DARZALEX και αντιμετωπίστε τα συμπτώματα.

Για την αντιμετώπιση των IRRs μπορεί να απαιτείται περαιτέρω μείωση του ρυθμού έγχυσης ή διακοπή της θεραπείας με DARZALEX όπως περιγράφεται παρακάτω (βλέπε παράγραφο 4.4).

- Βαθμού 1-2 (ήπια έως μέτρια): Μόλις αποκατασταθούν τα συμπτώματα της αντίδρασης, η έγχυση θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου με ρυθμό έγχυσης όχι μεγαλύτερο από το ήμισυ του ρυθμού με τον οποίον εμφανίστηκε η IRR. Αν ο ασθενής δεν εμφανίσει άλλα συμπτώματα IRR, μπορεί να ξαναρχίσει η κλιμάκωση του ρυθμού έγχυσης με σταδιακές αυξήσεις και μεσοδιαστήματα κλινικά κατάλληλα, έως ένα μέγιστο ρυθμό 200 ml/ώρα (πίνακας 5).
- Βαθμού 3 (σοβαρή): Μόλις αποκατασταθούν τα συμπτώματα της αντίδρασης μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της έγχυσης με ρυθμό έγχυσης όχι μεγαλύτερο από το ήμισυ του ρυθμού με τον οποίον εμφανίστηκε η αντίδραση. Αν ο ασθενής δεν εμφανίσει πρόσθετα συμπτώματα, μπορεί να ξαναρχίσει η κλιμάκωση του ρυθμού έγχυσης με τις κατάλληλες σταδιακές αυξήσεις, στα κατάλληλα μεσοδιαστήματα (πίνακας 5). Η παραπάνω διαδικασία θα πρέπει να επαναληφθεί σε περίπτωση επανεμφάνισης συμπτωμάτων βαθμού 3. Διακόψτε οριστικά το DARZALEX κατά την εμφάνιση για τρίτη φορά μίας σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης βαθμού 3 ή μεγαλύτερου.
- Βαθμού 4 (απειλητική για τη ζωή): Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία με DARZALEX.

Παράλειψη δόσης

Σε περίπτωση παράλειψης μίας προγραμματισμένης δόσης DARZALEX, η δόση θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό και το δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να προσαρμοστεί ανάλογα, διατηρώντας το διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ των θεραπειών.

Τροποποιήσεις της δόσης

Δεν συνιστάται καμία μείωση της δόσης του DARZALEX. Ενδέχεται να απαιτηθεί καθυστέρηση της δόσης, προκειμένου να επιτραπεί η ανάκαμψη των κυτταροπενιών σε περίπτωση αιματολογικής τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.4). Για πληροφορίες σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται σε συνδυασμό με το DARZALEX, βλέπε αντίστοιχη Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Συνιστώμενα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

Φαρμακευτικό προϊόν πριν από την έγχυση

Θα πρέπει να χορηγούνται σε όλους τους ασθενείς φαρμακευτικά προϊόντα πριν από την έγχυση για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης IRRs 1-3 ώρες πριν από κάθε έγχυση του DARZALEX ως εξής:

- Κορτικοστεροειδές (μακράς ή ενδιάμεσης δράσης)
 - Μονοθεραπεία:
Μεθυλπρεδνιζολόνη 100 mg ή ισοδύναμο, χορηγούμενη ενδοφλεβίως. Μετά τη δεύτερη έγχυση, η δόση του κορτικοστεροειδούς μπορεί να μειωθεί (από στόματος ή ενδοφλέβια μεθυλπρεδνιζολόνη 60 mg).

- Θεραπεία συνδυασμού:
Δεξαμεθαζόνη 20 mg (ή ισοδύναμο), χορηγούμενα πριν από κάθε έγχυση DARZALEX. Όταν η δεξαμεθαζόνη είναι το κορτικοστεροειδές του υποκείμενου δοσολογικού σχήματος, η δόση της θεραπείας με δεξαμεθαζόνη θα λειτουργεί ως το φαρμακευτικό προϊόν προ της έγχυσης κατά τις ημέρες έγχυσης του DARZALEX (βλέπε παράγραφο 5.1).
Η δεξαμεθαζόνη χορηγείται ενδοφλεβίως πριν από την πρώτη έγχυση του DARZALEX και από στόματος χορήγηση μπορεί να εξεταστεί πριν από τις επόμενες εγχύσεις. Δεν πρέπει να λαμβάνονται επιπλέον κορτικοστεροειδή, συγκεκριμένα για το υποκείμενο δοσολογικό σχήμα (π.χ., πρεδνιζόνη) τις ημέρες έγχυσης του DARZALEX όταν οι ασθενείς έχουν λάβει δεξαμεθαζόνη ως φαρμακευτικό προϊόν πριν από την έγχυση.
- Αντιπυρετικά (από στόματος παρακεταμόλη 650 έως 1.000 mg)
- Αντιισταμινικό (από στόματος ή ενδοφλέβια διφαινυδραμίνη 25 έως 50 mg ή ισοδύναμο).

Φαρμακευτικό προϊόν μετά την έγχυση

Θα πρέπει να χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα μετά την έγχυση για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καθυστερημένων αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση, ως εξής:

- Μονοθεραπεία:
Από στόματος κορτικοστεροειδές (20 mg μεθυλπρεδνιζολόνη ή ισοδύναμη δόση ενός ενδιάμεσης δράσης ή μακράς δράσης κορτικοστεροειδούς σύμφωνα με τα τοπικά πρότυπα) θα πρέπει να χορηγείται τις πρώτες δύο ημέρες μετά από όλες τις εγχύσεις (ξεκινώντας την ημέρα μετά την έγχυση).
- Θεραπεία συνδυασμού:
Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλής δόσης από στόματος μεθυλπρεδνιζολόνης (≤ 20 mg) ή ισοδύναμο την ημέρα μετά την έγχυση του DARZALEX. Ωστόσο, εάν την ημέρα μετά την έγχυση του DARZALEX χορηγείται ένα κορτικοστεροειδές, συγκεκριμένο για το υποκείμενο δοσολογικό σχήμα (π.χ. δεξαμεθαζόνη, πρεδνιζόνη), ενδέχεται να μην απαιτούνται επιπλέον φαρμακευτικά προϊόντα μετά την έγχυση (βλέπε παράγραφο 5.1).

Επιπλέον, για τους ασθενείς με ιστορικό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης φαρμακευτικών προϊόντων μετά την έγχυση συμπεριλαμβανομένων των βραχείας και μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικών και των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών. Μετά τις πρώτες τέσσερις εγχύσεις, αν ο ασθενής δεν εμφανίσει μείζονες IRRs, αυτά τα εισπνεόμενα φαρμακευτικά προϊόντα μετά την έγχυση μπορούν να διακοπούν σύμφωνα με την κρίση του ιατρού.

Προφύλαξη έναντι της επανενεργοποίησης του ιού του έρπητα ζωστήρα

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης προφυλακτικής αντι-ϊκής αγωγής για την πρόληψη επανενεργοποίησης του ιού του έρπητα ζωστήρα.

Ειδικό πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του daratumumab σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Με βάση αναλύσεις φαρμακοκινητικής (PK) πληθυσμού, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του daratumumab σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση αναλύσεις PK πληθυσμού, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι

Δεν θεωρούνται απαραίτητες οι προσαρμογές της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του DARZALEX σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το DARZALEX προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μετά από αραιώση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Το DARZALEX μπορεί να προκαλέσει σοβαρές IRRs, συμπεριλαμβανομένων και αναφυλακτικών αντιδράσεων (βλέπε παράγραφο 4.8). Αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή και έχουν αναφερθεί θανατηφόρες εκβάσεις.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται καθ' όλη τη διάρκεια της έγχυσης για IRRs. Στους ασθενείς που παρουσιάζουν IRR οποιουδήποτε βαθμού, συνεχίστε την παρακολούθηση μετά την έγχυση έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα.

Στις κλινικές μελέτες, IRRs έχουν αναφερθεί περίπου στο ήμισυ του συνόλου των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με DARZALEX.

Η πλειοψηφία των IRRs παρουσιάστηκαν κατά την πρώτη έγχυση και ήταν βαθμού 1-2 (βλέπε παράγραφο 4.8). Τέσσερα τοις εκατό του συνόλου των ασθενών εμφάνισαν IRRs σε περισσότερες από μία εγχύσεις. Παρουσιάστηκαν σοβαρές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων βρογχόσπασμου, υποξίας, δύσπνοιας, υπέρτασης, οιδήματος λάρυγγα, πνευμονικού οιδήματος και οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβανομένων χοριοειδούς συλλογής, οξείας μυωπίας και οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας). Τα συμπτώματα περιελάμβαναν κυρίως ρινική συμφόρηση, βήχα, ερεθισμό του λαιμού, ρίγη, έμετο και ναυτία. Λιγότερο συχνά συμπτώματα ήταν συριγμός, αλλεργική ρινίτιδα, πυρεξία, θωρακική δυσφορία, κνησμός, υπόταση και θάμβος όρασης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με αντιισταμινικά, αντιπυρετικά και κορτικοστεροειδή για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης IRRs πριν από τη θεραπεία με DARZALEX. Η έγχυση του DARZALEX θα πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανιστεί IRR οποιασδήποτε βαρύτητας και πρέπει να ξεκινά ιατρική αντιμετώπιση/υποστηρικτική θεραπεία για IRRs, όπως απαιτείται. Για ασθενείς με IRRs βαθμού 1, 2, ή 3, κατά την επανέναρξη της έγχυσης θα πρέπει να μειωθεί ο ρυθμός έγχυσης. Εάν παρουσιαστεί αναφυλακτική αντίδραση ή απειλητική για τη ζωή (βαθμού 4) αντίδραση στην έγχυση, θα πρέπει να ξεκινά αμέσως κατάλληλη επείγουσα ανάνηψη. Η θεραπεία με το DARZALEX θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα και οριστικά (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.3).

Για τη μείωση του κινδύνου όψιμου τύπου IRRs, από στόματος κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χορηγούνται σε όλους τους ασθενείς μετά τις εγχύσεις του DARZALEX. Επιπλέον, θα πρέπει να

εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης φαρμακευτικών προϊόντων μετά την έγχυση (π.χ., εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, βραχείας και μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικά) για ασθενείς με ιστορικό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας για την αντιμετώπιση αναπνευστικών επιπλοκών, εφόσον εμφανιστούν. Εάν εμφανιστούν οφθαλμικά συμπτώματα, διακόψτε την έγχυση του DARZALEX και αναζητήστε άμεση οφθαλμολογική αξιολόγηση πριν από την επανέναρξη του DARZALEX (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ουδετεροπενία / θρομβοπενία

Το DARZALEX μπορεί να ενισχύσει την ουδετεροπενία και τη θρομβοπενία που προκαλούνται από την υποκείμενη θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.8).

Θα πρέπει να παρακολουθείται περιοδικά η γενική εξέταση αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, σύμφωνα με τις συνταγογραφικές πληροφορίες των υποκείμενων θεραπειών. Οι ασθενείς με ουδετεροπενία θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία λοίμωξης. Καθυστέρηση της χορήγησης του DARZALEX μπορεί να απαιτηθεί προκειμένου να επιτραπεί η ανάκαμψη των κυτταροπενιών. Δεν συνιστάται καμία μείωση της δόσης του DARZALEX. Εξετάστε το ενδεχόμενο υποστήριξης με μεταγγίσεις ή αυξητικούς παράγοντες.

Επίδραση στην έμμεση δοκιμασία αντισφαιρίνης (έμμεση δοκιμασία Coombs)

Το daratumumab συνδέεται στο CD38 που βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα στα ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC) και μπορεί να οδηγήσει σε θετικό αποτέλεσμα στην έμμεση δοκιμασία Coombs. Το προκαλούμενο από το daratumumab θετικό αποτέλεσμα στην έμμεση δοκιμασία Coombs μπορεί να παραμείνει για έως και 6 μήνες μετά την τελευταία έγχυση του daratumumab. Πρέπει να σημειωθεί ότι η σύνδεση του daratumumab στα RBC μπορεί να συγκαλύψει την ανίχνευση αντισωμάτων σε ελάσσονα αντιγόνα στον ορό του ασθενούς. Ο προσδιορισμός της ομάδας αίματος ABO και του τύπου Rh του ασθενούς δεν επηρεάζονται.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με daratumumab οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο της ομάδας αίματος καθώς και αξιολόγηση ως προς την παρουσία αντισωμάτων. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με daratumumab μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο φαινοτυπικού προσδιορισμού σύμφωνα με την τοπική πρακτική. Ο γονοτυπικός προσδιορισμός των ερυθροκυττάρων δεν επηρεάζεται από το daratumumab και μπορεί να διενεργηθεί οποιαδήποτε στιγμή.

Στην περίπτωση προγραμματισμένης μετάγγισης αίματος, θα πρέπει να ενημερώνονται τα κέντρα μετάγγισης σχετικά με την επίδραση αυτή στις έμμεσες δοκιμασίες αντισφαιρίνης (βλέπε παράγραφο 4.5). Αν απαιτείται επειγόντως μετάγγιση, μπορούν να χορηγηθούν μη διασταυρωμένα ως προς ABO/RhD-συμβατά RBC σύμφωνα με τις πρακτικές της τοπικής τράπεζας αίματος.

Επίδραση στον προσδιορισμό της πλήρους ανταπόκρισης

Το daratumumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG κάπα, το οποίο μπορεί να ανιχνευθεί σε αμφότερες τις δοκιμασίες ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών ορού (SPE) και ανοσοκαθήλωσης (IFE) που χρησιμοποιούνται για την κλινική παρακολούθηση της ενδογενούς M-πρωτεΐνης (βλέπε παράγραφο 4.5). Αυτή η επίδραση μπορεί να επηρεάσει τον προσδιορισμό της πλήρους ανταπόκρισης και πιθανώς της επιδείνωσης της νόσου σε ορισμένους ασθενείς με πρωτεΐνη μυελώματος IgG κάπα.

Επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV)

Επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β, σε ορισμένες περιπτώσεις με θανατηφόρο έκβαση, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DARZALEX. Έλεγχος για HBV θα πρέπει να πραγματοποιείται σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας με DARZALEX. Για ασθενείς με επιβεβαιωμένο θετικό ορολογικό έλεγχο για HBV, παρακολουθήστε για κλινικά και εργαστηριακά σημεία επανενεργοποίησης του HBV κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον έξι μήνες μετά το τέλος της θεραπείας με DARZALEX. Διαχειριστείτε τους ασθενείς σύμφωνα με τις ισχύουσες

κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες. Εξετάστε το ενδεχόμενο να συμβουλευθείτε έναν ειδικό στην ηπατίτιδα, ως ενδείκνυται κλινικά.

Σε ασθενείς που εμφανίζουν επανενεργοποίηση του HBV ενόσω υπό DARZALEX, αναστείλετε τη θεραπεία με DARZALEX και χορηγήστε κατάλληλη θεραπεία. Η επανέναρξη της θεραπείας με DARZALEX σε ασθενείς στους οποίους η επανενεργοποίηση του HBV ελέγχεται επαρκώς θα πρέπει να συζητείται με ιατρούς με εμπειρία στη διαχείριση του HBV.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει σορβιτόλη (E420). Στους ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στην φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να χορηγείται αυτό το φάρμακο εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο.

Λεπτομερές ιστορικό σχετικά με συμπτώματα κληρονομικής δυσανεξίας στη φρουκτόζη (HFI) πρέπει να λαμβάνεται από κάθε ασθενή πριν του χορηγηθεί αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Ως μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1κ, η νεφρική απέκκριση και ο διαμεσολαβούμενος από ένζυμα μεταβολισμός του ακέραιου daratumumab δεν είναι πιθανό να αποτελούν μείζονες οδούς αποβολής. Συνεπώς, οι παραλλαγές στα μεταβολικά ένζυμα του φαρμάκου δεν αναμένεται να επηρεάσουν την αποβολή του daratumumab. Εξαιτίας της υψηλής συγγένειας για ένα μοναδικό επίτοπο στο CD38, το daratumumab επίσης δεν αναμένεται να επηρεάσει τα ένζυμα που μεταβολίζουν το φάρμακο.

Κλινικές φαρμακοκινητικές αξιολογήσεις του daratumumab σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη, πομαλιδομίδη, θαλιδομίδη, βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη δεν καταδεικνύουν καμία κλινικά σχετική αλληλεπίδραση φαρμάκου – φαρμάκου μεταξύ του daratumumab και αυτών των μικρομοριακών φαρμακευτικών προϊόντων.

Επίδραση στην έμμεση δοκιμασία αντισφαιρίνης (έμμεση δοκιμασία Coombs)

Το daratumumab συνδέεται με το CD38 στα RBC και επηρεάζει τους ελέγχους συμβατότητας, συμπεριλαμβανομένων της εξέτασης αντισωμάτων και της διασταύρωσης (βλέπε παράγραφο 4.4). Οι μέθοδοι περιορισμού της επίδρασης του daratumumab περιλαμβάνουν την επεξεργασία των αντιδραστηρίων των RBC με διθειοθρεϊτόλη (DTT) ώστε να εμποδιστεί η σύνδεση του daratumumab ή άλλες τοπικά επικυρωμένες μεθόδους. Δεδομένου ότι το σύστημα ομάδων αίματος Kell είναι επίσης ευαίσθητο στην επεξεργασία με DTT, θα πρέπει να παρέχονται Kell-αρνητικές μονάδες μετά τον αποκλεισμό ή τον εντοπισμό αλλοαντισωμάτων χρησιμοποιώντας RBC τα οποία έχουν υποστεί επεξεργασία με DTT. Εναλλακτικά, μπορεί επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο διενέργειας φαινοτυπικού ή γονοτυπικού προσδιορισμού (βλέπε παράγραφο 4.4).

Επίδραση στους ελέγχους ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών ορού και ανοσοκαθήλωσης

Το daratumumab μπορεί να ανιχνευθεί στις δοκιμασίες ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών ορού (SPE) και ανοσοκαθήλωσης (IFE) που χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση των μονοκλωνικών ανοσοσφαιρινών της νόσου (M-πρωτεΐνη). Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα στις δοκιμασίες SPE και IFE σε ασθενείς με IgG κάπα πρωτεΐνη μυελώματος, επηρεάζοντας την αρχική αξιολόγηση της πλήρους ανταπόκρισης με βάση τα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Μυέλωμα (IMWG). Σε ασθενείς με εμμένουσα πολύ καλή μερική ανταπόκριση, όπου υπάρχει υποψία επηρεασμού του αποτελέσματος από την παρουσία του daratumumab, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης μίας επικυρωμένης, ειδικής για το daratumumab δοκιμασίας ανοσοκαθήλωσης (IFE), προκειμένου να διαχωριστεί το daratumumab από τυχόν υπολειπόμενη ενδογενή M πρωτεΐνη στον ορό του ασθενούς και να διευκολυνθεί ο προσδιορισμός μίας πλήρους ανταπόκρισης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης /αντισύλληψη

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια καθώς και για 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με daratumumab.

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση daratumumab σε εγκύους γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το DARZALEX δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το daratumumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος για τα νεογένητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί / θα αποφευχθεί η θεραπεία με DARZALEX λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα για τον προσδιορισμό των δυνητικών επιδράσεων του daratumumab στη γονιμότητα των ανδρών ή των γυναικών (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το DARZALEX δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, έχει αναφερθεί κόπωση σε ασθενείς που λαμβάνουν daratumumab και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες οποιουδήποτε βαθμού ($\geq 20\%$ των ασθενών) ήταν IRRs, κόπωση, ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, πυρεξία, δύσπνοια, βήχας, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία, περιφερικό οίδημα, εξασθένιση, περιφερική αισθητική νευροπάθεια και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σηψαιμία, πνευμονία, βρογχίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, πνευμονικό οίδημα, γρίπη, πυρεξία, αφυδάτωση, διάρροια και κολπική μαρμαρυγή.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο πίνακας 6 συνοψίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που εμφανίστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν DARZALEX. Τα δεδομένα αντικατοπτρίζουν την έκθεση στο DARZALEX (16 mg/kg) σε 2.066 ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, στους οποίους συμπεριλαμβάνονταν 1.910 ασθενείς που έλαβαν DARZALEX σε συνδυασμό με υποκείμενα δοσολογικά σχήματα και 156 ασθενείς που έλαβαν DARZALEX ως μονοθεραπεία. Επίσης συμπεριλαμβάνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία.

Στη μελέτη MMY3006, ο αριθμός των συλλεγόμενων CD34+ κυττάρων ήταν αριθμητικά χαμηλότερος στο σκέλος D-VTd σε σύγκριση με το σκέλος VTd (Διάμεση τιμή: D-VTd: $6,3 \times 10^6/\text{kg}$, VTd $8,9 \times 10^6/\text{kg}$) και μεταξύ εκείνων που ολοκλήρωσαν την κινητοποίηση, περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα D-VTd έλαβαν περιζαφόρη σε σύγκριση με τους ασθενείς στο σκέλος VTd (D-VTd: 21,7%, VTd: 7,9%). Το ποσοστό εγκατάστασης του μοσχύματος και ανάπλασης του αιμοποιητικού

ιστού ήταν παρόμοια μεταξύ των συμμετεχόντων που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση στα σκέλη D-VTd και VTd (D-VTd: 99,8%, VTd: 99,6%, όπως μετρήθηκε από την αποκατάσταση των τιμών των ουδετερόφιλων > 0,5 x 10⁹/l, των λευκών αιμοσφαιρίων > 1,0 x 10⁹/l και των αιμοπεταλίων > 50 x 10⁹/l χωρίς μετάγγιση).

Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000) και πολύ σπάνιες (< 1/10.000). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας εμφάνισης οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 6: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία με DARZALEX 16 mg/kg

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα	Επίπτωση (%)	
			Όλοι οι βαθμοί	Βαθμού 3-4
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος ^a	Πολύ συχνές	41	3
	Βρογχίτιδα ^a		17	2
	Πνευμονία ^a		16	10
	Ουρολοιμώξη	Συχνές	8	1
	Γρίπη		5	1*
	Σηψαιμία ^a		4	4
	Λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό ^a		1	< 1*
	COVID-19 ^d		7	4
	Επανενεργοποίηση του Ιού της Ηπατίτιδας Β ^b	Όχι συχνές	-	-
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία ^a	Πολύ συχνές	44	39
	Θρομβοπενία ^a		31	19
	Αναιμία ^a		27	12
	Λεμφοπενία ^a		14	11
	Λευκοπενία ^a		12	6
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	Υπογαμμασφαιριναιμία ^a	Συχνές	3	< 1*
	Αναφυλακτική αντίδραση ^b	Σπάνιες	-	-
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνές	12	1
	Υπεργλυκαιμία	Συχνές	7	3
	Υπασβεστιαμία		6	1
	Αφυδάτωση		3	1*
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια	Πολύ συχνές	32	3
	Κεφαλαλγία		12	< 1*
	Παραίσθησία		11	< 1
	Συγκοπή	Συχνές	2	2*
Καρδιακές διαταραχές	Κολπική μαρμαρυγή	Συχνές	4	1
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση ^a	Πολύ συχνές	10	5
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου	Βήχας ^a	Πολύ συχνές	25	< 1*
	Δύσπνοια ^a		21	3
	Πνευμονικό οίδημα ^a	Συχνές	1	< 1
Γαστρεντερικές διαταραχές	Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές	33	1
	Διάρροια		32	4
	Ναυτία		26	2*
	Έμετος		16	1*
	Παγκρεατίτιδα ^a	Συχνές	1	1
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οσφυαλγία	Πολύ συχνές	18	2
	Μυϊκοί σπασμοί		14	< 1*

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Κόπωση	Πολύ συχνές	26	4
	Περιφερικό οίδημα ^a		26	1
	Πυρεξία		23	2
	Εξασθένιση		21	2
	Ρίγη	Συχνές	9	< 1*
Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση	Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^c	Πολύ συχνές	40	4

* Καμία βαθμού 4.

^a Καταδεικνύει ομαδοποίηση όρων.

^b Ανεπιθύμητη ενέργεια μετά την κυκλοφορία.

^c Στις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις περιλαμβάνονται όροι οι οποίοι χαρακτηρίστηκαν από τους ερευνητές ως σχετιζόμενοι με την έγχυση, βλέπε παρακάτω.

^d Η επίπτωση βασίζεται σε ένα υποσύνολο ασθενών που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση της θεραπείας της μελέτης την ή μετά την 01 Φεβρουαρίου 2020 (έναρξη της πανδημίας COVID-19) από τις μελέτες MMY3003, MMY3006, MMY3008 και MMY3013.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs)

Σε κλινικές μελέτες (μονοθεραπεία και θεραπείες συνδυασμού, N = 2 066) η επίπτωση των IRRs οποιουδήποτε βαθμού ήταν 37% στην πρώτη (16 mg/kg, εβδομάδα 1) έγχυση του DARZALEX, 2% στην έγχυση της εβδομάδας 2 και αθροιστικά 6% στις επόμενες εγχύσεις. Λιγότερο από 1% των ασθενών είχαν IRR βαθμού 3/4 στην έγχυση της εβδομάδας 2 ή στις επόμενες εγχύσεις.

Ο διάμεσος χρόνος ως την έναρξη μίας αντίδρασης ήταν 1,5 ώρες (εύρος: 0 έως 72,8 ώρες). Η επίπτωση τροποποιήσεων της έγχυσης λόγω αντιδράσεων ήταν 36%. Η διάμεση διάρκεια των εγχύσεων των 16 mg/kg για την 1^η εβδομάδα, τη 2^η εβδομάδα και τις επόμενες εγχύσεις ήταν περίπου 7, 4 και 3 ώρες αντίστοιχα.

Σοβαρές IRRs περιελάμβαναν βρογχόσπασμο, δύσπνοια, οίδημα λάρυγγα, πνευμονικό οίδημα, οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβανομένων χοριοειδούς συλλογής, οξείας μυωπίας και οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας), υποξία και υπέρταση. Στις άλλες ανεπιθύμητες IRRs περιλαμβάνονταν ρινική συμφόρηση, βήχας, ρίγη, ερεθισμός του λαιμού, θάμβος όρασης, έμετος και ναυτία (βλέπε παράγραφο 4.4).

Όταν διεκόπη η χορήγηση των δόσεων του DARZALEX στο πλαίσιο της ASCT (μελέτη MMY3006) για διάμεσο διάστημα 3,75 μηνών (εύρος: 2,4, 6,9), κατά την επανέναρξη του DARZALEX η επίπτωση των IRRs ήταν 11% στην πρώτη έγχυση μετά την ASCT. Ο ρυθμός έγχυσης/όγκος διάλυσης που χρησιμοποιήθηκε κατά την επανέναρξη ήταν εκείνος που χρησιμοποιήθηκε στην τελευταία έγχυση του DARZALEX πριν από την διακοπή λόγω ASCT. Οι IRRs που εμφανίστηκαν κατά την επανέναρξη του DARZALEX μετά την ASCT ήταν σε συμφωνία ως προς τα συμπτώματα και τη βαρύτητα (βαθμός 3/4: < 1%) με εκείνες που αναφέρθηκαν σε προηγούμενες μελέτες την εβδομάδα 2 ή σε επόμενες εγχύσεις.

Στη μελέτη MMY1001, στους ασθενείς που έλαβαν συνδυαστική θεραπεία με daratumumab (n=97) χορηγήθηκε η πρώτη δόση των 16 mg/kg daratumumab την εβδομάδα 1 διαιρεμένη σε δύο ημέρες δηλ. 8 mg/kg την ημέρα 1 και την ημέρα 2 αντίστοιχα. Η επίπτωση IRRs οποιουδήποτε βαθμού ήταν 42%. Το 36% των ασθενών εμφάνισαν IRRs την ημέρα 1 της εβδομάδας 1, το 4% την ημέρα 2 της εβδομάδας 1 και το 8% στις επόμενες εγχύσεις. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση μίας αντίδρασης ήταν 1,8 ώρες (εύρος: 0,1 έως 5,4 ώρες). Η επίπτωση των διακοπών της έγχυσης λόγω αντιδράσεων ήταν 30%. Η διάμεση διάρκεια των εγχύσεων ήταν 4,2 ώρες για την ημέρα 1 της εβδομάδας 1, 4,2 ώρες για την ημέρα 2 της εβδομάδας 1 και 3,4 ώρες για τις επόμενες εγχύσεις.

Λοιμώξεις

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με DARZALEX, αναφέρθηκαν λοιμώξεις βαθμού 3 ή 4 ως εξής:

Μελέτες σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο: DVd: 21%, Vd: 19%, DRd: 28%, Rd: 23%, DPd: 28%

Μελέτες σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς: D-VMP: 23%, VMP: 15%, DRd: 32%, Rd: 23%, D-VTd: 22%, VTd: 20%.

Η πνευμονία ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη σοβαρή (βαθμού 3 ή 4) λοίμωξη στις μελέτες. Σε ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο μελέτες, διακοπή της θεραπείας λόγω λοιμώξεων προέκυψε στο 1-4% των ασθενών. Τα περιστατικά θανατηφόρων λοιμώξεων οφείλονταν κυρίως σε πνευμονία και σηψαιμία.

Σε ασθενείς που έλαβαν Darzalex σε θεραπεία συνδυασμού, λοιμώξεις με θανατηφόρο κατάληξη (βαθμού 5) αναφέρθηκαν ως εξής:

Μελέτες σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο: DVd: 1%, Vd: 2%, DRd: 2%, Rd: 1%, DPd: 2%

Μελέτες σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς: D-VMP: 1%, VMP: 1%, DRd: 2%, Rd: 2%, DVTd: 0%, VTd: 0%.

Υπόμνημα: D=daratumumab, Vd=βορτεζομίμη-δεξαμεθαζόνη, Rd=λεναλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, Pd=πομαλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, VMP=βορτεζομίμη-μεφαλάνη-πρεδνιζόνη, VTd=βορτεζομίμη-θαλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη.

Αιμόλυση

Υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος αιμόλυσης. Θα πραγματοποιείται συνεχής παρακολούθηση αναφορικά με αυτό το σήμα ασφαλείας στις κλινικές μελέτες και στα μετεγκριτικά δεδομένα που αφορούν την ασφάλεια.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Στην μελέτη φάσης III MMY3007, η οποία συνέκρινε τη θεραπεία με D-VMP με τη θεραπεία με VMP σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα οι οποίοι δεν ήταν κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, η ανάλυση ασφαλείας της υποομάδας των ασθενών με βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), ήταν σε συμφωνία με τον συνολικό πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Από τους 2.459 ασθενείς που έλαβαν DARZALEX στη συνιστώμενη δόση, το 38% ήταν από 65 έως 75 ετών, και 15% ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικά διαφορές στην αποτελεσματικότητα βάσει της ηλικίας. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερη στους μεγαλύτερους σε ηλικία συγκριτικά με τους νεότερους ασθενείς. Μεταξύ των ασθενών με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα (n=1.213), οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν συχνότερα στους ηλικιωμένους (ηλικίας ≥ 65 ετών) ήταν πνευμονία και σηψαιμία. Μεταξύ των ασθενών με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι ήταν ακατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (n=710), η πιο συχνή σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που παρουσιάστηκε πιο συχνά στους ηλικιωμένους (ηλικίας ≥ 75 ετών) ήταν πνευμονία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα και σημεία

Δεν υπάρχει εμπειρία με υπερδοσολογία σε κλινικές μελέτες. Σε μία κλινική μελέτη χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως δόσεις έως και 24 mg/kg.

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με daratumumab. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και θα πρέπει να ξεκινήσει αμέσως κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα και συζεύγματα αντισώματος-φαρμάκου, αναστολείς CD38 (Συστάδες Διαφοροποίησης 38), κωδικός ATC: L01FC01.

Μηχανισμός δράσης

Το daratumumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) IgG1κ που συνδέεται με την πρωτεΐνη CD38, η οποία εκφράζεται σε υψηλό επίπεδο στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων του πολλαπλού μυελώματος, καθώς και σε άλλους κυτταρικούς τύπους και ιστούς σε διάφορα επίπεδα. Η πρωτεΐνη CD38 έχει πολλαπλές λειτουργίες, όπως διαμεσολαβούμενη από υποδοχείς προσκόλληση, μεταγωγή σημάτων και ενζυμική δράση.

Το daratumumab έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει ισχυρά την *in vivo* ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων που εκφράζουν την CD38. Με βάση μελέτες *in vitro*, το daratumumab μπορεί να χρησιμοποιεί πολλαπλές εκτελεστικές λειτουργίες, με αποτέλεσμα τη διαμεσολαβούμενη από ανοσοποιητικό θανάτωση των καρκινικών κυττάρων. Οι μελέτες αυτές υποδηλώνουν ότι το daratumumab μπορεί να επάγει λύση των κυττάρων του όγκου μέσω εξαρτώμενης από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητας, εξαρτώμενης από αντισώματα κυτταρικής κυτταροτοξικότητας και εξαρτώμενης από αντισώματα κυτταρικής φαγοκυττάρωσης σε κακοήθειες που εκφράζουν την CD38. Ένα υποσύνολο προερχόμενων από το μυελό κατασταλτικών κυττάρων (CD38+MDSC), ρυθμιστικών T-λεμφοκυττάρων (CD38+T_{regs}) και B-κυττάρων (CD38+B_{regs}) μειώνονται από προκαλούμενη από το daratumumab κυτταρική λύση. Τα T-λεμφοκύτταρα (CD3+, CD4+, και CD8+) είναι επίσης γνωστό ότι εκφράζουν τον CD38, ανάλογα με το στάδιο ανάπτυξης και το επίπεδο ενεργοποίησής τους. Σημαντική αύξηση του απόλυτου αριθμού των CD4+ και CD8+ T-λεμφοκυττάρων και των ποσοστών των λεμφοκυττάρων παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με daratumumab στο αίμα και στο μυελό των οστών. Επιπλέον, ο προσδιορισμός αλληλουχίας DNA του υποδοχέα των T-λεμφοκυττάρων επαλήθευσε ότι η κλωνικότητα των T-λεμφοκυττάρων αυξήθηκε με τη θεραπεία με daratumumab, υποδεικνύοντας ανοσο-ρυθμιστικές επιδράσεις που μπορεί να συμβάλλουν στην κλινική ανταπόκριση.

Το daratumumab επήγαγε απόπτωση *in vitro* μετά από διαμεσολαβούμενη από Fc διασύνδεση. Επιπλέον, το daratumumab ρύθμιζε την ενζυμική δράση της CD38 αναστέλλοντας τη δράση του ενζύμου κυκλάση και διεγείροντας την δράση της υδρολάσης. Η σημασία αυτών των *in vitro* επιδράσεων σε κλινικό περιβάλλον και οι επιπτώσεις στην αύξηση του όγκου δεν είναι καλά κατανοητές.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αριθμός φυσικών φονικών κυττάρων (NK) και T-λεμφοκυττάρων

Τα NK-κύτταρα είναι γνωστό ότι εκφράζουν υψηλά επίπεδα της CD38 και είναι επιρρεπή σε διαμεσολαβούμενη από το daratumumab κυτταρική λύση. Με τη θεραπεία με daratumumab παρατηρήθηκαν μειωμένοι απόλυτοι αριθμοί και ποσοστά των συνολικών NK-κυττάρων (CD16+CD56+) και των ενεργοποιημένων (CD16+CD56^{dim}) NK-κυττάρων στο περιφερικό ολικό αίμα και στο μυελό των οστών. Ωστόσο, τα αρχικά επίπεδα των NK-κυττάρων δεν παρουσίασαν συσχέτιση με την κλινική ανταπόκριση.

Ανοσογονικότητα

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβιο daratumumab σε κλινικές μελέτες, λιγότερο από 1% των ασθενών ανέπτυξε εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία αντισώματα κατά του daratumumab.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα

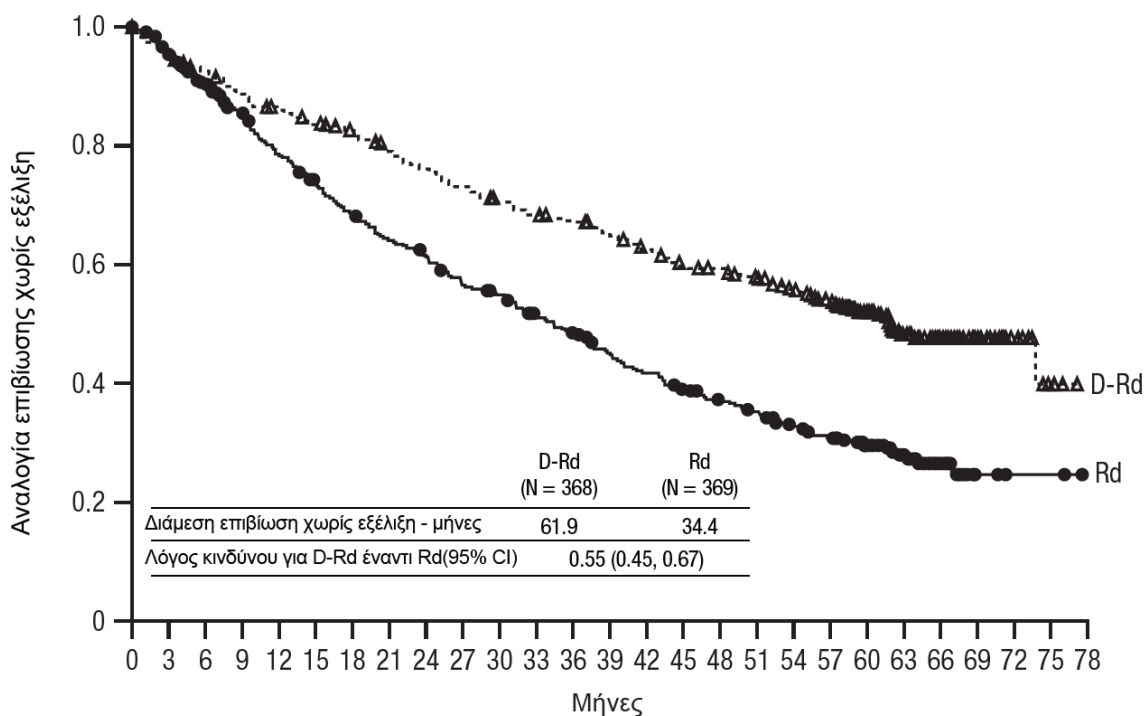
Θεραπεία συνδυασμού με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

Στη μελέτη MMY3008, μία ανοικτή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, φάσης III μελέτη, συγκρίθηκε η θεραπεία με DARZALEX 16 mg/kg σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης (DRd) με τη θεραπεία με λεναλιδομίδη και χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης (Rd) σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα. Η λεναλιδομίδη (25 mg άπαξ ημερησίως από στόματος τις ημέρες 1-21 επαναλαμβανόμενων κύκλων θεραπείας διάρκειας 28 ημερών [4 εβδομάδων]) χορηγήθηκε μαζί με χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης 40 mg/εβδομάδα από στόματος ή ενδοφλεβίως (ή μειωμένη δόση 20 mg/εβδομάδα για ασθενείς άνω των 75 ετών ή με δείκτη μάζας σώματος [BMI] < 18,5). Τις ημέρες έγχυσης του DARZALEX, η δεξαμεθαζόνη χορηγήθηκε ως προκαταρκτικό προϊόν πριν από την έγχυση. Έγιναν προσαρμογές της δόσης για τη λεναλιδομίδη και τη δεξαμεθαζόνη σύμφωνα με τις πληροφορίες συνταγογράφησης του παρασκευαστή. Η θεραπεία συνεχίστηκε και στα δύο σκέλη έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 737 ασθενείς: 368 στο σκέλος DRd και 369 στο σκέλος Rd. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 73 έτη (εύρος: 45-90) και το 44% των ασθενών ήταν ηλικίας \geq 75 ετών. Η πλειοψηφία ήταν λευκοί (92%), άνδρες (52%), το 34% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης 0 κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), το 49,5% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης 1 κατά ECOG και το 17% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης \geq 2 κατά ECOG. Το 27% των ασθενών είχαν νόσο σταδίου I σύμφωνα με το Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (ISS), το 43% είχαν νόσο σταδίου II κατά ISS και το 29% είχαν νόσο σταδίου III κατά ISS. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με βάση την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Πολλαπλούν Μυέλωμα (IMWG) και τη συνολική επιβίωση (OS).

Με διάμεση παρακολούθηση 28 μηνών, η πρωταρχική ανάλυση της PFS στη μελέτη MMY3008 έδειξε βελτίωση στο σκέλος DRd σε σύγκριση με το σκέλος Rd. Η διάμεση PFS δεν επετεύχθη στο σκέλος DRd και ήταν 31,9 μήνες στο σκέλος Rd (λόγος κινδύνου [HR]=0,56, 95% CI: 0,43, 0,73, $p < 0,0001$), το οποίο αντιπροσωπεύει μείωση κατά 44% του κινδύνου εμφάνισης εξέλιξης της νόσου ή θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DRd. Τα αποτελέσματα μιας επικαιροποιημένης ανάλυσης της PFS μετά από διάμεση παρακολούθηση 64 μηνών συνέχισαν να δείχνουν βελτίωση στην PFS για ασθενείς στο σκέλος DRd σε σύγκριση με το σκέλος Rd. Η διάμεση PFS ήταν 61,9 μήνες στο σκέλος DRd και 34,4 μήνες στο σκέλος Rd (HR=0,55, 95% CI: 0,45, 0,67).

Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS στη μελέτη MMY3008

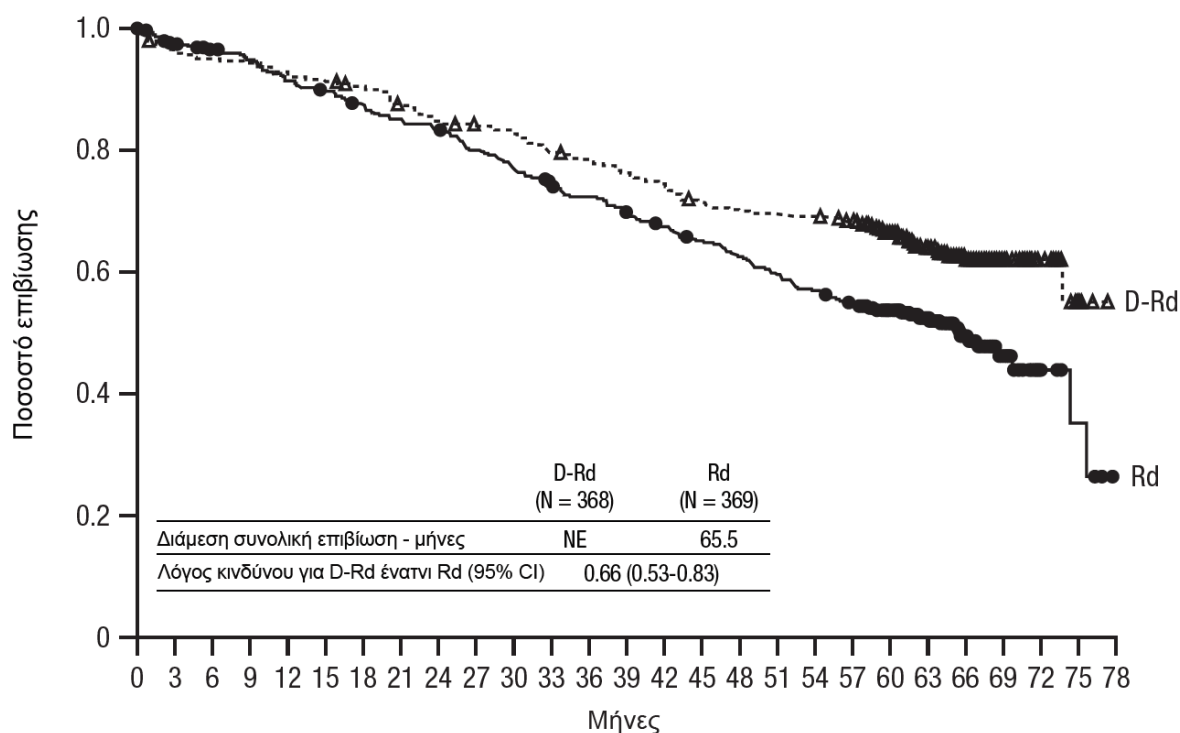


Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

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

Με διάμεση παρακολούθηση 56 μηνών, το σκέλος DRd επέδειξε πλεονέκτημα ως προς την OS έναντι του σκέλους Rd (HR=0,68, 95% CI: 0,53, 0,86; p=0.0013). Τα αποτελέσματα μιας επικαιροποιημένης ανάλυσης της OS μετά από μία διάμεση παρακολούθηση 64 μηνών συνέχισαν να δείχνουν βελτίωση στην OS για ασθενείς στο σκέλος DRd σε σύγκριση με το σκέλος Rd. Η διάμεση OS δεν επετεύχθη στο σκέλος DRd και ήταν 65,5 μήνες στο σκέλος Rd (HR=0,66, 95% CI: 0,53, 0,83).

Εικόνα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier της OS στη μελέτη MMY3008



Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

Rd	369	351	343	336	324	317	308	300	294	281	270	258	251	241	232	223	214	204	195	186	157	117	65	26	8	4	0
D-Rd	368	350	346	344	338	334	328	316	305	302	297	286	280	273	266	255	249	248	246	240	200	148	103	42	16	5	0

Περισσότερα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη MMY3008 παρουσιάζονται στον πίνακα 7 παρακάτω.

Πίνακας 7: Επιπλέον δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη MMY3008^a

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Συνολική ανταπόκριση (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) ^a	342 (92,9%)	300 (81,3%)
Τιμή p ^b	< 0,0001	
Απόλυτη πλήρης ανταπόκριση (sCR)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Μερική ανταπόκριση (PR)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
CR ή καλύτερη (sCR + CR)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
Τιμή p ^b	< 0,0001	
VGPR ή καλύτερη (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
Τιμή p ^b	< 0,0001	
Ποσοστό MRD αρνητικότητας ^{a,c} n(%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
95% CI (%)	(19,9%, 28,9%)	(4,9%, 10,5%)
Λόγος πιθανοτήτων με 95% CI ^d	4,04 (2,55, 6,39)	
Τιμή p ^e	< 0,0001	

DRd=daratumumab-λεναλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, Rd=λεναλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, MRD=ελάχιστη υπολειμματική νόσος, CI=διάστημα εμπιστοσύνης.

^a Βάσει πληθυσμού πρόθεσης θεραπείας.

^b Τιμή p από το Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.

^c Βάσει ορίου 10⁻⁵.

^d Χρησιμοποιείται μία Mantel-Haenszel εκτίμηση του λόγου πιθανοτήτων για τους μη διαστρωματωμένους πίνακες. Ένας λόγος πιθανοτήτων > 1 υποδεικνύει πλεονέκτημα για το DRd.

^e Τιμή p από το Fisher's exact test.

Στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 1,05 μήνες (εύρος: 0,2 έως 12,1 μήνες) στην ομάδα DRd και 1,05 μήνες (εύρος: 0,3 έως 15,3 μήνες) στην ομάδα Rd. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης δεν επετεύχθη στην ομάδα DRd και ήταν 34,7 μήνες (95% CI: 30,8, μη εκτιμήσιμη) στην ομάδα Rd.

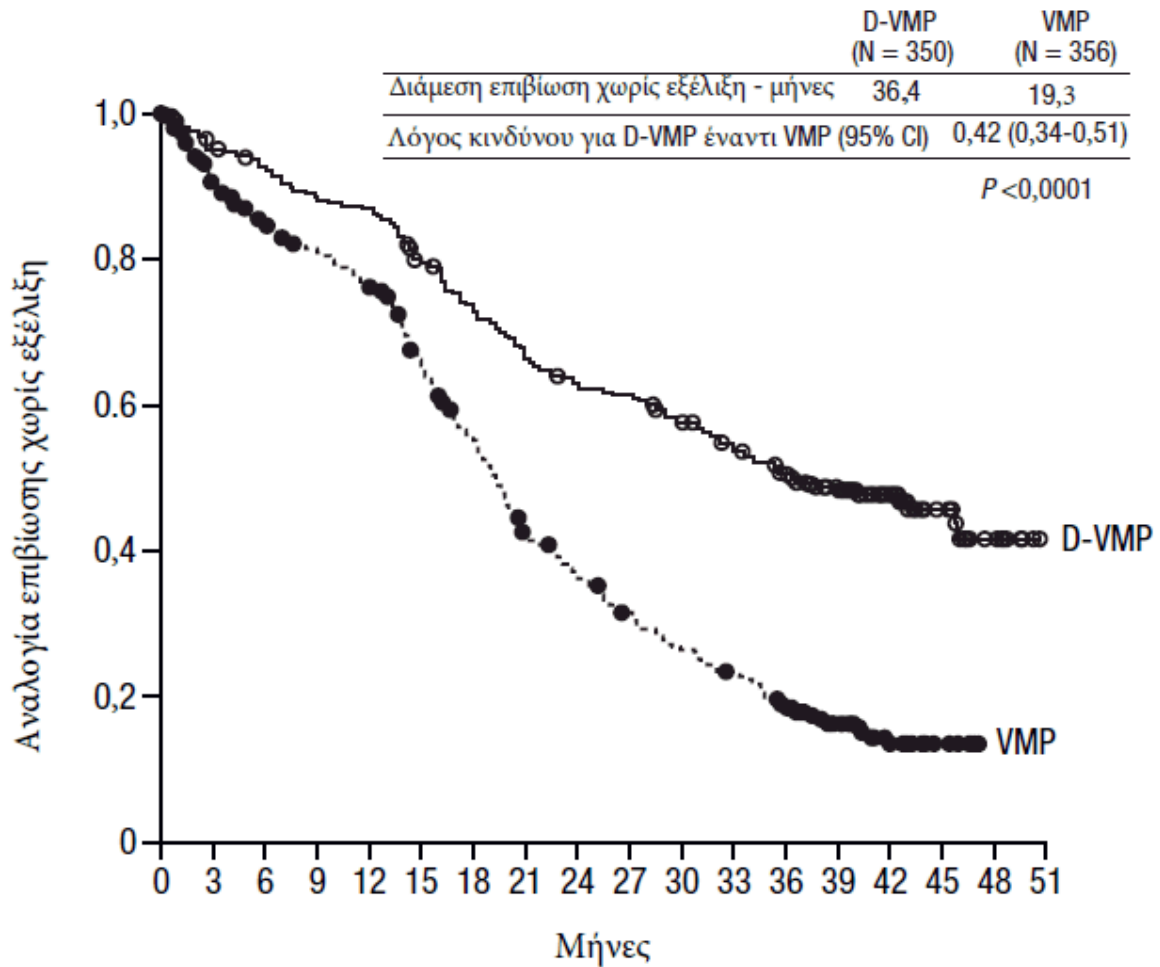
Θεραπεία συνδυασμού με βορτεζομίμη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (VMP) σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

Στην μελέτη MMY3007, μία ανοικτή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, φάσης III μελέτη, συγκρίθηκε η θεραπεία με DARZALEX 16 mg/kg σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (D-VMP) με τη θεραπεία με VMP σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα. Η βορτεζομίμη χορηγήθηκε με υποδόρια ένεση σε δόση 1,3 mg/m² επιφάνειας σώματος δύο φορές την εβδομάδα τις εβδομάδες 1, 2, 4 και 5 για τον πρώτο κύκλο 6 εβδομάδων (κύκλος 1, 8 δόσεις), και εν συνεχεία μία φορά την εβδομάδα τις εβδομάδες 1, 2, 4 και 5 για οκτώ επιπλέον κύκλους των 6 εβδομάδων (κύκλοι 2-9, 4 δόσεις ανά κύκλο). Μελφαλάνη σε δόση 9 mg/m² και πρεδνιζόνη σε δόση 60 mg/m² χορηγήθηκαν από στόματος τις ημέρες 1 έως 4 των εννέα κύκλων διάρκειας 6 εβδομάδων (κύκλοι 1-9). Η θεραπεία με DARZALEX συνεχίστηκε έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Συνολικά, τυχαιοποιήθηκαν 706 ασθενείς: 350 στο σκέλος D-VMP και 356 στο σκέλος VMP. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 71 έτη (εύρος: 40-93) και το 30% των ασθενών ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών. Η πλειοψηφία ήταν λευκοί (85%), γυναίκες (54%), το 25% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 0, το 50% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 1 και το 25% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 2. Οι ασθενείς είχαν IgG/IgA/Ελαφρών αλύσεων μυέλωμα στο 64%/22%/10% των περιπτώσεων, το 19% είχαν νόσο σταδίου ISS I, το 42% είχαν νόσο σταδίου ISS II, το 38% είχαν νόσο σταδίου ISS III και το 84% είχαν σταθερού κινδύνου κυτταρογενετικό προφίλ. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με βάση την PFS σύμφωνα με τα κριτήρια της IMWG και τη συνολική επιβίωση (OS).

Με διάμεση παρακολούθηση 16,5 μηνών, η πρωταρχική ανάλυση της PFS στη μελέτη MMY3007 έδειξε βελτίωση στο σκέλος D-VMP σε σύγκριση με το σκέλος VMP. Η διάμεση PFS δεν επετεύχθη στο σκέλος D-VMP, και στο σκέλος VMP ήταν 18,1 μήνες (HR=0,5, 95% CI: 0,38, 0,65, p < 0,0001). Τα αποτελέσματα μίας επικαιροποιημένης ανάλυσης της PFS μετά από ένα διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 40 μηνών, συνέχισαν να δείχνουν βελτίωση της PFS για τους ασθενείς στο σκέλος D-VMP σε σύγκριση με το σκέλος VMP. Η διάμεση PFS ήταν 36,4 μήνες στο σκέλος D-VMP και 19,3 μήνες στο σκέλος VMP (HR=0,42, 95% CI: 0,34, 0,51, p<0,0001), που αντιπροσωπεύει μία μείωση κατά 58% του κινδύνου εμφάνισης εξέλιξης της νόσου ή θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με D-VMP.

Εικόνα 3: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS στη μελέτη MMY3007

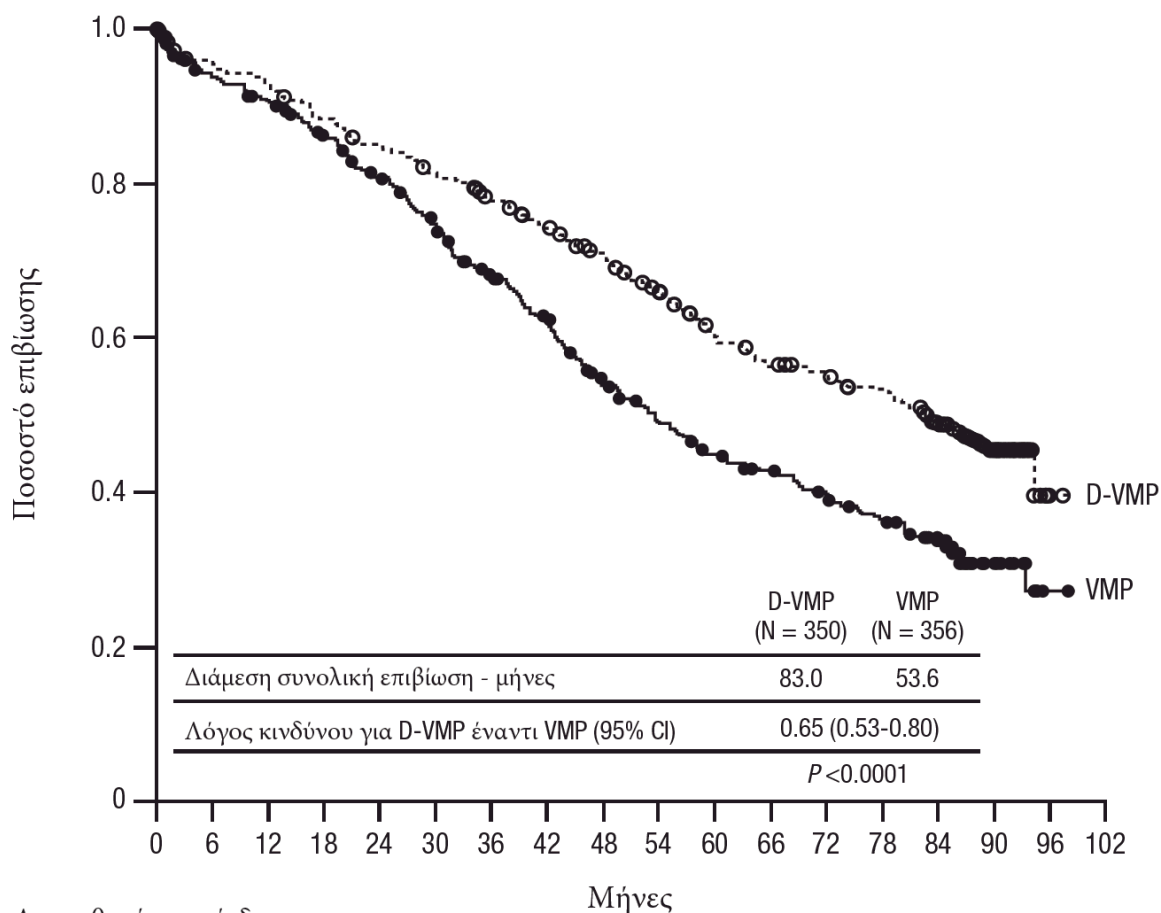


Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

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

Μετά από διάμεση παρακολούθηση 40 μηνών, το σκέλος D-VMP επέδειξε πλεονέκτημα ως προς την OS έναντι του σκέλους VMP (HR=0,60, 95% CI: 0,46, 0,80, $p=0,0003$), που αντιπροσωπεύει μία μείωση κατά 40% του κινδύνου θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στο σκέλος D-VMP. Μετά από διάμεση παρακολούθηση 87 μηνών, η διάμεση OS ήταν 83 μήνες (95% CI: 72,5, NE) στο σκέλος D-VMP και 53,6 μήνες (95% CI: 46,3, 60,9) στο σκέλος VMP.

Εικόνα 4: Καμπύλη Kaplan-Meier της OS στη μελέτη MMY3007



Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

VMP	356	323	311	291	268	242	217	197	167	148	133	124	113	102	79	27	1	0
D-VMP	350	327	318	301	288	275	258	244	227	205	183	171	164	154	128	42	1	0

Περισσότερα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη MMY3007 παρουσιάζονται στον πίνακα 8 παρακάτω.

Πίνακας 8: Επιπλέον δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη MMY3007^a

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Συνολική ανταπόκριση (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
τιμή p ^b	< 0,0001	
Απόλυτη πλήρης ανταπόκριση (sCR) [n(%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Πλήρης ανταπόκριση (CR) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)[n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Μερική ανταπόκριση (PR) [n (%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
Ποσοστό MRD αρνητικότητας (95% CI) ^c (%)	22,3 (18,0, 27,0)	6,2 (3,9, 9,2)
Λόγος πιθανοτήτων με 95% CI ^d	4,36 (2,64, 7,21)	
τιμή p ^e	< 0,0001	

D-VMP=daratumumab-βορτεζομίμη-μελφαλάνη-πρεδνιζόνη, VMP=βορτεζομίμη-μελφαλάνη-πρεδνιζόνη, MRD=ελάχιστη υπολειμματική νόσος, CI=διάστημα εμπιστοσύνης.

^a Βάσει πληθυσμού πρόθεσης θεραπείας.

^b Τιμή p από το Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.

^c Βάσει ορίου 10^{-5} .

^d Χρησιμοποιείται μία Mantel-Haenszel εκτίμηση του κοινού λόγου πιθανοτήτων (common odds ratio) για τους διαστρωματωμένους πίνακες. Ένας λόγος πιθανοτήτων > 1 υποδεικνύει πλεονέκτημα για το D-VMP.

^e τιμή- p από το Fisher's exact test.

Στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 0,79 μήνες (εύρος: 0,4 έως 15,5 μήνες) στην ομάδα D-VMP και 0,82 μήνες (εύρος: 0,7 έως 12,6 μήνες) στην ομάδα VMP. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης δεν επετεύχθη στην ομάδα D-VMP, και ήταν 21,3 μήνες στην ομάδα VMP (εύρος: 18,4, μη εκτιμήσιμη).

Πραγματοποιήθηκε μία ανάλυση υποομάδων σε ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 70 ετών ή σε ασθενείς ηλικίας 65-69 ετών με βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 2 ή ηλικίας κάτω των 65 ετών με σημαντική συννοσηρότητα ή βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 2 (D-VMP: $n=273$, VMP: $n=270$). Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα σε αυτή την υποομάδα ήταν σε συμφωνία με αυτά του συνολικού πληθυσμού. Σε αυτή την υποομάδα, η διάμεση PFS δεν επετεύχθη στην ομάδα D-VMP, ενώ ήταν 17,9 μήνες στην ομάδα VMP (HR=0,56, 95% CI: 0,42, 0,75, $p < 0,0001$). Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 90% στην ομάδα D-VMP και 74% στην ομάδα VMP (ποσοστό VGPR: 29% στην ομάδα D-VMP και 26% στην ομάδα VMP, CR: 22% στην ομάδα D-VMP και 18% στην ομάδα VMP, ποσοστό sCR: 20% στην ομάδα D-VMP και 7% στην ομάδα VMP). Τα αποτελέσματα για την ασφάλεια σε αυτή την υποομάδα ήταν σε συμφωνία με αυτά του συνολικού πληθυσμού. Επιπλέον, η ανάλυση της ασφάλειας στην υποομάδα των ασθενών με βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 2 (D-VMP: $n=89$, VMP: $n=84$), ήταν επίσης σε συμφωνία με αυτά του συνολικού πληθυσμού.

Θεραπεία συνδυασμού με βορτεζομίμη, θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (VTd) σε ασθενείς που είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT)

Η μελέτη MMY3006 είναι μία 2 μερών, ανοικτή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, φάσης III μελέτη. Στο μέρος 1, συγκρίθηκε η θεραπεία εφόδου και εδραίωσης με DARZALEX 16 mg/kg σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (D-VTd) με τη θεραπεία με βορτεζομίμη, θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (VTd) σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα που ήταν κατάλληλοι για ASCT. Η φάση εδραίωσης της θεραπείας ξεκίνησε τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την ASCT, μετά την επαρκή ανάρρωση των ασθενών και την ολοκλήρωση της εγκατάστασης του μοσχεύματος. Στο μέρος 2, συμμετέχοντες με τουλάχιστον μερική ανταπόκριση (PR) έως την ημέρα 100 μετά την μεταμόσχευση επανατυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 σε θεραπεία συντήρησης με daratumumab ή σε παρακολούθηση μόνο. Τα αποτελέσματα του μέρους 1 περιγράφονται ακολούθως.

Η βορτεζομίμη χορηγήθηκε με υποδόρια ή με ενδοφλέβια ένεση σε δόση 1,3 mg/m² επιφάνειας σώματος δύο φορές την εβδομάδα για δύο εβδομάδες (ημέρες 1, 4, 8 και 11) επαναλαμβανόμενων κύκλων θεραπείας εφόδου 28 ημερών (4 εβδομάδων) (κύκλοι 1-4) και δύο κύκλων εδραίωσης (κύκλοι 5 και 6) μετά την ASCT μετά τον κύκλο 4. Η θαλιδομίδη χορηγήθηκε από στόματος στη δόση των 100 mg ημερησίως κατά τη διάρκεια των έξι κύκλων βορτεζομίμης. Η δεξαμεθαζόνη (από στόματος ή ενδοφλεβίως) χορηγήθηκε στη δόση των 40 mg τις ημέρες 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 και 23 των κύκλων 1 και 2, και στη δόση των 40 mg τις ημέρες 1-2 και στη δόση των 20 mg τις επόμενες ημέρες χορήγησης (ημέρες 8, 9, 15, 16) των κύκλων 3-4. Η δεξαμεθαζόνη στη δόση των 20 mg χορηγήθηκε τις ημέρες 1, 2, 8, 9, 15, 16 στους κύκλους 5 και 6. Τις ημέρες έγχυσης του DARZALEX, η δόση της δεξαμεθαζόνης χορηγήθηκε ενδοφλεβίως ως φαρμακευτικό προϊόν πριν την έγχυση. Οι προσαρμογές των δόσεων για τη βορτεζομίμη, τη θαλιδομίδη και τη δεξαμεθαζόνη πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις πληροφορίες συνταγογράφησης του παρασκευαστή.

Συνολικά, τυχαιοποιήθηκαν 1.085 ασθενείς: 543 στο σκέλος D-VTd και 542 στο σκέλος VTd. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 58 έτη (εύρος: 22 έως 65 έτη). Όλοι οι ασθενείς ήταν ηλικίας ≤ 65 ετών: το 43% ήταν στην ηλικιακή ομάδα $\geq 60-65$ ετών, το 41% ήταν στην ηλικιακή

ομάδα $\geq 50-60$ ετών και το 16% ήταν κάτω των 50 ετών. Η πλειοψηφία ήταν άντρες (59%), το 48% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 0, το 42% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 1 και το 10% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 2. Το 40% είχαν νόσο σταδίου I σύμφωνα με το Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (ISS), το 45% είχαν νόσο σταδίου II κατά ISS και το 15% είχαν νόσο σταδίου III κατά ISS.

Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με βάση το ποσοστό ασθενών με απόλυτη πλήρη ανταπόκριση (sCR) την ημέρα 100 μετά τη μεταμόσχευση και την PFS.

Πίνακας 9: Δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη MMY3006^a

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	Τιμή p^b
Αξιολόγηση της ανταπόκρισης την ημέρα 100 μετά τη μεταμόσχευση			
Απόλυτη πλήρης ανταπόκριση (sCR)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010
CR ή καλύτερη (sCR+CR)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	< 0,0001
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση ή καλύτερη (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
MRD αρνητικότητα ^{c, d} n(%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	< 0,0001
95% CI (%)	(59,5%, 67,8%)	(39,3%, 47,8%)	
Λόγος πιθανοτήτων με 95% CI ^e	2,27 (1,78, 2,90)		
MRD αρνητικότητα σε συνδυασμό με CR ή καλύτερη ^c n(%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	< 0,0001
95% CI (%)	(29,7%, 37,9%)	(16,6%, 23,5%)	
Λόγος πιθανοτήτων με 95% CI ^e	2,06 (1,56, 2,72)		

D-VTd=daratumumab-βορτεζομίμη-θαλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, VTd=βορτεζομίμη-θαλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, MRD=ελάχιστη υπολειμματική νόσος, CI=διάστημα εμπιστοσύνης.

^a Βάσει πληθυσμού πρόθεσης θεραπείας.

^b Τιμή p από το Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.

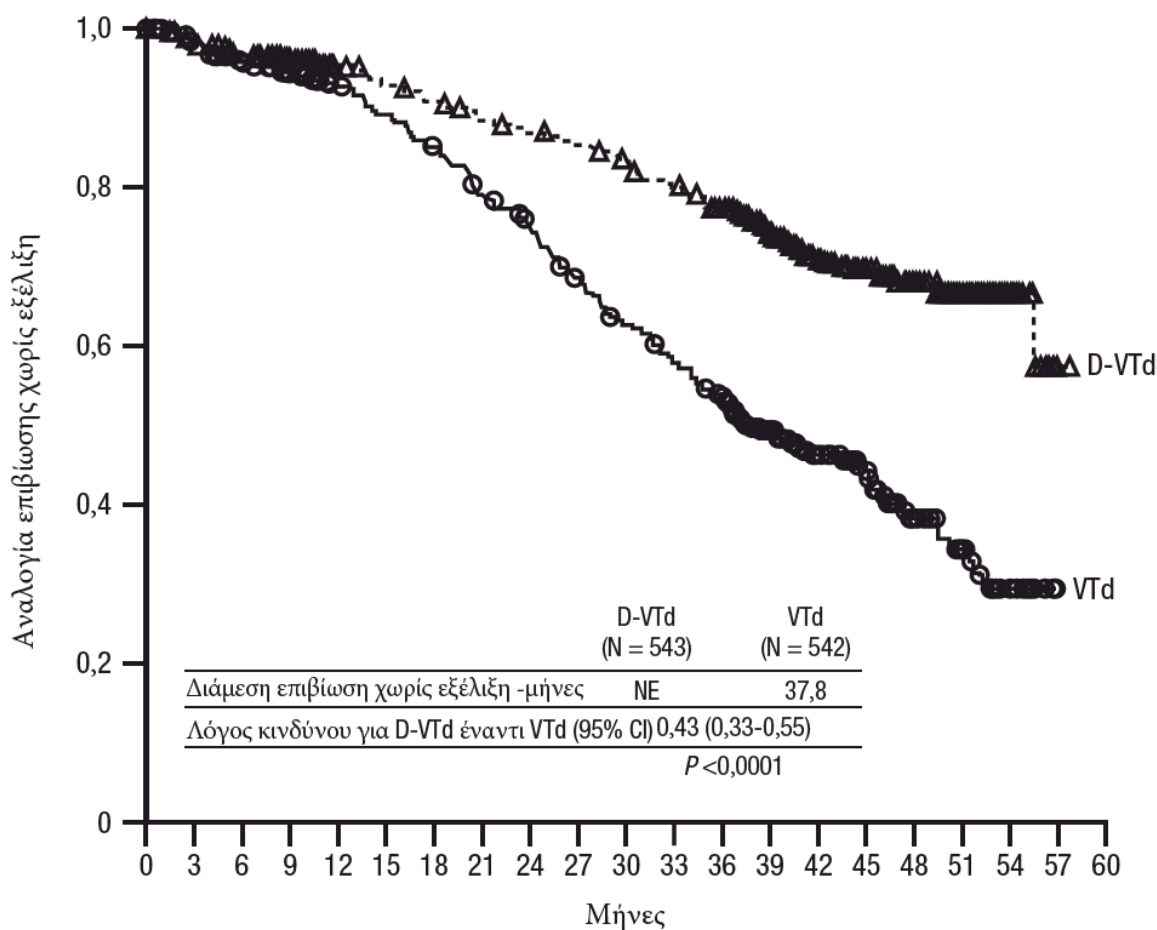
^c Βάσει ορίου 10^{-5} .

^d Ανεξάρτητα από την ανταπόκριση κατά IMWG.

^e Χρησιμοποιείται μία Mantel-Haenszel εκτίμηση του λόγου πιθανοτήτων για τους διαστρωματωμένους πίνακες.

Με διάμεση παρακολούθηση 18,8 μηνών, η πρωταρχική ανάλυση της PFS από την οποία αποκλείστηκαν ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία συντήρησης με daratumumab κατά τη δεύτερη τυχαιοποίηση κατά την ημέρα της δεύτερης τυχαιοποίησης έδειξε HR=0,50, 95% CI: 0,34, 0,75, p=0,0005. Τα αποτελέσματα μίας επικαιροποιημένης ανάλυσης της PFS με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 44,5 μήνες, από την οποία αποκλείστηκαν ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία συντήρησης με daratumumab κατά τη δεύτερη τυχαιοποίηση, έδειξε HR=0,43, 95% CI: 0,33, 0,55, p < 0,0001. Η διάμεση PFS δεν επετεύχθη στο σκέλος D-VTd και ήταν 37,8 μήνες στο σκέλος VTd.

Εικόνα 5: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS στη μελέτη MMY3006



Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

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

Υποτροπιάζον/ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα

Μονοθεραπεία:

Η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της μονοθεραπείας του DARZALEX για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα, των οποίων η προηγούμενη θεραπεία περιελάμβανε έναν αναστολέα πρωτεασώματος και έναν ανοσορρυθμιστικό παράγοντα και οι οποίοι έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου με την τελευταία θεραπεία, καταδείχθηκαν σε δύο ανοιχτού σχεδιασμού μελέτες.

Στη μελέτη MMY2002, 106 ασθενείς με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα έλαβαν 16 mg/kg DARZALEX έως την εξέλιξη της νόσου. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 63,5 έτη (εύρος, 31 έως 84 ετών), το 11% των ασθενών ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών, το 49% ήταν άνδρες και το 79% ήταν Καυκάσιοι. Οι ασθενείς είχαν λάβει κατά μέσο όρο 5 προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Το σγδόντα τοις εκατό των ασθενών είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων (ASCT). Οι προηγούμενες θεραπείες περιελάμβαναν βορτεζομίπη (99%), λεναλιδομίδη (99%), πομαλιδομίδη (63%) και καρφιλιζομίπη (50%). Στην έναρξη της μελέτης, το 97% των ασθενών εμφάνιζε ανθεκτικότητα στην τελευταία γραμμή θεραπείας, το 95% εμφάνιζε ανθεκτικότητα σε αμφότερες τις θεραπείες με αναστολέα πρωτεασώματος (PI) και ανοσορρυθμιστικό παράγοντα (IMiD), το 77% εμφάνιζε ανθεκτικότητα σε αλκυλιωτικούς παράγοντες, το 63% εμφάνιζε ανθεκτικότητα στην πομαλιδομίδη και το 48% των ασθενών στην καρφιλιζομίπη.

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα από την προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση με βάση την αξιολόγηση Ανεξάρτητης Επιτροπής Αξιολόγησης (IRC) παρουσιάζονται στον πίνακα 10 παρακάτω.

Πίνακας 10: Αξιολογούμενα από την IRC αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα για τη μελέτη MMY2002

Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	DARZALEX 16 mg/kg N=106
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ¹ (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)] 95% CI (%)	31 (29,2) (20,8, 38,9)
Απόλυτη πλήρης ανταπόκριση (sCR)[n (%)]	3 (2,8)
Πλήρης ανταπόκριση (CR) [n]	0
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Μερική ανταπόκριση (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Ποσοστό κλινικού οφέλους (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης [μήνες (95% CI)]	7,4 (5,5, ME)
Διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση [μήνες (εύρος)]	1 (0,9, 5,6)

¹ Κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας (κριτήρια Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Μυέλωμα). CI=διάστημα εμπιστοσύνης, ME=μη εκτιμήσιμη, MR=ελάχιστη ανταπόκριση.

Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) στην MMY2002 ήταν παρόμοιο ανεξάρτητα από το είδος της προηγούμενης θεραπείας κατά του μυελώματος.

Κατά την επικαιροποίηση της επιβίωσης με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 14,7 μηνών, η διάμεση OS ήταν 17,5 μήνες (95% CI: 13,7, μη εκτιμήσιμη).

Στη μελέτη GEN501, 42 ασθενείς με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα έλαβαν 16 mg/kg DARZALEX έως την εξέλιξη της νόσου. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 64 έτη (εύρος, 44 έως 76 ετών), το 64% ήταν άνδρες και το 76% ήταν Καυκάσιοι. Οι ασθενείς στη μελέτη είχαν λάβει κατά μέσο όρο 4 προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Το εβδομήντα τέσσερα τοις εκατό των ασθενών είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε ASCT. Οι προηγούμενες θεραπείες περιελάμβαναν βορτεζομίμη (100%), λεναλιδομίδη (95%), πομαλιδομίδη (36%) και καρφιλιζομίμη (19%). Στην έναρξη της μελέτης, το 76% των ασθενών εμφάνιζε ανθεκτικότητα στην τελευταία γραμμή θεραπείας, το 64% εμφάνιζε ανθεκτικότητα σε αμφότερες τις θεραπείες με PI και IMiD, το 60% εμφάνιζαν ανθεκτικότητα σε αλκυλιωτικούς παράγοντες, το 36% εμφάνιζε ανθεκτικότητα στην πομαλιδομίδη και το 17% στην καρφιλιζομίμη.

Η προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση έδειξε ότι η θεραπεία με daratumumab στα 16 mg/kg οδήγησε σε 36% ORR με 5% CR και 5% VGPR. Ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 1 (εύρος: 0,5 έως 3,2) μήνας. Δεν επιτεύχθηκε η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης (95% CI: 5,6 μήνες, μη εκτιμήσιμη).

Κατά την επικαιροποίηση της επιβίωσης με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 15,2 μηνών, δεν επιτεύχθηκε η διάμεση OS (95% CI: 19,9 μήνες, μη εκτιμήσιμη), με το 74% των ατόμων να εξακολουθούν να βρίσκονται εν ζωή.

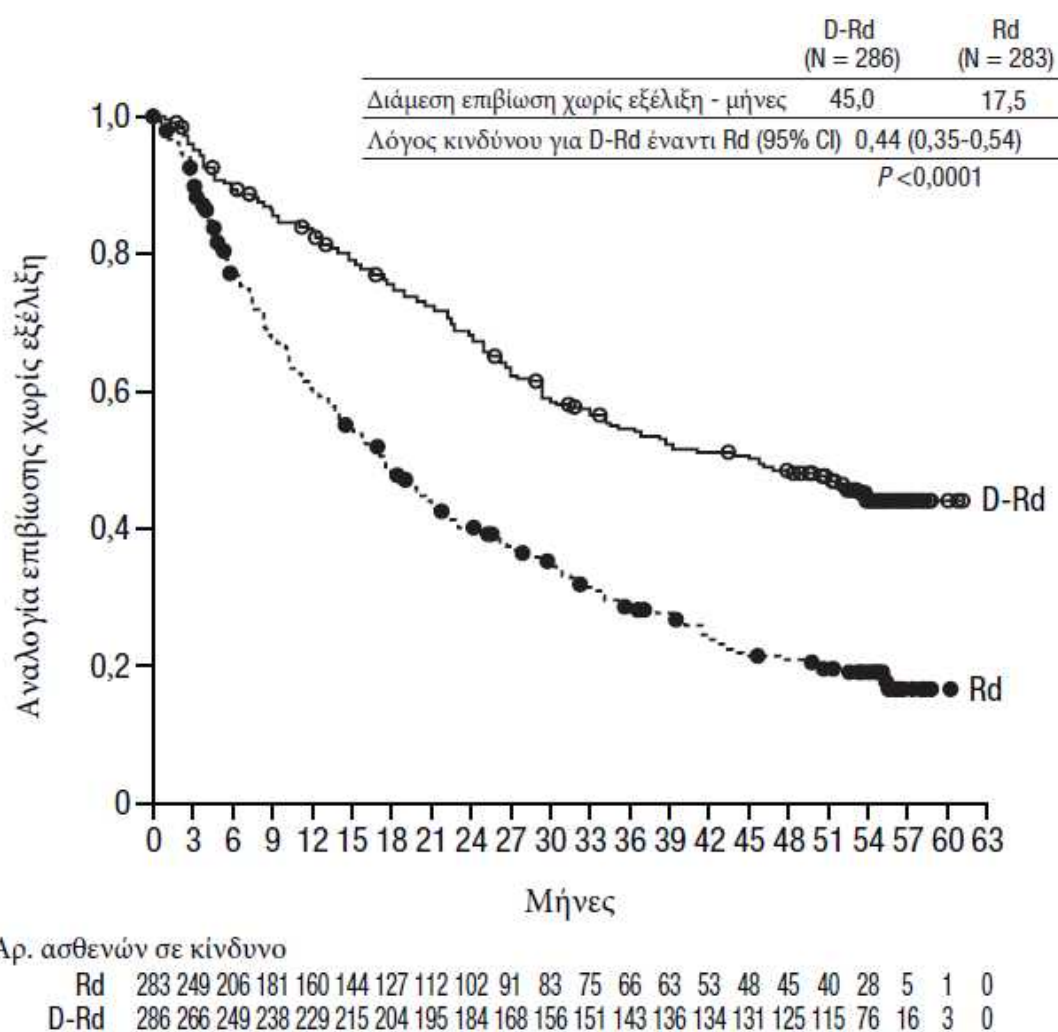
Θεραπεία συνδυασμού με λεναλιδομίδη

Η μελέτη MMY3003, μία ανοιχτού σχεδιασμού, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα μελέτη φάσης III, συνέκρινε τη θεραπεία με DARZALEX 16 mg/kg σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης (DRd) με τη θεραπεία με λεναλιδομίδη και χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης (Rd) σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία. Η λεναλιδομίδη (25 mg μία φορά την ημέρα από στόματος τις ημέρες 1-21 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών [4 εβδομάδων]) χορηγήθηκε με χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης 40 mg/εβδομάδα (ή σε μειωμένη δόση 20 mg/εβδομάδα για ασθενείς > 75 ετών ή BMI < 18,5). Τις ημέρες έγχυσης του DARZALEX, 20 mg από τη δόση της δεξαμεθαζόνης χορηγούνταν ως φαρμακευτικό προϊόν πριν την έγχυση και τα υπόλοιπα χορηγούνταν την επόμενη ημέρα της έγχυσης. Η θεραπεία συνεχίστηκε και στα δύο σκέλη έως πρόοδο νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 569 ασθενείς, 286 στο σκέλος DRd και 283 στο σκέλος Rd. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ του σκέλους του DARZALEX και του σκέλους ελέγχου. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 65 έτη (εύρος 34 έως 89 έτη) και το 11% ήταν ≥ 75 ετών. Η πλειοψηφία των ασθενών (86%) είχε λάβει προηγουμένως έναν PI, 55% των ασθενών είχαν λάβει προηγουμένως ένα IMiD, συμπεριλαμβανομένων 18% των ασθενών οι οποίοι είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με λεναλιδομίδη, και 44% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και με PI και με IMiD. Κατά την έναρξη, το 27% των ασθενών ήταν ανθεκτικοί στην τελευταία γραμμή θεραπείας. Δεκαοκτώ τοις εκατό (18%) των ασθενών ήταν ανθεκτικοί σε έναν PI μόνο, και 21% ήταν ανθεκτικοί στη βορτεζομίμη. Ασθενείς ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

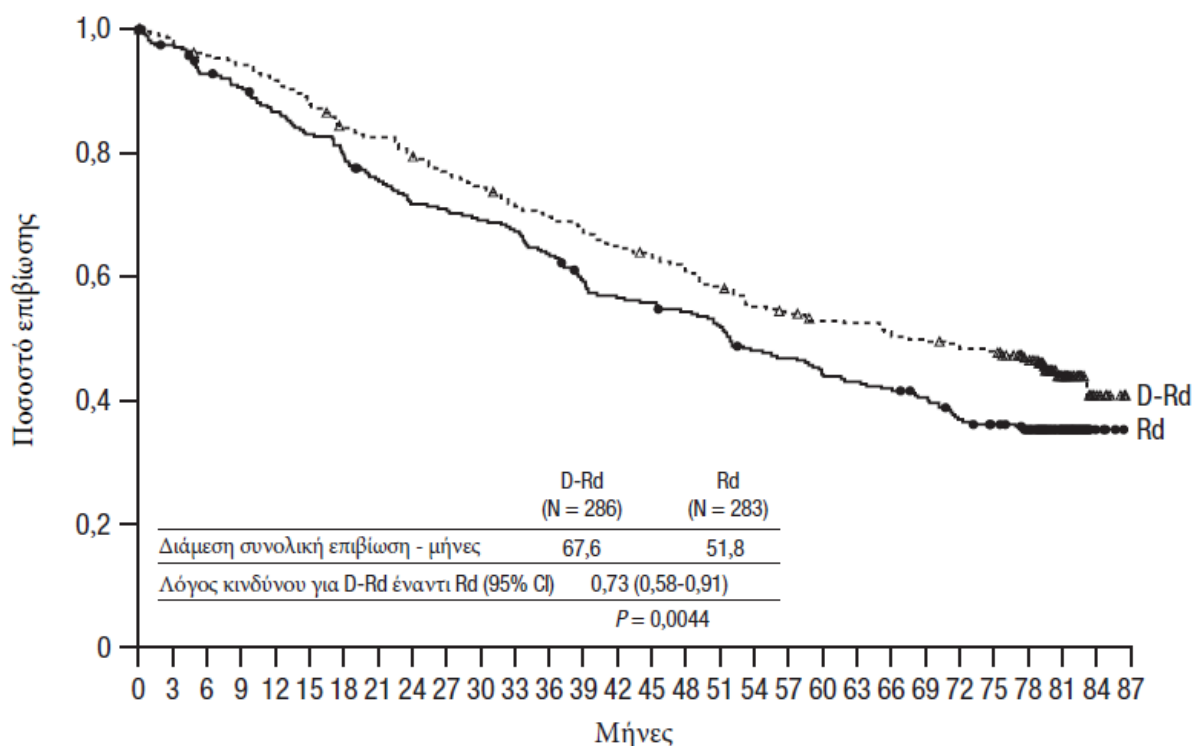
Με διάμεση παρακολούθηση 13,5 μηνών, η πρωταρχική ανάλυση της PFS στη μελέτη MMY3003 κατέδειξε βελτίωση στο σκέλος DRd, συγκριτικά με το σκέλος Rd. Η διάμεση PFS δεν είχε επιτευχθεί στο σκέλος DRd και ήταν 18,4 μήνες στο σκέλος Rd (HR=0,37, 95% CI: 0,27, 0,52, $p < 0,0001$). Τα αποτελέσματα μίας επικαιροποιημένης ανάλυσης της PFS μετά από διάμεση περίοδο παρακολούθησης 55 μηνών, συνέχισαν να δείχνουν βελτίωση της PFS για τους ασθενείς στο σκέλος DRd σε σύγκριση με το σκέλος Rd. Η διάμεση PFS ήταν 45,0 μήνες στο σκέλος DRd και 17,5 μήνες στο σκέλος Rd (HR=0,44, 95% CI: 0,35, 0,54, $p < 0,0001$), που αντιπροσωπεύει μία μείωση κατά 56% του κινδύνου εμφάνισης εξέλιξης της νόσου ή θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DRd (βλέπε εικόνα 6).

Εικόνα 6: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS στη μελέτη MMY3003



Μετά από διάμεση παρακολούθηση 80 μηνών, το DRd έδειξε πλεονέκτημα στη OS έναντι του σκέλους Rd (HR=0,73; 95% CI: 0,58, 0,91; $p=0,0044$). Η διάμεση OS ήταν 67,6 μήνες στο σκέλος DRd και 51,8 μήνες στο σκέλος Rd.

Εικόνα 7: Καμπύλη Kaplan-Meier της OS στη μελέτη MMY3003



Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

Rd	283	273	258	251	239	229	220	206	196	194	189	184	174	160	153	151	145	138	127	124	117	114	111	105	95	90	81	31	4	0
D-Rd	286	277	271	266	260	250	236	231	222	215	207	198	193	186	180	175	168	160	151	147	141	140	136	133	130	127	111	40	8	0

Επιπλέον αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη MMY3003 παρουσιάζονται στον πίνακα 11 παρακάτω.

Πίνακας 11: Επιπλέον αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη MMY3003

Αριθμός ανταποκρινόμενων ασθενών που αξιολογήθηκαν	DRd (n=281)	Rd (n=276)
Συνολική ανταπόκριση (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	261 (92,9)	211 (76,4)
Τιμή p ^a	< 0,0001	
Απόλυτη πλήρης ανταπόκριση (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Πλήρης ανταπόκριση (CR) (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Μερική ανταπόκριση (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση [μήνες (εύρος)]	1,0 (1,0, 1,1)	1,3 (1,1, 1,9)
Διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης [μήνες (95% CI)]	NE (NE, NE)	17,4 (17,4, NE)
MRD αρνητικό ποσοστό (95% CI) ^b	21,0 (16,4, 26,2)	2,8 (1,2, 5,5)
Λόγος σχετικών πιθανοτήτων με 95% CI ^c	9,31 (4,31, 20,09)	
Τιμή p ^d	< 0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomide-dexamethasone, Rd=lenalidomide-dexamethasone, MRD=ελάχιστη υπολειμματική νόσος, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, NE=μη εκτιμήσιμη.

^a Τιμή p από το Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.

^b Βάσει πληθυσμού πρόθεσης θεραπείας και όριο 10^{-5} .

^c Χρησιμοποιείται μία Mantel-Haenszel εκτίμηση του κοινού λόγου σχετικών πιθανοτήτων (common odds ratio). Ένας λόγος σχετικών πιθανοτήτων > 1 υποδεικνύει πλεονέκτημα για το DRd.

^d Τιμή p από το Fisher's exact test.

Θεραπεία συνδυασμού με βορτεζομίμπη

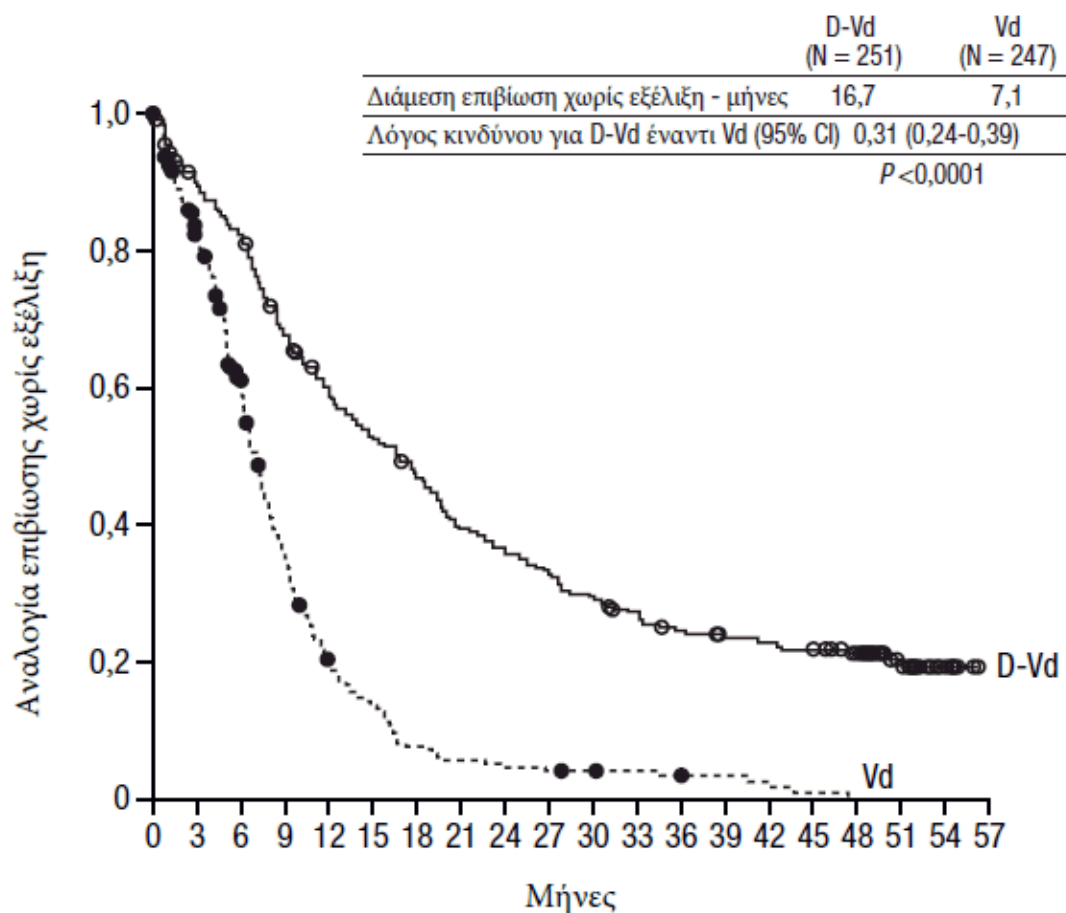
Η μελέτη MMY3004, μία ανοιχτού σχεδιασμού, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα μελέτη φάσης III, συνέκρινε τη θεραπεία με DARZALEX 16 mg/kg σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη

και δεξαμεθαζόνη (DVd) με τη θεραπεία με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη (Vd) σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλόν μυέλωμα, οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία. Η βορτεζομίμη χορηγήθηκε με υποδόρια ένεση ή ενδοφλέβια ένεση σε δόση 1,3mg/m² επιφάνειας σώματος δύο φορές την εβδομάδα για δύο εβδομάδες (ημέρες 1, 4, 8 και 11) επαναλαμβανόμενων κύκλων θεραπείας 21 ημερών (3 εβδομάδων), για συνολικά 8 κύκλους. Η δεξαμεθαζόνη χορηγήθηκε από στόματος σε δόση 20 mg τις ημέρες 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 και 12 καθενός από τους 8 κύκλους της βορτεζομίμης (80 mg/εβδομάδα για δύο από τις τρεις εβδομάδες του κύκλου της βορτεζομίμης) ή σε μειωμένη δόση 20 mg/εβδομάδα για ασθενείς > 75 ετών, BMI < 18,5, με ανεπαρκώς ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη ή προηγούμενη δυσανεξία σε θεραπεία με στεροειδή. Τις ημέρες έγχυσης του DARZALEX, 20 mg από τη δόση της δεξαμεθαζόνης χορηγούνταν ως φαρμακευτικό προϊόν πριν την έγχυση. Η θεραπεία με DARZALEX συνεχίστηκε έως πρόοδο νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 498 ασθενείς: 251 στο σκέλος DVd και 247 στο σκέλος Vd. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ του σκέλους του DARZALEX και του σκέλους ελέγχου. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 64 έτη (εύρος 30 έως 88 έτη) και το 12% ήταν ≥ 75 ετών. Εξήντα εννέα τοις εκατό (69%) των ασθενών είχε λάβει προηγουμένως έναν PI (66% είχαν λάβει βορτεζομίμη) και 76% είχαν λάβει ένα IMiD (42% είχαν λάβει λεναλιδομίδη). Κατά την έναρξη, το 32% των ασθενών ήταν ανθεκτικοί στην τελευταία γραμμή θεραπείας. Τριάντα τρία τοις εκατό (33%) των ασθενών ήταν ανθεκτικοί σε ένα IMiD μόνο, και 28% ήταν ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη. Ασθενείς ανθεκτικοί στη βορτεζομίμη αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Με διάμεση παρακολούθηση 7,4 μηνών, η πρωταρχική ανάλυση της PFS στη μελέτη MMY3004 κατέδειξε βελτίωση στο σκέλος DVd, συγκριτικά με το σκέλος Vd. Η διάμεση PFS δεν είχε επιτευχθεί στο σκέλος DVd και ήταν 7,2 μήνες στο σκέλος Vd (HR [95% CI]:0,39 [0,28, 0,53], τιμή-p < 0,0001). Τα αποτελέσματα μίας επικαιροποιημένης ανάλυσης της PFS μετά από μία διάμεση περίοδο παρακολούθησης 50 μηνών, συνέχισαν να δείχνουν βελτίωση της PFS για τους ασθενείς στο σκέλος DVd σε σύγκριση με το σκέλος Vd. Η διάμεση PFS ήταν 16,7 μήνες στο σκέλος DVd και 7,1 μήνες στο σκέλος Vd (HR [95% CI]: 0,31, [0,24, 0,39], τιμή-p < 0,0001), που αντιπροσωπεύει μία μείωση κατά 69% του κινδύνου εμφάνισης εξέλιξης της νόσου ή θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DVd έναντι Vd (βλέπε εικόνα 8).

Εικόνα 8: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS στη μελέτη MMY3004

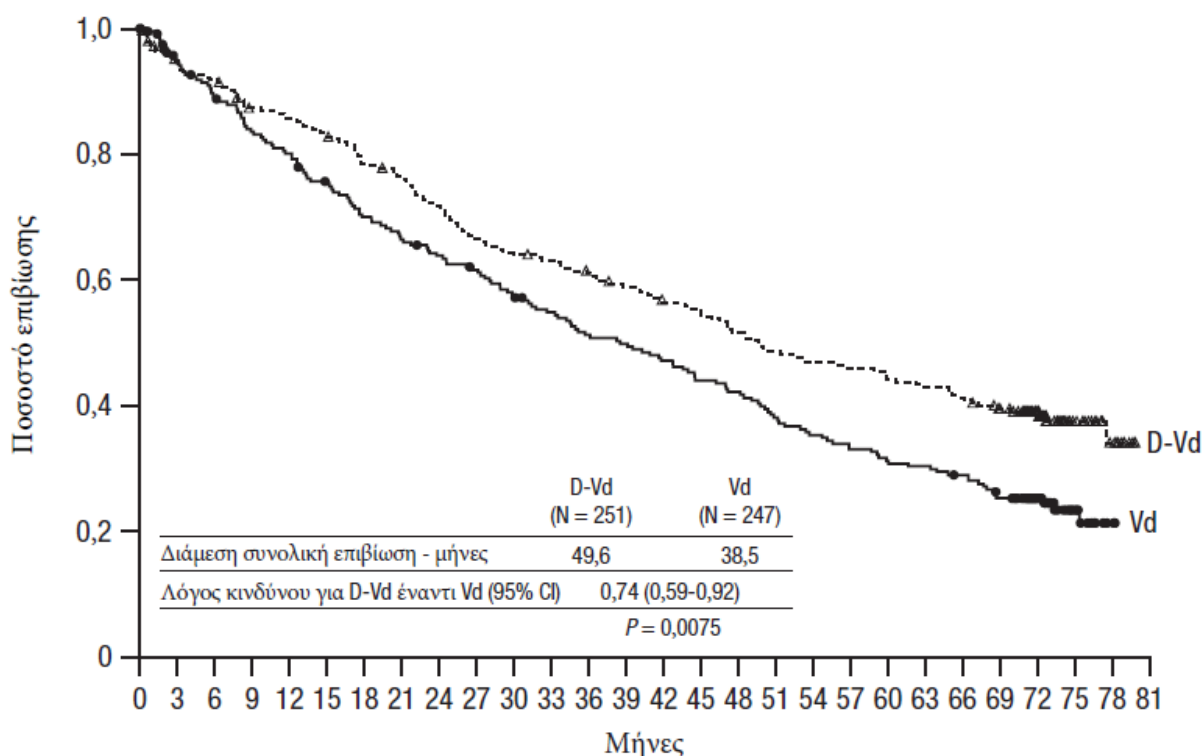


Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

Vd	247	182	129	74	39	27	15	11	9	8	7	6	5	4	2	1	0	0	0	0
D-Vd	251	215	198	161	138	123	109	92	85	77	68	61	54	50	48	46	38	20	7	0

Μετά από διάμεση παρακολούθηση 73 μηνών, το DVd έδειξε πλεονέκτημα στη OS έναντι του σκέλους Vd (HR=0,74; 95% CI: 0,59, 0,92; p=0,0075). Η διάμεση OS ήταν 49,6 μήνες στο σκέλος DVd και 38,5 μήνες στο σκέλος Vd.

Εικόνα 9: Καμπύλη Kaplan-Meier της OS στη μελέτη MMY3004



Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

Vd	247	219	206	192	184	172	159	151	144	138	129	121	113	110	104	97	93	84	78	73	68	67	63	54	34	13	2	0
D-Vd	251	231	225	211	207	201	189	182	172	159	154	150	144	138	132	128	120	113	109	107	103	100	96	88	54	24	9	0

Επιπλέον αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη MMY3004 παρουσιάζονται στον πίνακα 12 παρακάτω.

Πίνακας 12: Επιπλέον αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη MMY3004

Αριθμός ανταποκρινόμενων ασθενών που αξιολογήθηκαν	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Συνολική ανταπόκριση (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
Τιμή p ^a	< 0,0001	
Απόλυτη πλήρης ανταπόκριση (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Πλήρης ανταπόκριση (CR) (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Μερική ανταπόκριση (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση [μήνες (εύρος)]	0.9 (0,8, 1,4)	1.6 (1,5, 2,1)
Διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης [μήνες (95% CI)]	NE (11,5, NE)	7,9 (6,7, 11,3)
MRD αρνητικό ποσοστό (95% CI) ^b	8,8% (5,6%, 13,0%)	1,2% (0,3%, 3,5%)
Λόγος σχετικών πιθανοτήτων με 95% CI ^c	9,04 (2,53, 32,21)	
Τιμή p ^d	0,0001	

DVd=daratumumab- bortezomib-dexamethasone, Vd=bortezomib-dexamethasone, MRD=ελάχιστη υπολειμματική νόσος, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, NE=μη εκτιμήσιμη.

^a Τιμή p από το Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.

^b Βάσει πληθυσμού πρόθεσης θεραπείας και όριο 10⁻⁵.

^c Χρησιμοποιείται μία Mantel-Haenszel εκτίμηση του κοινού λόγου σχετικών πιθανοτήτων (common odds ratio). Ένας λόγος σχετικών πιθανοτήτων > 1 υποδεικνύει πλεονέκτημα για το DVd.

^d Τιμή p από το Fisher's exact test.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Το daratumumab, ως πρωτεΐνη μεγάλου μεγέθους, έχει χαμηλή πιθανότητα άμεσης αλληλεπίδρασης με διαύλους ιόντων. Η επίδραση του daratumumab στο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε μία ανοικτή

μελέτη 83 ασθενών (μελέτη GEN501) με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα μετά από εγχύσεις daratumumab (4 έως 24 mg/kg). Οι γραμμικές μεικτές αναλύσεις PK-PD δεν κατέδειξαν μεγάλη αύξηση στο μέσο διάστημα QTcF (δηλ., μεγαλύτερη από 20 ms) στη C_{max} του daratumumab.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το DARZALEX σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο πολλαπλούν μυέλωμα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική (PK) του daratumumab μετά από ενδοφλέβια χορήγηση μονοθεραπείας daratumumab αξιολογήθηκε σε ασθενείς με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα σε επίπεδα δόσεων από 0,1 mg/kg έως 24 mg/kg.

Στις κοορτές του 1 έως 24 mg/kg, η μέγιστη συγκέντρωση στον ορό (C_{max}) μετά από την πρώτη δόση αυξήθηκε περίπου ανάλογα προς τη δόση, ενώ ο όγκος κατανομής ήταν σε συμφωνία με την αρχική κατανομή στο πλάσμα. Μετά την τελευταία εβδομαδιαία έγχυση, η αύξηση της C_{max} ήταν μεγαλύτερη από ανάλογη προς τη δόση, γεγονός που είναι σε συμφωνία με τη διαμεσολαβούμενη από το στόχο διάθεση του φαρμάκου. Οι αυξήσεις της AUC ήταν μεγαλύτερες από ανάλογες προς τη δόση και η κάθαρση (CL) μειώθηκε με την αύξηση της δόσης. Αυτές οι παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι η CD38 μπορεί να παρουσιάζει κορεσμό σε υψηλότερες δόσεις, μετά από τις οποίες η επίδραση της κάθαρσης που επιτελείται μέσω σύνδεσης με το στόχο ελαχιστοποιείται και η κάθαρση του daratumumab προσεγγίζει τη γραμμική κάθαρση της ενδογενούς IgG1. Η κάθαρση επίσης μειώθηκε με τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων, γεγονός που μπορεί να σχετίζεται με μειώσεις της νεοπλασματικής επιβάρυνσης.

Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αυξάνεται με την αύξηση της δόσης καθώς και με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσεων. Η μέση (τυπική απόκλιση [SD]) εκτιμώμενη τελική ημίσεια ζωή του daratumumab μετά την πρώτη δόση των 16 mg/kg ήταν 9 (4,3) ημέρες. Ο εκτιμώμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής του daratumumab μετά την τελευταία δόση των 16 mg/kg αυξήθηκε, αλλά τα δεδομένα δεν είναι επαρκή για να γίνει αξιόπιστη εκτίμηση. Με βάση τη ανάλυση PK πληθυσμού, η μέση (SD) ημίσεια ζωή που σχετίζεται με μη-ειδική γραμμική αποβολή ήταν περίπου 18 (9) ημέρες. Αυτή είναι η τελική ημίσεια ζωή που μπορεί να αναμένεται κατά τον πλήρη κορεσμό της κάθαρσης μέσω σύνδεσης με το στόχο και επαναλαμβανόμενης χορήγησης δόσεων του daratumumab.

Στο τέλος της εβδομαδιαίας χορήγησης δόσεων για το συνιστώμενο σχήμα μονοθεραπείας και τη δόση των 16 mg/kg, η μέση (SD) τιμή C_{max} στον ορό ήταν 915 (410,3) μικρογραμμάρια/ml, περίπου 2,9 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με την τιμή μετά την πρώτη έγχυση. Η μέση (SD) προ δόσης (κατώτατη) συγκέντρωση στον ορό στο τέλος της εβδομαδιαίας χορήγησης ήταν 573 (331,5) μικρογραμμάρια/ml.

Διεξήχθησαν τέσσερις αναλύσεις PK πληθυσμού προκειμένου να περιγραφούν τα χαρακτηριστικά PK του daratumumab και να αξιολογηθεί η επίδραση των συμμεταβλητών στη διάθεση του daratumumab σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα. Η ανάλυση 1 (n=223) πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με DARZALEX ενώ η ανάλυση 2 (n=694), η ανάλυση 3 (n=352) και η ανάλυση 4 (n=355) πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που έλαβαν θεραπείες συνδυασμού με daratumumab. Στην ανάλυση 2 συμπεριλήφθηκαν 694 ασθενείς (n=326 για τον συνδυασμό λεναλιδομίδης-δεξαμεθαζόνης, n=246 για τον συνδυασμό βορτεζομίμπης-δεξαμεθαζόνης, n=99 για τον συνδυασμό πομαλιδομίδης-δεξαμεθαζόνης, n=11 για τον συνδυασμό βορτεζομίμπης-μελφαλάνης-πρεδνιζόνης και n=12 για τον συνδυασμό βορτεζομίμπης-θαλιδομίδης-δεξαμεθαζόνης), στην ανάλυση 3 συμπεριλήφθηκαν 352 ασθενείς (βορτεζομίμπη-μελφαλάνη-πρεδνιζόνη) και στην ανάλυση 4 συμπεριλήφθηκαν 355 ασθενείς (λεναλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη).

Με βάση την ανάλυση PK πληθυσμού της μονοθεραπείας με daratumumab (ανάλυση 1), η σταθεροποιημένη κατάσταση του daratumumab επιτυγχάνεται περίπου 5 μήνες από την έναρξη της περιόδου χορήγησης κάθε 4 εβδομάδες (κατά την 21^η έγχυση) και η μέση (SD) αναλογία της C_{max} σε σταθεροποιημένη κατάσταση προς την C_{max} μετά την πρώτη δόση ήταν 1,6 (0,5). Ο μέσος (SD) κεντρικός όγκος κατανομής είναι 56,98 (18,07) ml/kg.

Τρεις επιπλέον αναλύσεις PK πληθυσμού (ανάλυση 2, ανάλυση 3 και ανάλυση 4) διενεργήθηκαν σε ασθενείς με πολλαπλόν μυέλωμα, οι οποίοι έλαβαν θεραπείες συνδυασμού με daratumumab. Τα προφίλ συγκέντρωσης – χρόνου του daratumumab ήταν παρόμοια μετά από μονοθεραπεία και θεραπείες συνδυασμού. Ο μέσος εκτιμώμενος τελικός χρόνος ημιζωής που σχετίζεται με γραμμική κάθαρση στη θεραπεία συνδυασμού ήταν περίπου 15-23 ημέρες.

Με βάση τις τέσσερις αναλύσεις PK πληθυσμού (αναλύσεις 1-4), το σωματικό βάρος προσδιορίστηκε ως στατιστικά σημαντική μεταβλητή για την κάθαρση του daratumumab. Ως εκ τούτου, η χορήγηση των δόσεων με βάση το σωματικό βάρος αποτελεί μία κατάλληλη στρατηγική χορήγησης για τους ασθενείς με πολλαπλόν μυέλωμα.

Πραγματοποιήθηκε προσομοίωση της φαρμακοκινητικής του daratumumab για όλα τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα σε 1.309 ασθενείς με πολλαπλόν μυέλωμα. Τα αποτελέσματα της προσομοίωσης επιβεβαίωσαν ότι η χορήγηση της πρώτης δόσης διαιρεμένης και ολόκληρης παρέχουν παρόμοια φαρμακοκινητική, με εξαίρεση το προφίλ φαρμακοκινητικής την πρώτη ημέρα της θεραπείας.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία και φύλο

Με βάση τέσσερις επιμέρους αναλύσεις (1-4) PK πληθυσμού σε ασθενείς που έλαβαν daratumumab ως μονοθεραπεία ή διάφορες θεραπείες συνδυασμού (αναλύσεις 1-4), η ηλικία (εύρος: 31-93 ετών) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην PK του daratumumab και η έκθεση στο daratumumab ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών μικρότερης ηλικίας (ηλικία < 65 ετών, n=518) και των ασθενών μεγαλύτερης ηλικίας (ηλικία ≥ 65 ετών έως < 75 ετών, n=761, ηλικία ≥ 75 ετών, n=334).

Το φύλο δεν επηρέασε την έκθεση στο daratumumab σε κλινικά σημαντικό βαθμό στις αναλύσεις PK πληθυσμού.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του daratumumab σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Διεξήχθησαν τέσσερις επιμέρους αναλύσεις PK πληθυσμού με βάση προϋπάρχοντα δεδομένα για τη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία daratumumab ή διάφορες θεραπείες συνδυασμού (αναλύσεις 1-4), στις οποίες συμπεριλήφθηκαν συνολικά 441 ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CRCL] ≥ 90 ml/min), 621 με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CRCL < 90 και ≥ 60 ml/min), 523 με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CRCL < 60 και ≥ 30 ml/min) και 27 με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου (CRCL < 30 ml/min). Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση στο daratumumab μεταξύ των ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία και εκείνων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του daratumumab σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας δεν είναι πιθανό να προκαλέσουν οποιαδήποτε επίδραση στην αποβολή του daratumumab δεδομένου ότι τα μόρια IgG1, όπως το daratumumab, δεν μεταβολίζονται μέσω της ηπατικής οδού.

Διεξήχθησαν τέσσερις επιμέρους αναλύσεις PK πληθυσμού σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με daratumumab ή διάφορες θεραπείες συνδυασμού (Αναλύσεις 1-4), στις οποίες συμπεριλήφθηκαν συνολικά 1 404 ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (ολική χολερυθρίνη [TB] και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση [AST] ≤ ανώτερου φυσιολογικού ορίου [ULN]), 189 ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (TB 1,0 x έως 1,5 x ULN ή AST > ULN) και 8 ασθενείς με μέτρια (TB >1,5 x έως 3,0 x ULN, n=7) ή σοβαρή (TB >3,0 x ULN, n=1) ηπατική δυσλειτουργία. Δεν

παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση στο daratumumab μεταξύ των ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία και εκείνων με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Φυλή

Με βάση τις τέσσερις επιμέρους αναλύσεις της PK πληθυσμού σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με daratumumab ή διάφορες θεραπείες συνδυασμού (αναλύσεις 1-4), η έκθεση στο daratumumab ήταν παρόμοια μεταξύ λευκών (n=1.371) και μη λευκών συμμετεχόντων (n=242).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα τοξικολογικά δεδομένα προέρχονται από μελέτες με daratumumab σε χιμπατζήδες και με έμμεσο αντι-CD38 αντίσωμα σε πθήκους cynomolgus. Δεν έχει διεξαχθεί έλεγχος χρόνιας τοξικότητας.

Καρκινογένεση και μεταλλαξιγένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα για την τεκμηρίωση της ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης του daratumumab.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση των δυνητικών επιδράσεων του daratumumab στην αναπαραγωγή ή την ανάπτυξη.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τον προσδιορισμό των δυνητικών επιδράσεων στη γονιμότητα των ανδρών ή των γυναικών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-ιστιδίνη
L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική
L-μεθειονίνη
Πολυσορβικό 20
Σορβιτόλη (E420)
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστά φιαλίδια

3 χρόνια.

Μετά την αραίωση

Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος ανοίγματος/αραίωσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε συνθήκες ψύξης (2 °C-8 °C) προστατευόμενο από το φως,

ακολουθούμενες από 15 ώρες (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης) σε θερμοκρασία δωματίου (15 °C-25 °C) και φωτισμό δωματίου. Εάν φυλάσσεται στο ψυγείο, αφήστε το διάλυμα να φτάσει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος πριν τη χορήγηση.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C-8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

5 ml πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο από γυαλί τύπου 1 με ελαστομερές πώμα, ασφάλεια από αλουμίνιο και αποσπώμενο κάλυμμα σφράγισης που περιέχει 100 mg daratumumab. Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

20 ml πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο από γυαλί τύπου 1 με ελαστομερές πώμα, σφράγιση από αλουμίνιο και αποσπώμενο κάλυμμα σφράγισης που περιέχει 400 mg daratumumab. Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

Το DARZALEX παρέχεται επίσης ως συσκευασία έναρξης που περιέχει 11 φιαλίδια: (6 φιαλίδια x 5 ml + 5 φιαλίδια x 20 ml).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι για εφάπαξ χρήση μόνο.

Προετοιμάστε το διάλυμα προς έγχυση χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική ως εξής:

- Υπολογίστε τη δόση (mg), το συνολικό όγκο (ml) του διαλύματος DARZALEX και τον αριθμό των φιαλιδίων DARZALEX που απαιτούνται με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς.
- Ελέγξτε ότι το διάλυμα DARZALEX είναι άχρωμο προς κίτρινο. Να μην χρησιμοποιείται αν υπάρχουν αδιαφανή σωματίδια, αποχρωματισμός ή άλλα ξένα σωματίδια.
- Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, αφαιρέστε από το σάκο/περιέκτη έγχυσης όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ισοδύναμο με τον απαιτούμενο όγκο του διαλύματος DARZALEX.
- Αναρροφήστε την απαιτούμενη ποσότητα διαλύματος DARZALEX και αραιώστε έως τον κατάλληλο όγκο προσθέτοντάς τον σε σάκο/περιέκτη έγχυσης που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) (βλέπε παράγραφο 4.2). Οι σάκοι/περιέκτες έγχυσης πρέπει να είναι κατασκευασμένοι από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), πολυπροπυλένιο (PP), πολυαιθυλένιο (PE) ή μείγμα πολυολεφίνης (PP+PE). Αραιώστε υπό κατάλληλες άσηπτες συνθήκες. Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένο περιεχόμενο του φιαλιδίου.
- Αναστρέψτε απαλά το σάκο/περιέκτη για να αναμίξετε το διάλυμα. Μην ανακινείτε.
- Ελέγχετε οπτικά τα παρεντερικώς χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα για την παρουσία σωματιδίων και αποχρωματισμού πριν από τη χορήγηση. Το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να αναπτύξει πολύ μικρά, ημιδιαφανή έως λευκά πρωτεϊνικά σωματίδια, καθώς το daratumumab είναι μία πρωτεΐνη. Να μην χρησιμοποιηθεί εάν παρατηρηθούν ορατά αδιαφανή σωματίδια, αποχρωματισμός ή ξένα σωματίδια.
- Δεδομένου ότι το DARZALEX δεν περιέχει συντηρητικό, το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται εντός 15 ωρών (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης) σε θερμοκρασία (15 °C-25 °C) και φωτισμό δωματίου.
- Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να αποθηκευτεί πριν τη χορήγηση για έως και 24 ώρες σε συνθήκες ψυγείου (2 °C-8 °C) και προστατευμένο από το φως. Μην καταψύχετε. Εάν φυλάσσεται στο ψυγείο, αφήστε το διάλυμα να φτάσει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος πριν τη χορήγηση.

- Χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα με ενδοφλέβια έγχυση χρησιμοποιώντας σετ έγχυσης με προσαρμοσμένο ρυθμιστή ροής και ενσωματωμένο εν σειρά, αποστειρωμένο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο από σουλφονικό πολυαιθέρα (PES) (μέγεθος πόρων 0,22 ή 0,2 μικρόμετρα). Πρέπει να χρησιμοποιούνται σετ χορήγησης από πολυουρεθάνη (PU), πολυβουταδιένιο (PBD), PVC, PP ή PE.
- Το DARZALEX δεν πρέπει να συγχωρηγείται στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλους παράγοντες.
- Μη φυλάσσετε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο μέρος του διαλύματος έγχυσης για εκ νέου χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Μαΐου 2016
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 6 Ιανουαρίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DARZALEX 1.800 mg ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο ενέσιμου διαλύματος των 15 ml περιέχει 1.800 mg daratumumab (120 mg daratumumab ανά ml).

Το daratumumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό IgG1κ αντίσωμα έναντι του αντιγόνου CD38, το οποίο παράγεται σε κυτταρική σειρά θηλαστικών (Ωοθήκη Κινεζικού Κρικητού) με χρήση της τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο ενέσιμου διαλύματος των 15 ml περιέχει 735,1 mg σορβιτόλης (E420).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Το διάλυμα είναι διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως κίτρινο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πολλαπλούν μυέλωμα

Το DARZALEX ενδείκνυται:

- σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη ή με βορτεζομίμπη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.
- σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.
- σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, ή βορτεζομίμπη και δεξαμεθαζόνη, για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία.
- σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι έχουν λάβει μία προηγούμενη θεραπεία που περιελάμβανε έναν αναστολέα πρωτεασώματος και λεναλιδομίδη και ήταν ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη, ή οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπείες που περιελάμβαναν λεναλιδομίδη και έναν αναστολέα πρωτεασώματος και έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά την τελευταία θεραπεία (βλέπε παράγραφο 5.1).
- ως μονοθεραπεία για την θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα, των οποίων η προηγούμενη θεραπεία περιελάμβανε έναν αναστολέα πρωτεασώματος και έναν ανοσορρυθμιστικό παράγοντα και οι οποίοι έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου με την τελευταία θεραπεία.

Αμυλοείδωση ελαφρών αλύσεων (AL)

Το DARZALEX ενδείκνυται σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη, βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα συστηματική AL αμυλοείδωση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το υποδορίως χορηγούμενο σκεύασμα DARZALEX δεν προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση και θα πρέπει να χορηγείται μόνο με υποδόρια ένεση, χρησιμοποιώντας τις καθορισμένες δόσεις.

Το DARZALEX θα πρέπει να χορηγείται από έναν επαγγελματία υγείας και η πρώτη δόση θα πρέπει να χορηγείται σε περιβάλλον στο οποίο είναι διαθέσιμος εξοπλισμός ανάνηψης.

Είναι σημαντικό να ελέγχεται η επισήμανση των φιαλιδίων προκειμένου να διασφαλίζεται ότι χορηγούνται στον ασθενή το κατάλληλο σκεύασμα (ενδοφλέβιο ή υποδόριο σκεύασμα) και η κατάλληλη δόση, ως αυτά έχουν συνταγογραφηθεί.

Για τους ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν το ενδοφλέβιο σκεύασμα daratumumab, το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτικό του ενδοφλέβιου σκευάσματος daratumumab ξεκινώντας από την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Πριν και μετά την ένεση πρέπει να χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση (IRRs) του daratumumab. Βλέπε παρακάτω «Συνιστώμενα συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα» και παράγραφο 4.4.

Δοσολογία

Πολλαπλόν μνέλωμα

Δοσολογικό σχήμα για τη θεραπεία σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη ή πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (κύκλος θεραπείας 4 εβδομάδων) και για τη μονοθεραπεία

Η συνιστώμενη δόση είναι 1.800 mg DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση χορηγούμενα σε διάστημα 3-5 λεπτών περίπου σύμφωνα με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα στον πίνακα 1.

Πίνακας 1: Δοσολογικό σχήμα για το DARZALEX σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (Rd), πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (Pd) (κύκλος θεραπείας 4 εβδομάδων) και ως μονοθεραπεία

Εβδομάδες	Σχήμα
Εβδομάδες 1 έως 8	εβδομαδιαία (συνολικά 8 δόσεις)
Εβδομάδες 9 έως 24 ^a	κάθε δύο εβδομάδες (συνολικά 8 δόσεις)
Εβδομάδα 25 και εφεξής έως την εξέλιξη της νόσου ^b	κάθε τέσσερις εβδομάδες

^a Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 2 εβδομάδες χορηγείται την εβδομάδα 9.

^b Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 4 εβδομάδες χορηγείται την εβδομάδα 25.

Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χορηγείται σε δόση 40 mg/εβδομάδα (ή μειωμένη δόση 20 mg/εβδομάδα για ασθενείς ηλικίας > 75 ετών).

Για τη δόση και το σχήμα των φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται με το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση, βλέπε παράγραφο 5.1 και τις αντίστοιχες Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.

Δοσολογικό σχήμα σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (κύκλος θεραπείας 6 εβδομάδων)

Η συνιστώμενη δόση είναι 1.800 mg DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση χορηγούμενα σε διάστημα 3-5 λεπτών περίπου σύμφωνα με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα στον πίνακα 2.

Πίνακας 2: Δοσολογικό σχήμα για το DARZALEX σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (VMP), κύκλος θεραπείας 6 εβδομάδων)

Εβδομάδες	Σχήμα
Εβδομάδες 1 έως 6	εβδομαδιαία (συνολικά 6 δόσεις)
Εβδομάδες 7 έως 54 ^a	κάθε τρεις εβδομάδες (συνολικά 16 δόσεις)
Εβδομάδα 55 και εφεξής έως την εξέλιξη της νόσου ^b	κάθε τέσσερις εβδομάδες

^a Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 3 εβδομάδες χορηγείται την εβδομάδα 7.

^b Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 4 εβδομάδες χορηγείται την εβδομάδα 55.

Η βορτεζομίμη χορηγείται δύο φορές την εβδομάδα τις εβδομάδες 1, 2, 4 και 5 για τον πρώτο κύκλο 6 εβδομάδων και εν συνεχεία **μία φορά** την εβδομάδα τις εβδομάδες 1, 2, 4 και 5 για οκτώ επιπλέον κύκλους των 6 εβδομάδων. Για πληροφορίες σχετικά με τη δόση και το δοσολογικό σχήμα του συνδυασμού VMP όταν χορηγείται μαζί με το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση, ανατρέξτε στην παράγραφο 5.1.

Δοσολογικό σχήμα σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (κύκλος θεραπείας 4 εβδομάδων) για τη θεραπεία νεοδιαγνωσθέντων ασθενών που είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT)

Η συνιστώμενη δόση είναι 1.800 mg DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση χορηγούμενα σε διάστημα 3-5 λεπτών περίπου σύμφωνα με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα στον πίνακα 3.

Πίνακας 3: Δοσολογικό σχήμα για το DARZALEX σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (VTd), κύκλος θεραπείας 4 εβδομάδων)

Φάση θεραπείας	Εβδομάδες	Σχήμα
Έφοδος	Εβδομάδες 1 έως 8	εβδομαδιαία (συνολικά 8 δόσεις)
	Εβδομάδες 9 έως 16 ^a	κάθε δύο εβδομάδες (συνολικά 4 δόσεις)
Διακοπή για υψηλής δόσης χημειοθεραπεία και ASCT		
Εδραίωση	Εβδομάδες 1 έως 8 ^b	κάθε δύο εβδομάδες (συνολικά 4 δόσεις)

^a Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 2 εβδομάδες χορηγείται την εβδομάδα 9.

^b Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 2 εβδομάδες χορηγείται την εβδομάδα 1 κατά την επανέναρξη της θεραπείας μετά από ASCT.

Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χορηγείται στη δόση των 40 mg τις ημέρες 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 και 23 των κύκλων 1 και 2 και στη δόση των 40 mg τις ημέρες 1-2 και στη δόση των 20 mg τις επόμενες ημέρες χορήγησης (ημέρες 8, 9, 15, 16) των κύκλων 3-4. Η δεξαμεθαζόνη στη δόση των 20 mg θα πρέπει να χορηγείται τις ημέρες 1, 2, 8, 9, 15, 16 στους κύκλους 5 και 6.

Για τη δόση και το σχήμα των φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται μαζί με το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση ανατρέξτε στην παράγραφο 5.1 και στις αντίστοιχες Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.

Δοσολογικό σχήμα σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη (κύκλος θεραπείας 3 εβδομάδων)

Η συνιστώμενη δόση είναι 1.800 mg DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση χορηγούμενα σε διάστημα 3-5 λεπτών περίπου σύμφωνα με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα στον πίνακα 4.

Πίνακας 4: Δοσολογικό σχήμα για το DARZALEX σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη (Vd) (κύκλος θεραπείας 3 εβδομάδων)

Εβδομάδες	Σχήμα
Εβδομάδες 1 έως 9	εβδομαδιαία (συνολικά 9 δόσεις)
Εβδομάδες 10 έως 24 ^a	κάθε τρεις εβδομάδες (συνολικά 5 δόσεις)
Εβδομάδα 25 και εφεξής έως την εξέλιξη της νόσου ^b	κάθε τέσσερις εβδομάδες

^a Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 3 εβδομάδες χορηγείται την εβδομάδα 10.

^b Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 4 εβδομάδες χορηγείται την εβδομάδα 25.

Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χορηγείται στη δόση των 20 mg τις ημέρες 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 και 12 των πρώτων 8 κύκλων θεραπείας με βορτεζομίμη ή στη μειωμένη δόση των 20 mg/εβδομάδα για ασθενείς ηλικίας > 75 ετών, ελλιποβαρείς (BMI < 18,5), με ανεπαρκώς ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη ή προηγούμενη δυσανεξία σε θεραπεία με στεροειδή.

Για τη δόση και το σχήμα των φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται με το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση, βλέπε παράγραφο 5.1 και τις αντίστοιχες Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.

AL αμυλοείδωση

Δοσολογικό σχήμα σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, κυκλοφωσφαμίδη και δεξαμεθαζόνη (κύκλος θεραπείας 4 εβδομάδων)

Η συνιστώμενη δόση είναι 1.800 mg DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση χορηγούμενα σε διάστημα 3-5 λεπτών περίπου σύμφωνα με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα στον πίνακα 5.

Πίνακας 5: Δοσολογικό σχήμα για το DARZALEX στην AL αμυλοείδωση σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, κυκλοφωσφαμίδη και δεξαμεθαζόνη (IVCd), κύκλος θεραπείας 4 εβδομάδων)^a

Εβδομάδες	Σχήμα
Εβδομάδες 1 έως 8	εβδομαδιαία (συνολικά 8 δόσεις)
Εβδομάδες 9 έως 24 ^b	κάθε δύο εβδομάδες (συνολικά 8 δόσεις)
Εβδομάδα 25 και εφεξής έως την εξέλιξη της νόσου ^c	κάθε τέσσερις εβδομάδες

^a Στην κλινική μελέτη, το DARZALEX δόθηκε έως την εξέλιξη της νόσου ή για ένα μέγιστο αριθμό 24 κύκλων (~ 2 έτη) από την πρώτη δόση της θεραπείας της μελέτης.

^b Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 2 εβδομάδες χορηγείται την εβδομάδα 9.

^c Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 4 εβδομάδες χορηγείται την εβδομάδα 25.

Για τη δόση και το σχήμα των φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται με το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση, βλέπε παράγραφο 5.1 και την αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Παράλειψη δόσης

Σε περίπτωση παράλειψης μίας προγραμματισμένης δόσης DARZALEX, η δόση θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό και το δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να προσαρμοστεί ανάλογα, διατηρώντας το διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ των θεραπειών.

Τροποποιήσεις της δόσης

Δεν συνιστάται καμία μείωση της δόσης του DARZALEX. Ενδέχεται να απαιτηθεί καθυστέρηση της δόσης, προκειμένου να επιτραπεί η ανάκαμψη των κυτταροπενιών σε περίπτωση αιματολογικής τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.4). Για πληροφορίες σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται σε συνδυασμό με το DARZALEX, βλέπε αντίστοιχη Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Σε κλινικές μελέτες, δεν απαιτήθηκε τροποποίηση του ρυθμού ή της δόσης του DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση για τη διαχείριση των IRRs.

Συνιστώμενα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

Φαρμακευτικό προϊόν πριν από την ένεση

Θα πρέπει να χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα (από στόματος ή ενδοφλεβίως) πριν από την ένεση για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης IRRs σε όλους τους ασθενείς 1-3 ώρες πριν από κάθε χορήγηση του DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση ως εξής:

- Κορτικοστεροειδές (μακράς ή ενδιάμεσης δράσης)
 - Μονοθεραπεία:
Μεθυλπρεδνιζολόνη 100 mg ή ισοδύναμο. Μετά τη δεύτερη ένεση, η δόση του κορτικοστεροειδούς μπορεί να μειωθεί σε μεθυλπρεδνιζολόνη 60 mg.
 - Θεραπεία συνδυασμού:
Δεξαμεθαζόνη 20 mg (ή ισοδύναμο), χορηγούμενη πριν από κάθε DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση. Όταν η δεξαμεθαζόνη είναι το κορτικοστεροειδές του υποκείμενου σχήματος, η δόση της θεραπείας με δεξαμεθαζόνη θα λειτουργεί ως το φαρμακευτικό προϊόν προ της ένεσης κατά τις ημέρες χορήγησης του DARZALEX (βλέπε παράγραφο 5.1).
Δεν πρέπει να λαμβάνονται πρόσθετα κορτικοστεροειδή υποκείμενου σχήματος (π.χ., πρεδνιζόνη) τις ημέρες χορήγησης του DARZALEX όταν οι ασθενείς έχουν λάβει δεξαμεθαζόνη (ή ισοδύναμο) ως φαρμακευτικό προϊόν πριν από την ένεση.
- Αντιπυρετικά (παρακεταμόλη 650 έως 1.000 mg).
- Αντιισταμινικό (από στόματος ή ενδοφλέβια διφαινυδραμίνη 25 έως 50 mg ή ισοδύναμο).

Φαρμακευτικό προϊόν μετά την ένεση

Θα πρέπει να χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα μετά την ένεση για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καθυστερημένων IRRs, ως εξής:

- Μονοθεραπεία:
Από στόματος κορτικοστεροειδές (20 mg μεθυλπρεδνιζολόνη ή ισοδύναμη δόση ενός ενδιάμεσης δράσης ή μακράς δράσης κορτικοστεροειδούς σύμφωνα με τα τοπικά πρότυπα) θα πρέπει να χορηγείται τις πρώτες δύο ημέρες μετά από όλες τις ενέσεις (ξεκινώντας την ημέρα μετά την ένεση).
- Θεραπεία συνδυασμού:
Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλής δόσης από στόματος μεθυλπρεδνιζολόνης (≤ 20 mg) ή ισοδύναμο την ημέρα μετά την ένεση του DARZALEX. Ωστόσο, εάν την ημέρα μετά την ένεση του DARZALEX χορηγείται ένα κορτικοστεροειδές, συγκεκριμένο για το υποκείμενο δοσολογικό σχήμα (π.χ. δεξαμεθαζόνη, πρεδνιζόνη), ενδέχεται να μην απαιτούνται επιπλέον φαρμακευτικά προϊόντα μετά την ένεση (βλέπε παράγραφο 5.1).

Αν ο ασθενής δεν εμφανίσει μείζονες IRRs μετά τις πρώτες τρεις ενέσεις, η χορήγηση των κορτικοστεροειδών μετά την ένεση (εκτός των κορτικοστεροειδών του υποκείμενου θεραπευτικού σχήματος) μπορεί να διακοπεί.

Επιπλέον, για τους ασθενείς με ιστορικό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης φαρμακευτικών προϊόντων μετά την ένεση συμπεριλαμβανομένων των βραχείας και μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικών και των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών. Μετά τις πρώτες τέσσερις ενέσεις, αν ο ασθενής δεν εμφανίσει μείζονες IRRs, αυτά τα εισπνεόμενα φαρμακευτικά προϊόντα μετά την ένεση μπορούν να διακοπούν σύμφωνα με την κρίση του ιατρού.

Προφύλαξη έναντι της επανενεργοποίησης του ιού του έρπητα ζωστήρα

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης προφυλακτικής αντι-ϊκής αγωγής για την πρόληψη επανενεργοποίησης του ιού του έρπητα ζωστήρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του daratumumab σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Με βάση αναλύσεις φαρμακοκινητικής (PK) πληθυσμού, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του daratumumab σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι

Δεν θεωρούνται απαραίτητες οι προσαρμογές της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του DARZALEX σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Σωματικό βάρος (> 120 kg)

Έχει μελετηθεί ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών με σωματικό βάρος > 120 kg χρησιμοποιώντας σταθερή δόση (1.800 mg) DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση και η αποτελεσματικότητα σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τροποποίηση της δόσης με βάση το σωματικό βάρος (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το υποδορίως χορηγούμενο σκεύασμα DARZALEX δεν προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση και θα πρέπει να χορηγείται μόνο με υποδόρια ένεση, χρησιμοποιώντας τις καθορισμένες δόσεις. Βλέπε παράγραφο 6.6 για τις ειδικές προφυλάξεις πριν από τη χορήγηση.

Για να αποφευχθεί η απόφραξη της βελόνας, προσαρτήστε τη βελόνα της υποδερμικής ένεσης ή το σετ υποδόριας έγχυσης στη σύριγγα αμέσως πριν από την ένεση.

Ενέστε 15 ml DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση στον υποδόριο ιστό της κοιλιακής χώρας περίπου 7,5 cm δεξιά ή αριστερά του ομφαλού σε διάστημα περίπου 3-5 λεπτών. Μη χορηγείτε το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση σε άλλα σημεία του σώματος καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Οι θέσεις των ενέσεων θα πρέπει να εναλλάσσονται κατά τις διαδοχικές ενέσεις.

Το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση δεν πρέπει ποτέ να ενίεται σε περιοχές στις οποίες το δέρμα είναι ερυθρό, εμφανίζει μώλωπες, είναι ευαίσθητο, σκληρό ή σε περιοχές στις οποίες υπάρχουν ουλές.

Στην περίπτωση που ο ασθενής εμφανίσει άλγος, διακόψτε προσωρινά ή επιβραδύνετε τον ρυθμό χορήγησης. Στην περίπτωση που το άλγος δεν μετριαστεί με την επιβράδυνση της ένεσης, μπορεί να επιλεγεί μία δεύτερη θέση ένεσης στην αντίθετη πλευρά της κοιλιακής χώρας για τη χορήγηση της υπόλοιπης δόσης.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση, μη χορηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για υποδόρια χρήση στην ίδια θέση με το DARZALEX.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση μπορεί να προκαλέσει βαριάς μορφής και/ή σοβαρές IRRs, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων. Σε κλινικές μελέτες, περίπου το 9% (74/832) των ασθενών εμφάνισαν IRR. Οι περισσότερες IRRs εμφανίστηκαν μετά την πρώτη ένεση και ήταν βαθμού 1-2. IRRs στις επόμενες ενέσεις παρατηρήθηκαν στο 1% των ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση IRRs μετά την ένεση του DARZALEX ήταν 3,2 ώρες (εύρος 0,15-83 ώρες). Η πλειοψηφία των IRRs εμφανίστηκαν την ημέρα της θεραπείας. Όψιμου τύπου IRRs εμφανίστηκαν στο 1% των ασθενών.

Τα σημεία και τα συμπτώματα των IRRs μπορεί να περιλαμβάνουν αναπνευστικά συμπτώματα, όπως ρινική συμφόρηση, βήχα, ερεθισμό του λαιμού, αλλεργική ρινίτιδα, συριγμό, καθώς και πυρεξία, θωρακικό άλγος, κνησμό, ρίγη, έμετο, ναυτία, υπόταση και θάμβος όρασης. Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις, όπως βρογχόσπασμος, υποξία, δύσπνοια, υπέρταση, ταχυκαρδία και οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβανομένων χοριοειδούς συλλογής, οξείας μυωπίας και οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας) (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με αντιισταμινικά, αντιπυρετικά και κορτικοστεροειδή, να παρακολουθούνται και να λαμβάνουν συμβουλές σχετικά με τις IRRs, ιδίως κατά τη διάρκεια της πρώτης και της δεύτερης ένεσης και μετά από αυτές. Εάν παρουσιαστεί αναφυλακτική αντίδραση ή απειλητική για τη ζωή (βαθμού 4) αντίδραση, θα πρέπει να ξεκινά αμέσως κατάλληλη επείγουσα ιατρική φροντίδα. Η θεραπεία με DARZALEX θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα και οριστικά (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.3).

Για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης όψιμων IRRs, θα πρέπει να χορηγούνται από στόματος κορτικοστεροειδή σε όλους τους ασθενείς μετά την ένεση του DARZALEX (βλέπε παράγραφο 4.2). Στους ασθενείς με ιστορικό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας ενδέχεται να απαιτούνται επιπλέον φαρμακευτικά προϊόντα μετά την ένεση για την αντιμετώπιση των αναπνευστικών επιπλοκών. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης φαρμακευτικών προϊόντων μετά την ένεση (π.χ., βραχείας και μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικά και εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή) για ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Εάν εμφανιστούν οφθαλμικά συμπτώματα, διακόψτε το DARZALEX και αναζητήστε άμεση οφθαλμολογική αξιολόγηση πριν από την επανέναρξη του DARZALEX (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ουδετεροπενία / θρομβοπενία

Το DARZALEX μπορεί να ενισχύσει την ουδετεροπενία και τη θρομβοπενία που προκαλούνται από την υποκείμενη θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.8).

Θα πρέπει να παρακολουθείται περιοδικά η γενική εξέταση αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας σύμφωνα με τις συνταγογραφικές πληροφορίες που παρέχονται από τον παρασκευαστή των υποκείμενων θεραπειών. Οι ασθενείς με ουδετεροπενία θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία λοίμωξης. Ενδέχεται να χρειαστεί καθυστέρηση της χορήγησης του DARZALEX προκειμένου να επιτραπεί η αποκατάσταση του αριθμού των κυττάρων του αίματος. Σε ασθενείς με χαμηλότερο σωματικό βάρος που λαμβάνουν το υποδόριο σκεύασμα DARZALEX, παρατηρήθηκαν υψηλότερα ποσοστά ουδετεροπενίας. Ωστόσο, αυτό δεν σχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά σοβαρών λοιμώξεων. Δεν συνιστάται καμία μείωση της δόσης του DARZALEX. Εξετάστε το ενδεχόμενο υποστήριξης με μεταγγίσεις ή αυξητικούς παράγοντες.

Επίδραση στην έμμεση δοκιμασία αντισφαιρίνης (έμμεση δοκιμασία Coombs)

Το daratumumab συνδέεται στο CD38 που βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα στα ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC) και μπορεί να οδηγήσει σε θετικό αποτέλεσμα στην έμμεση δοκιμασία Coombs. Το προκαλούμενο από το daratumumab θετικό αποτέλεσμα στην έμμεση δοκιμασία Coombs μπορεί να παραμείνει για έως και 6 μήνες μετά την τελευταία χορήγηση του daratumumab. Πρέπει να σημειωθεί ότι η σύνδεση του daratumumab στα RBC μπορεί να συγκαλύψει την ανίχνευση αντισωμάτων σε

ελάχισονα αντιγόνα στον ορό του ασθενούς. Ο προσδιορισμός της ομάδας αίματος ABO και του τύπου Rh του ασθενούς δεν επηρεάζονται.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με daratumumab οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο της ομάδας αίματος καθώς και αξιολόγηση ως προς την παρουσία αντισωμάτων. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με daratumumab μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο φαινοτυπικού προσδιορισμού σύμφωνα με την τοπική πρακτική. Ο γονοτυπικός προσδιορισμός των ερυθροκυττάρων δεν επηρεάζεται από το daratumumab και μπορεί να διενεργηθεί οποιαδήποτε στιγμή.

Στην περίπτωση προγραμματισμένης μετάγγισης αίματος, θα πρέπει να ενημερώνονται τα κέντρα μετάγγισης σχετικά με την επίδραση αυτή στις έμμεσες δοκιμασίες αντισφαιρίνης (βλέπε παράγραφο 4.5). Αν απαιτείται επείγοντως μετάγγιση, μπορούν να χορηγηθούν μη διασταυρωμένα ως προς ABO/RhD-συμβατά RBC σύμφωνα με τις πρακτικές της τοπικής τράπεζας αίματος.

Επίδραση στον προσδιορισμό της πλήρους ανταπόκρισης

Το daratumumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG κάπα, το οποίο μπορεί να ανιχνευθεί σε αμφότερες τις δοκιμασίες ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών ορού (SPE) και ανοσοκαθίλωσης (IFE) που χρησιμοποιούνται για την κλινική παρακολούθηση της ενδογενούς M-πρωτεΐνης (βλέπε παράγραφο 4.5). Αυτή η επίδραση μπορεί να επηρεάσει τον προσδιορισμό της πλήρους ανταπόκρισης και πιθανώς της επιδείνωσης της νόσου σε ορισμένους ασθενείς με πρωτεΐνη μυελώματος IgG κάπα.

Επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας B (HBV)

Επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας B, σε ορισμένες περιπτώσεις με θανατηφόρο έκβαση, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DARZALEX. Έλεγχος για HBV θα πρέπει να πραγματοποιείται σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας με DARZALEX. Για ασθενείς με επιβεβαιωμένο θετικό ορολογικό έλεγχο για HBV, παρακολουθήστε για κλινικά και εργαστηριακά σημεία επανενεργοποίησης του HBV κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον έξι μήνες μετά το τέλος της θεραπείας με DARZALEX. Διαχειριστείτε τους ασθενείς σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες. Εξετάστε το ενδεχόμενο να συμβουλευθείτε έναν ειδικό στην ηπατίτιδα, ως ενδείκνυται κλινικά.

Σε ασθενείς που εμφανίζουν επανενεργοποίηση του HBV ενόσω υπό DARZALEX, αναστείλετε τη θεραπεία με DARZALEX και χορηγήστε κατάλληλη θεραπεία. Η επανέναρξη της θεραπείας με DARZALEX σε ασθενείς στους οποίους η επανενεργοποίηση του HBV ελέγχεται επαρκώς θα πρέπει να συζητείται με ιατρούς με εμπειρία στη διαχείριση του HBV.

Σωματικό βάρος (> 120 kg)

Υπάρχει ενδεχόμενο μειωμένης αποτελεσματικότητας με το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση σε ασθενείς με σωματικό βάρος > 120 kg (βλέπε παραγράφους 4.2. και 5.2).

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει σορβιτόλη (E420). Σε ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να χορηγείται αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Ως μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1κ, η νεφρική απέκκριση και ο διαμεσολαβούμενος από ένζυμα μεταβολισμός του ακέραιου daratumumab δεν είναι πιθανό να αποτελούν μείζονες οδούς αποβολής. Συνεπώς, οι παραλλαγές στα μεταβολικά ένζυμα του φαρμάκου δεν αναμένεται να επηρεάσουν την αποβολή του daratumumab. Εξαιτίας της υψηλής συγγένειας για ένα μοναδικό επίτοπο στο CD38, το daratumumab επίσης δεν αναμένεται να επηρεάσει τα ένζυμα που μεταβολίζουν το φάρμακο.

Κλινικές φαρμακοκινητικές αξιολογήσεις με ενδοφλεβίως ή υποδορίως χορηγούμενο σκεύασμα του daratumumab και λεναλιδομίδη, πομαλιδομίδη, θαλιδομίδη, βορτεζομίμη, μελφαλάνη, πρεδνιζόνη, καρφιλοζομίμη, κυκλοφωσφαμίδη και δεξαμεθαζόνη δεν καταδεικνύουν καμία κλινικά σχετική αλληλεπίδραση φαρμάκου – φαρμάκου μεταξύ του daratumumab και αυτών των μικρομοριακών φαρμακευτικών προϊόντων.

Επίδραση στην έμμεση δοκιμασία αντισφαιρίνης (έμμεση δοκιμασία Coombs)

Το daratumumab συνδέεται με το CD38 στα RBC και επηρεάζει τους ελέγχους συμβατότητας, συμπεριλαμβανομένων της εξέτασης αντισωμάτων και της διασταύρωσης (βλέπε παράγραφο 4.4). Οι μέθοδοι περιορισμού της επίδρασης του daratumumab περιλαμβάνουν την επεξεργασία των αντιδραστηρίων των RBC με διθειοθρεϊτόλη (DTT) ώστε να εμποδιστεί η σύνδεση του daratumumab ή άλλες τοπικά επικυρωμένες μεθόδους. Δεδομένου ότι το σύστημα ομάδων αίματος Kell είναι επίσης ευαίσθητο στην επεξεργασία με DTT, θα πρέπει να παρέχονται Kell-αρνητικές μονάδες μετά τον αποκλεισμό ή τον εντοπισμό αλλοαντισωμάτων χρησιμοποιώντας RBC τα οποία έχουν υποστεί επεξεργασία με DTT. Εναλλακτικά, μπορεί επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο διενέργειας φαινοτυπικού ή γονοτυπικού προσδιορισμού (βλέπε παράγραφο 4.4).

Επίδραση στους ελέγχους ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών ορού και ανοσοκαθήλωσης

Το daratumumab μπορεί να ανιχνευθεί στις δοκιμασίες ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών ορού (SPE) και ανοσοκαθήλωσης (IFE) που χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση των μονοκλωνικών ανοσοσφαιρινών της νόσου (M-πρωτεΐνη). Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα στις δοκιμασίες SPE και IFE σε ασθενείς με IgG κάπα πρωτεΐνη μυελώματος, επηρεάζοντας την αρχική αξιολόγηση της πλήρους ανταπόκρισης με βάση τα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Μυέλωμα (IMWG). Σε ασθενείς με εμμένουσα πολύ καλή μερική ανταπόκριση, όπου υπάρχει υποψία επηρεασμού του αποτελέσματος από την παρουσία του daratumumab, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης μίας επικυρωμένης, ειδικής για το daratumumab δοκιμασίας ανοσοκαθήλωσης (IFE), προκειμένου να διαχωριστεί το daratumumab από τυχόν υπολειπόμενη ενδογενή M πρωτεΐνη στον ορό του ασθενούς και να διευκολυνθεί ο προσδιορισμός μίας πλήρους ανταπόκρισης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης /αντισύλληψη

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια καθώς και για 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με daratumumab.

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση daratumumab σε εγκύους γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το DARZALEX δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το daratumumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος για τα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί / θα αποφευχθεί η θεραπεία με DARZALEX λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα για τον προσδιορισμό των δυνητικών επιδράσεων του daratumumab στη γονιμότητα των ανδρών ή των γυναικών (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το DARZALEX δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, έχει αναφερθεί κόπωση σε ασθενείς που λαμβάνουν daratumumab και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιουδήποτε βαθμού (≥ 20 % των ασθενών) με το daratumumab (ενδοφλεβίως ή υποδόριως χορηγούμενο σκεύασμα) όταν χορηγείται είτε ως μονοθεραπεία είτε στα πλαίσια θεραπείας συνδυασμού ήταν IRRs, κόπωση, ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, πυρεξία, δύσπνοια, βήχας, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία, περιφερικό οίδημα, περιφερική αισθητική νευροπάθεια και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πνευμονία, βρογχίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, σηψαιμία, πνευμονικό οίδημα, γρίπη, πυρεξία, αφυδάτωση, διάρροια, κολπική μαρμαρυγή και συγκοπή.

Το προφίλ ασφάλειας του υποδόριου σκευάσματος DARZALEX ήταν παρόμοιο με εκείνο του ενδοφλέβιου σκευάσματος, με εξαίρεση το χαμηλότερο ποσοστό των IRRs. Στη φάσης III μελέτη MMY3012, η ουδετεροπενία ήταν η μοναδική ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε με $\geq 5\%$ υψηλότερη συχνότητα για το υποδόριο σκεύασμα DARZALEX σε σύγκριση με το ενδοφλέβιο daratumumab (βαθμού 3 ή 4: 13% έναντι 8%, αντίστοιχα).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 6 συνοψίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν το υποδόριο σκεύασμα DARZALEX ή το ενδοφλέβιο σκεύασμα daratumumab.

Τα δεδομένα αντικατοπτρίζουν την έκθεση στο υποδόριο σκεύασμα DARZALEX (1.800 mg) σε 639 ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα (ΠΜ). Τα δεδομένα συμπεριλαμβάνουν 260 ασθενείς από μία φάσης III ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη (MMY3012) που έλαβαν DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση ως μονοθεραπεία και 149 ασθενείς από μια φάσης III ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη (MMY3013) που έλαβαν υποδόριο σκεύασμα DARZALEX σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (D-Pd). Τα δεδομένα αντικατοπτρίζουν επίσης τρεις ανοικτές κλινικές μελέτες στις οποίες οι ασθενείς έλαβαν DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση είτε ως μονοθεραπεία (N=31, MMY1004 και MMY1008), καθώς και τη μελέτη MMY2040 στην οποία οι ασθενείς έλαβαν DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση σε συνδυασμό είτε με βορτεζομίμη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (D-VMP, n=67), λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (D-Rd, n=65) ή με βορτεζομίμη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (D-VRd, n=67). Επιπλέον, τα δεδομένα αντικατοπτρίζουν την έκθεση σε 193 ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα AL Αμυλοείδωση από μια φάσης III ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη (AMY3001) στην οποία οι ασθενείς έλαβαν υποδόριο σκεύασμα DARZALEX σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, κυκλοφωσφαμίδη και δεξαμεθαζόνη (D-VCd).

Τα δεδομένα ασφάλειας αντικατοπτρίζουν επίσης την έκθεση στο ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab (16 mg/kg) σε 2 324 ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα στους οποίους συμπεριλαμβάνονται 1.910 ασθενείς που έλαβαν ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab σε συνδυασμό με υποκείμενα θεραπευτικά σχήματα και 414 ασθενείς που έλαβαν ενδοφλεβίως

χορηγούμενο daratumumab ως μονοθεραπεία. Επίσης συμπεριλαμβάνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία.

Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας εμφάνισης οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 6: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα και AL αμυλοείδωση που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλεβίως ή υποδορίως χορηγούμενο daratumumab

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα	Επίπτωση (%)	
			Όλοι οι βαθμοί	Βαθμού 3-4
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος ^a	Πολύ συχνές	37	2
	Πνευμονία ^a		17	10
	Βρογχίτιδα ^a		14	1
	Ουρολοίμωξη	Συχνές	6	1
	Γρίπη		4	1 [#]
	Σηψαιμία ^a		4	3
	COVID-19 ^ε		7	4
	Λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό ^a	Όχι συχνές	< 1	< 1 [#]
Επανενεργοποίηση Ιού ηπατίτιδας Β ^a	< 1		< 1	
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία ^a	Πολύ συχνές	39	33
	Θρομβοπενία ^a		29	17
	Αναιμία ^a		27	12
	Λεμφοπενία ^a		14	11
	Λευκοπενία ^a		11	6
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	Υπογαμμασφαιριναμία ^a	Συχνές	2	< 1 [#]
	Αναφυλακτική αντίδραση ^b	Σπάνιες	-	-
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνές	10	1
	Υπεργλυκαιμία	Συχνές	6	3
	Υπασβεστιαμία		5	1
	Αφυδάτωση		2	1 [#]
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Πολύ συχνές	15	1 [#]
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια	Πολύ συχνές	26	3
	Κεφαλαλγία		10	< 1 [#]
	Ζάλη	Συχνές	9	< 1 [#]
	Παραίσθησία		9	< 1
	Συγκοπή		3	2 [#]
Καρδιακές διαταραχές	Κολπική μαρμαρυγή	Συχνές	3	1
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση ^a	Συχνές	9	4
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου	Βήχας ^a	Πολύ συχνές	21	< 1 [#]
	Δύσπνοια ^a		18	2
	Πνευμονικό οίδημα ^a	Συχνές	1	< 1
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια	Πολύ συχνές	29	4
	Δυσκοιλιότητα		28	1
	Ναυτία		22	1 [#]
	Έμετος		14	1 [#]
	Παγκρεατίτιδα ^a	Συχνές	1	< 1
Διαταραχές του δέρματος	Εξάνθημα	Πολύ συχνές	10	1 [#]

και του υποδόριου ιστού	Κνησμός	Συχνές	6	< 1 [#]
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οσφυαλγία	Πολύ συχνές	16	2
	Μυϊκοί σπασμοί		11	< 1 [#]
	Αρθραλγία		10	< 1 [#]
	Μυοσκελετικός πόνος του θώρακα	Συχνές	6	< 1 [#]
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Κόπωση	Πολύ συχνές	23	4
	Περιφερικό οίδημα ^a		22	1
	Πυρεξία		21	1
	Εξασθένηση		18	2
	Ρίγη	Συχνές	8	< 1 [#]
	Αντιδράσεις της θέσης ένεσης ^{d,e}		8	0
Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση	Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ^c			
	Ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab ^f	Πολύ συχνές	39	5
	Υποδορίως χορηγούμενο daratumumab ^e	Συχνές	9	1 [#]

[#] Καμία βαθμού 4.

^a Καταδεικνύει ομαδοποίηση όρων.

^b Βάσει ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την κυκλοφορία.

^c Στις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις περιλαμβάνονται όροι οι οποίοι χαρακτηρίστηκαν από τους ερευνητές ως σχετιζόμενοι με την έγχυση/ένεση του daratumumab.

^d Στις αντιδράσεις της θέσης ένεσης περιλαμβάνονται όροι οι οποίοι χαρακτηρίστηκαν από τους ερευνητές ως σχετιζόμενοι με την ένεση του daratumumab.

^e Η συχνότητα βασίζεται μόνο στις μελέτες του υποδορίως χορηγούμενου daratumumab (N=832).

^f Η συχνότητα βασίζεται μόνο στις μελέτες του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab (N=2.324).

Σημείωση: Με βάση τους 3.156 ασθενείς με πολλαπλόν μυέλωμα και AL αμυλοείδωση που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλεβίως ή υποδορίως χορηγούμενο daratumumab.

^g Η επίπτωση βασίζεται σε ένα υποσύνολο ασθενών που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση της θεραπείας της μελέτης την ή μετά την 01 Φεβρουαρίου 2020 (έναρξη της πανδημίας COVID-19) από τις μελέτες MMY3003, MMY3006, MMY3008 και MMY3013.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs)

Στις κλινικές μελέτες (μονοθεραπεία και θεραπείες συνδυασμού, N=832) με υποδόριο σκεύασμα DARZALEX, η επίπτωση IRRs οποιοδήποτε βαθμού ήταν 8,2% με την πρώτη ένεση του DARZALEX (1.800 mg, εβδομάδα 1), 0,4% με την ένεση της εβδομάδας 2 και 1,1% με τις επόμενες ενέσεις. Βαθμού 3 IRRs παρατηρήθηκαν στο 0,8% των ασθενών. Κανένας ασθενής δεν εμφάνισε βαθμού 4 IRRs.

Τα σημεία και τα συμπτώματα των IRRs μπορεί να περιλαμβάνουν αναπνευστικά συμπτώματα, όπως ρινική συμφόρηση, βήχα, ερεθισμό του λαιμού, αλλεργική ρινίτιδα, συριγμό καθώς και πυρεξία, θωρακικό άλγος, κνησμό, ρίγη, έμετο, ναυτία, θάμβος όρασης και υπόταση. Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις, όπως βρογχόσπασμος, υποξία, δύσπνοια, υπέρταση, ταχυκαρδία και οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβανομένων χοριοειδούς συλλογής, οξείας μυωπίας και οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης (ISRs)

Στις κλινικές μελέτες (N=832) με το υποδόριο σκεύασμα DARZALEX, η επίπτωση αντιδράσεων της θέσης ένεσης οποιοδήποτε βαθμού ήταν 7,7%. Δεν παρατηρήθηκαν ISRs βαθμού 3 ή 4. Η πιο συχνή (> 1%) ISR στη θέση της ένεσης ήταν ερυθρήμα.

Λοιμώξεις

Σε ασθενείς με πολλαπλόν μυέλωμα που έλαβαν daratumumab ως μονοθεραπεία, η συνολική επίπτωση των λοιμώξεων ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων που έλαβαν το υποδόριο σκεύασμα

DARZALEX (52,9%) έναντι των ομάδων του ενδοφλεβίου σκευάσματος daratumumab (50,0%). Λοιμώξεις βαθμού 3 ή 4 εμφανίστηκαν επίσης με παρόμοιες συχνότητες μεταξύ του υποδόριου σκευάσματος DARZALEX (11,7%) και του ενδοφλεβίου σκευάσματος daratumumab (14,3%). Οι περισσότερες λοιμώξεις ήταν αντιμετωπίσιμες και σπάνια οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας. Η πνευμονία ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη λοίμωξη βαθμού 3 ή 4 σε όλες τις μελέτες. Σε ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο μελέτες, διακοπή της θεραπείας λόγω λοιμώξεων προέκυψε στο 1-4% των ασθενών. Τα περιστατικά θανατηφόρων λοιμώξεων οφείλονταν κυρίως σε πνευμονία και σηψαιμία.

Στους ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab, αναφέρθηκαν τα εξής:

Λοιμώξεις Βαθμού 3 ή 4:

Μελέτες σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο: DVd: 21%, Vd: 19%, DRd: 28%, Rd: 23%, DPd: 28%

Μελέτες σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς: D-VMP: 23%, VMP: 15%, DRd: 32%, Rd: 23%, D-VTd: 22%, VTd: 20%

Λοιμώξεις βαθμού 5 (με θανατηφόρο κατάληξη):

Μελέτες σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο: DVd: 1%, Vd: 2%, DRd: 2%, Rd: 1%, DPd: 2%

Μελέτες σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς: D-VMP: 1%, VMP: 1%, DRd: 2%, Rd: 2%, DVTd: 0%, VTd: 0%.

Σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με υποδόριο σκεύασμα του DARZALEX, αναφέρθηκαν τα εξής:

Λοιμώξεις Βαθμού 3 ή 4: DPd: 28%, Pd: 23%

Λοιμώξεις Βαθμού 5 (με θανατηφόρο κατάληξη): DPd: 5%, Pd: 3%

Υπόμνημα: D=daratumumab, Vd=βορτεζομίμη-δεξαμεθαζόνη, Rd=λεναλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, Pd=πομαλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, VMP=βορτεζομίμη-μεφλαλάνη-πρεδνιζόνη, VTd= βορτεζομίμη-θαλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη.

Σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με υποδόριο σκεύασμα του DARZALEX, αναφέρθηκαν τα εξής:

Λοιμώξεις Βαθμού 3 ή 4: D-VCd: 17%, VCd:10%

Λοιμώξεις Βαθμού 5: D-VCd: 1%, VCd: 1%

Υπόμνημα: D=daratumumab, VCd=βορτεζομίμη-κυκλοφωσφαμίδη-δεξαμεθαζόνη

Αιμόλυση

Υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος αιμόλυσης. Θα πραγματοποιείται συνεχής παρακολούθηση αναφορικά με αυτό το σήμα ασφαλείας στις κλινικές μελέτες και στα μετεγκριτικά δεδομένα που αφορούν την ασφάλεια.

Καρδιακές διαταραχές και καρδιομυοπάθεια σχετιζόμενη με AL αμυλοείδωση

Η πλειοψηφία των ασθενών στην AMY3001 είχε καρδιομυοπάθεια σχετιζόμενη με AL αμυλοείδωση στην έναρξη της μελέτης (D-VCd 72% έναντι VCd 71%). Καρδιακές διαταραχές βαθμού 3 ή 4 παρουσιάστηκαν στο 11% των ασθενών που έλαβαν D-VCd σε σύγκριση με το 10% των ασθενών που έλαβαν VCd, ενώ σοβαρές καρδιακές διαταραχές παρουσιάστηκαν στο 16% έναντι του 13% των ασθενών που έλαβαν D-VCd και VCd, αντίστοιχα. Οι σοβαρές καρδιακές διαταραχές που παρουσιάστηκαν σε $\geq 2\%$ των ασθενών περιελάμβαναν καρδιακή ανεπάρκεια (D-VCd 6,2% έναντι VCd 4,3%), καρδιακή ανακοπή (D-VCd 3,6% έναντι VCd 1,6%) και κολπική μαρμαρυγή (D-VCd 2,1% έναντι VCd 1,1%). Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν D-VCd οι οποίοι εμφάνισαν σοβαρές ή θανατηφόρες καρδιακές διαταραχές είχαν καρδιομυοπάθεια σχετιζόμενη με AL αμυλοείδωση κατά την έναρξη της μελέτης. Η μεγαλύτερη διάμεση διάρκεια της θεραπείας στο σκέλος D-VCd σε σύγκριση με το σκέλος VCd (9,6 μήνες έναντι 5,3 μηνών, αντίστοιχα) θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν συγκρίνεται η συχνότητα των καρδιακών διαταραχών ανάμεσα στις δύο ομάδες θεραπείας. Τα προσαρμοσμένα στην έκθεση ποσοστά επίπτωσης (αριθμός ασθενών με το συμβάν ανά 100 ανθρωπομήνες σε κίνδυνο) των συνολικών καρδιακών διαταραχών βαθμού 3 ή 4 (1,2 έναντι 2,3), της καρδιακής ανεπάρκειας (0,5 έναντι 0,6), της καρδιακής ανακοπής (0,1 έναντι 0,0) και της κολπικής μαρμαρυγής (0,2 έναντι 0,1) ήταν συγκρίσιμα στο σκέλος D-VCd έναντι του σκέλους VCd, αντίστοιχα.

Με διάμεση παρακολούθηση 11,4 μηνών, οι συνολικοί θάνατοι (D-VCd 14% έναντι VCd 15%) στη μελέτη AMY3001 οφείλονταν κυρίως σε καρδιομυοπάθεια σχετιζόμενη με AL αμυλοείδωση και στα δύο σκέλη θεραπείας.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Στην μελέτη φάσης III MMY3007, η οποία συνέκρινε τη θεραπεία με D-VMP με τη θεραπεία με VMP σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα οι οποίοι δεν ήταν κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, η ανάλυση ασφάλειας της υποομάδας των ασθενών με βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), ήταν σε συμφωνία με τον συνολικό πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Από τους 3.549 ασθενείς που έλαβαν daratumumab (n=832 υποδορίως, n=2.717 ενδοφλεβίως) στη συνιστώμενη δόση, το 38% ήταν από 65 έως κάτω των 75 ετών, και 16% ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικά διαφορές στην αποτελεσματικότητα βάσει της ηλικίας. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερη στους μεγαλύτερους σε ηλικία συγκριτικά με τους νεότερους ασθενείς. Μεταξύ των ασθενών με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα (n=1.976), οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν συχνότερα στους ηλικιωμένους (ηλικίας ≥ 65 ετών) ήταν πνευμονία και σηψαιμία. Μεταξύ των ασθενών με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι ήταν ακατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (n=777), η πιο συχνή σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που παρουσιάστηκε πιο συχνά στους ηλικιωμένους (ηλικίας ≥ 75 ετών) ήταν πνευμονία. Μεταξύ των ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα AL αμυλοείδωση (n=193), η πιο συχνή σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που παρουσιάστηκε πιο συχνά στους ηλικιωμένους (ηλικίας ≥ 65 ετών) ήταν πνευμονία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα και σημεία

Δεν υπάρχει εμπειρία με υπερδοσολογία σε κλινικές μελέτες.

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με daratumumab. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και θα πρέπει να ξεκινήσει αμέσως κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα και συζεύγματα αντισώματος-φαρμάκου, αναστολείς CD38 (Συστάδες Διαφοροποίησης 38), κωδικός ATC: L01FC01.

Το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση περιέχει ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20). Η rHuPH20 δρα τοπικά και παροδικά για την αποδόμηση της υαλουρονάνης [(HA), μιας γλυκοαμινογλυκάνης που απαντάται φυσικά σε όλον τον οργανισμό] στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία του υποδόριου χώρου διασπώντας τον δεσμό μεταξύ των δύο σακχάρων (N-ακετυλγλυκοζαμίνη και γλυκουρονικό οξύ) που αποτελούν την HA. Η ημίσεια ζωή της rHuPH20 στο δέρμα είναι μικρότερη από 30 λεπτά. Τα επίπεδα της υαλουρονάνης στον υποδόριο ιστό επιστρέφουν στις φυσιολογικές τιμές εντός 24 έως 48 ωρών λόγω της ταχείας βιοσύνθεσης της υαλουρονάνης.

Μηχανισμός δράσης

Το daratumumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) IgG1κ που συνδέεται με την πρωτεΐνη CD38, η οποία εκφράζεται στην επιφάνεια των κυττάρων σε μια πληθώρα αιματολογικών κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένων των κλωνικών πλασματοκυττάρων στο πολλαπλούν μυέλωμα και την AL αμυλοείδωση, καθώς και σε άλλους κυτταρικούς τύπους και ιστούς. Η πρωτεΐνη CD38 έχει πολλαπλές λειτουργίες, όπως διαμεσολαβούμενη από υποδοχείς προσκόλληση, μεταγωγή σημάτων και ενζυμική δράση.

Το daratumumab έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει ισχυρά την *in vivo* ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων που εκφράζουν την CD38. Με βάση μελέτες *in vitro*, το daratumumab μπορεί να χρησιμοποιεί πολλαπλές εκτελεστικές λειτουργίες, με αποτέλεσμα τη διαμεσολαβούμενη από ανοσοποιητικό θανάτωση των καρκινικών κυττάρων. Οι μελέτες αυτές υποδηλώνουν ότι το daratumumab μπορεί να επάγει λύση των κυττάρων του όγκου μέσω εξαρτώμενης από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητας, εξαρτώμενης από αντισώματα κυτταρικής κυτταροτοξικότητας και εξαρτώμενης από αντισώματα κυτταρικής φαγοκυττάρωσης σε κακοήθειες που εκφράζουν την CD38. Ένα υποσύνολο προερχόμενων από το μυελό κατασταλακτικών κυττάρων (CD38+MDSC), ρυθμιστικών T-λεμφοκυττάρων (CD38+T_{regs}) και B-κυττάρων (CD38+B_{regs}) μειώνονται από προκαλούμενη από το daratumumab κυτταρική λύση. Τα T-λεμφοκύτταρα (CD3+, CD4+, και CD8+) είναι επίσης γνωστό ότι εκφράζουν τον CD38, ανάλογα με το στάδιο ανάπτυξης και το επίπεδο ενεργοποίησής τους. Σημαντική αύξηση του απόλυτου αριθμού των CD4+ και CD8+ T-λεμφοκυττάρων και των ποσοστών των λεμφοκυττάρων παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με daratumumab στο αίμα και στο μυελό των οστών. Επιπλέον, ο προσδιορισμός αλληλουχίας DNA του υποδοχέα των T-λεμφοκυττάρων επαλήθευσε ότι η κλωνικότητα των T-λεμφοκυττάρων αυξήθηκε με τη θεραπεία με daratumumab, υποδεικνύοντας ανοσο-ρυθμιστικές επιδράσεις που μπορεί να συμβάλλουν στην κλινική ανταπόκριση.

Το daratumumab επήγαγε απόπτωση *in vitro* μετά από διαμεσολαβούμενη από Fc διασύνδεση. Επιπλέον, το daratumumab ρύθμιζε την ενζυμική δράση της CD38 αναστέλλοντας τη δράση του ενζύμου κυκλάση και διεγείροντας την δράση της υδρολάσης. Η σημασία αυτών των *in vitro* επιδράσεων σε κλινικό περιβάλλον και οι επιπτώσεις στην αύξηση του όγκου δεν είναι καλά κατανοητές.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αριθμός φυσικών φονικών κυττάρων (NK) και T-λεμφοκυττάρων

Τα NK-κύτταρα είναι γνωστό ότι εκφράζουν υψηλά επίπεδα της CD38 και είναι επιρρεπή σε διαμεσολαβούμενη από το daratumumab κυτταρική λύση. Με τη θεραπεία με daratumumab παρατηρήθηκαν μειωμένοι απόλυτοι αριθμοί και ποσοστά των συνολικών NK-κυττάρων (CD16+CD56+) και των ενεργοποιημένων (CD16+CD56^{dim}) NK-κυττάρων στο περιφερικό ολικό αίμα και στο μυελό των οστών. Ωστόσο, τα αρχικά επίπεδα των NK-κυττάρων δεν παρουσίασαν συσχέτιση με την κλινική ανταπόκριση.

Ανοσογονικότητα

Σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα και AL αμυλοείδωση που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο daratumumab σε κλινικές μελέτες μονοθεραπείας και συνδυασμού, λιγότερο από 1% των ασθενών ανέπτυξε εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία αντισώματα κατά του daratumumab.

Σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα και AL αμυλοείδωση, η επίπτωση εμφανιζόμενων κατά τη θεραπεία μη εξουδετερωτικών αντισωμάτων κατά της rHuPH20 ήταν 7,3% (55/750) σε ασθενείς που έλαβαν είτε μονοθεραπεία με υποδόριο σκεύασμα DARZALEX είτε συνδυασμό με υποδόριο σκεύασμα DARZALEX. Τα αντισώματα κατά της rHuPH20 δεν φάνηκε να επηρεάζουν την έκθεση στο daratumumab. Η κλινική σημασία της ανάπτυξης αντισωμάτων κατά του daratumumab ή της rHuPH20 μετά από θεραπεία με το υποδόριο σκεύασμα DARZALEX δεν είναι γνωστή.

Κλινική εμπειρία του διαλύματος DARZALEX για υποδόρια ένεση (υποδόριο σκεύασμα)

Μονοθεραπεία – υποτροπιάζον/ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα

Στη μελέτη MMY3012, μια ανοικτή, τυχαιοποιημένη, φάσης III μελέτη μη κατωτερότητας, συγκρίθηκαν η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της θεραπείας με DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση (1.800 mg) έναντι του ενδοφλεβίως χορηγούμενου (16 mg/kg) daratumumab σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον 3 προηγούμενες γραμμές θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων ενός αναστολέα πρωτεασώματος (PI) και ενός ανοσορρυθμιστικού παράγοντα (IMiD) ή οι οποίοι ήταν διπλά ανθεκτικοί σε έναν PI και έναν IMiD. Η θεραπεία συνεχίστηκε έως την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή εξέλιξης της νόσου.

Συνολικά, τυχαιοποιήθηκαν 522 ασθενείς: 263 στο σκέλος του υποδόριου σκευάσματος DARZALEX και 259 στο σκέλος του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου στην έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 67 έτη (εύρος: 33-92 έτη), το 55% ήταν άντρες και το 78% ήταν Καυκάσιοι. Το διάμεσο σωματικό βάρος των ασθενών ήταν 73 kg (εύρος: 29-138 kg). Οι ασθενείς είχαν λάβει κατά μέσο όρο 4 προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Συνολικά, το 51% των ασθενών είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT), 100% των ασθενών είχαν λάβει στο παρελθόν PI και IMiD και οι περισσότεροι ασθενείς ήταν ανθεκτικοί σε προηγούμενη συστηματική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των PI και IMiD (49%).

Η μελέτη πέτυχε τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία του συνολικού ποσοστού ανταπόκρισης (ORR) σύμφωνα με τα κριτήρια ανταπόκρισης IMWG (πίνακας 7) και της μέγιστης C_{trough} προ της δόσης την ημέρα 1 του κύκλου 3 (βλέπε παράγραφο 5.2).

Πίνακας 7: Κόρια αποτελέσματα από τη μελέτη MMY3012

	Υποδόριο daratumumab (N=263)	Ενδοφλέβιο daratumumab (N=259)
Κόριο καταληκτικό σημείο		
Συνολική ανταπόκριση (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) ^a	108 (41,1%)	96 (37,1%)
95% CI (%)	(35,1%, 47,3%)	(31,2%, 43,3%)
Αναλογία ποσοστών ανταπόκρισης (95% CI) ^b		1,11 (0,89, 1,37)
CR ή καλύτερη, n (%)	5 (1,9%)	7 (2,7%)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)	45 (17,1%)	37 (14,3%)
Μερική ανταπόκριση (PR)	58 (22,1%)	52 (20,1%)
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία		
Ποσοστό σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων, n (%) ^c	33 (12,7%)	89 (34,5%)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, μήνες		
Διάμεση τιμή (95% CI)	5,59 (4,67, 7,56)	6,08 (4,67, 8,31)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)		0,99 (0,78, 1,26)

^a Βάσει του πληθυσμού με πρόθεση θεραπείας.

^b Τιμή p < 0,0001 από έλεγχο Farrington-Manning για την υπόθεση μη κατωτερότητας.

^c Βάσει του πληθυσμού ασφάλειας. Τιμή p < 0,0001 από έλεγχο Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Squared.

Μετά από διάμεση παρακολούθηση 29,3 μηνών, η διάμεση OS ήταν 28,2 μήνες (95% CI: 22,8, NE) στο σκέλος του υποδόριου σκευάσματος DARZALEX και 25,6 μήνες (95% CI: 22,1, NE) στο σκέλος του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab.

Τα αποτελέσματα για την ασφάλεια και την ανοχή, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με χαμηλότερο σωματικό βάρος, ήταν σε συμφωνία με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του υποδόριου σκευάσματος DARZALEX και του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab.

Τα αποτελέσματα από το τροποποιημένο CTSQ, ένα ερωτηματολόγιο εκβάσεων που συμπληρώνεται από τον ασθενή και αξιολογεί την ικανοποίηση του ασθενούς, έδειξαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν το υποδόριο σκεύασμα DARZALEX ανέφεραν μεγαλύτερη ικανοποίηση με τη θεραπεία τους σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab. Ωστόσο, οι ανοικτές μελέτες υπόκεινται σε συστηματικά σφάλματα.

Θεραπίες συνδυασμού στο πολλαπλούν μυέλωμα

Η MMY2040 ήταν μία ανοικτή μελέτη αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του υποδόριου σκευάσματος DARZALEX 1.800 mg:

- σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (D-VMP) σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα (ΠΜ) που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση. Η βορτεζομίμη χορηγήθηκε με υποδόρια ένεση σε δόση 1,3 mg/m² επιφάνειας σώματος δύο φορές την εβδομάδα τις εβδομάδες 1, 2, 4 και 5 για τον πρώτο κύκλο 6 εβδομάδων (κύκλος 1, 8 δόσεις), ακολουθούμενη από χορηγήσεις μία φορά την εβδομάδα τις εβδομάδες 1, 2, 4 και 5 για οκτώ επιπλέον κύκλους των 6 εβδομάδων (κύκλοι 2-9, 4 δόσεις ανά κύκλο). Η μελφαλάνη στη δόση των 9 mg/m² και η πρεδνιζόνη στη δόση των 60 mg/m² χορηγήθηκαν από στόματος τις ημέρες 1 έως 4 των εννέα κύκλων διάρκειας 6 εβδομάδων (κύκλοι 1-9). Το υποδόριο σκεύασμα DARZALEX συνεχίστηκε έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.
- σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (D-Rd) σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό ΠΜ. Η λεναλιδομίδη (25 mg άπαξ ημερησίως από στόματος τις ημέρες 1-21 σε επαναλαμβανόμενους κύκλους των 28 ημερών [4 εβδομάδων]) χορηγήθηκε με χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης 40 mg/εβδομάδα (ή μειωμένη δόση 20 mg/εβδομάδα για ασθενείς ηλικίας > 75 ετών ή ΔΜΣ < 18,5). Το υποδόριο σκεύασμα DARZALEX συνεχίστηκε έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.
- σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (D-VRd) σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν ΠΜ που είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση. Η βορτεζομίμη χορηγήθηκε με υποδόρια ένεση σε δόση 1,3 mg/m² επιφάνειας σώματος δύο φορές την εβδομάδα τις εβδομάδες 1 και 2. Η λεναλιδομίδη χορηγήθηκε από στόματος στη δόση των 25 mg άπαξ ημερησίως τις ημέρες 1-14. Η χαμηλής δόσης δεξαμεθαζόνη χορηγήθηκε στη δόση των 40 mg/εβδομάδα σε κύκλους των 3 εβδομάδων. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας ήταν 4 κύκλοι.

Συνολικά, εντάχθηκαν 199 ασθενείς (D-VMP: 67, D-Rd: 65, D-VRd: 67). Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα προσδιορίστηκαν με ηλεκτρονικό αλγόριθμο χρησιμοποιώντας τα κριτήρια της IMWG. Η μελέτη πέτυχε το κύριο καταληκτικό σημείο του ORR για τα D-VMP και D-Rd και το κύριο καταληκτικό σημείο της VGPR ή καλύτερης για το D-VRd (βλέπε πίνακα 8).

Πίνακας 8: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη MMY2040

	D-VMP (n=67)	D-Rd (n=65)	D-VRd (n=67)
Συνολική ανταπόκριση (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) ^a	60 (89,6%)	61 (93,8%)	65 (97,0%)
90% CI (%)	(81,3%, 95,0%)	(86,5%, 97,9%)	(90,9%, 99,5%)
Αυστηρά πλήρης ανταπόκριση (sCR)	13 (19,4%)	12 (18,5%)	6 (9,0%)
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	19 (28,4%)	13 (20,0%)	5 (7,5%)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)	20 (29,9%)	26 (40,0%)	37 (55,2%)
Μερική ανταπόκριση (PR)	8 (11,9%)	10 (15,4%)	17 (25,4%)
VGPR ή καλύτερη (sCR + CR + VGPR)	52 (77,6%)	51 (78,5%)	48 (71,6%)
90% CI (%)	(67,6%, 85,7%)	(68,4%, 86,5%)	(61,2%, 80,6%)

D-VMP=Daratumumab-βορτεζομίμη-μεφαλάνη-πρεδνιζόνη, D-Rd= Daratumumab-λεναλιδομίδη, δεξαμεθαζόνη, D-VRd=Daratumumab-βορτεζομίμη-λεναλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, Daratumumab=υποδόριο σκεύασμα DARZALEX, CI=διάστημα εμπιστοσύνης.

^a Βάσει των ασθενών που έλαβαν θεραπεία.

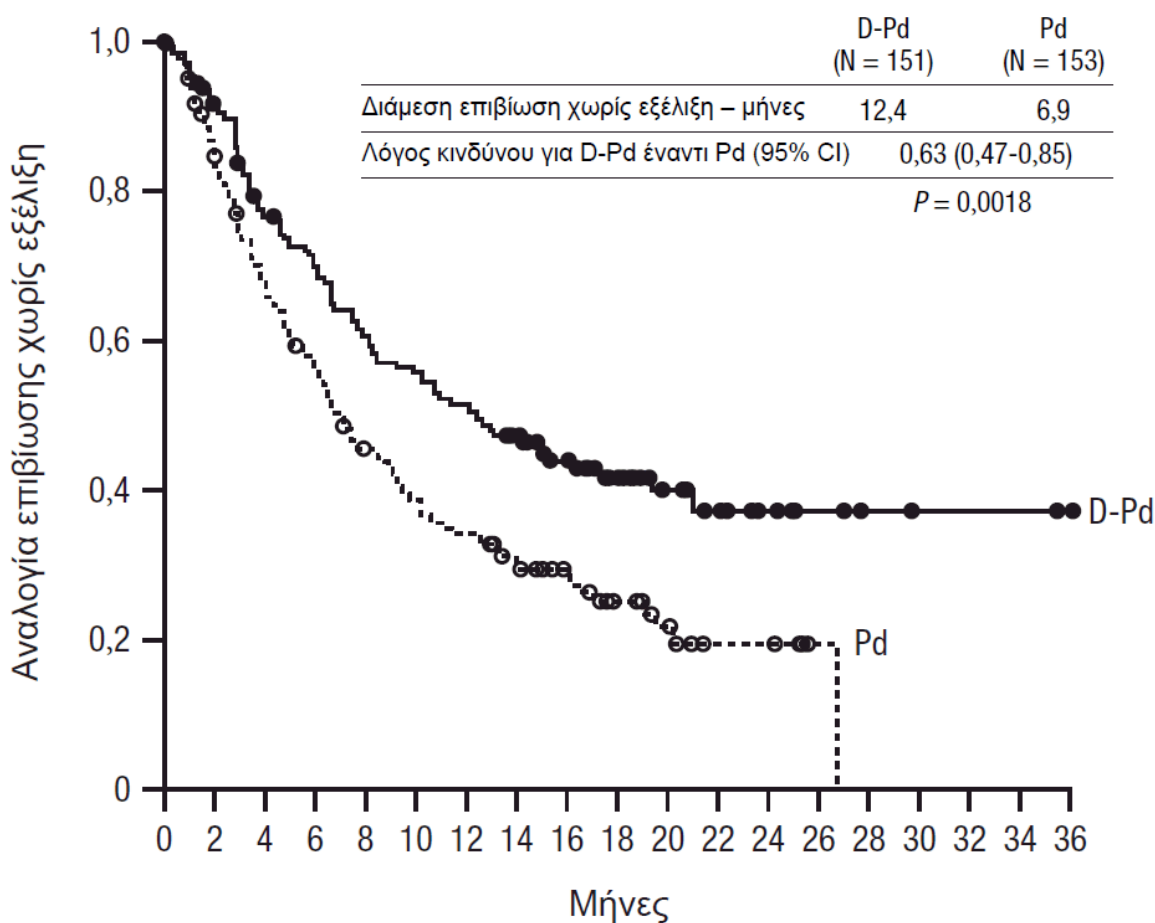
Θεραπεία συνδυασμού με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (Pd)

Η μελέτη MMY3013 ήταν μια ανοικτή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, μελέτη φάσης III στην οποία συγκρίθηκε η θεραπεία με υποδόριο σκεύασμα DARZALEX (1.800 mg) σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης (D-Pd) με τη θεραπεία με πομαλιδομίδη και χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης (Pd) σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη γραμμική θεραπεία με λεναλιδομίδη και έναν αναστολέα πρωτεασώματος (PI). Η πομαλιδομίδη (4 mg από στόματος μία φορά την ημέρα τις ημέρες 1-21 επαναλαμβανόμενων κύκλων θεραπείας διάρκειας 28 ημερών [4 εβδομάδων]) χορηγήθηκε μαζί με χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης 40 mg/εβδομάδα από στόματος ή ενδοφλεβίως (ή μειωμένη δόση 20 mg/εβδομάδα για ασθενείς ηλικίας > 75 ετών). Τις ημέρες χορήγησης του υποδόριου σκευάσματος DARZALEX, 20 mg από τη δόση της δεξαμεθαζόνης χορηγούνταν ως φαρμακευτικό προϊόν πριν από τη χορήγηση και τα υπόλοιπα χορηγούνταν την επόμενη ημέρα της χορήγησης. Για τους ασθενείς που λάμβαναν μειωμένη δόση δεξαμεθαζόνης, ολόκληρη η δόση των 20 mg χορηγούνταν ως φαρμακευτικό προϊόν πριν από τη χορήγηση του υποδόριου σκευάσματος DARZALEX. Οι προσαρμογές των δόσεων για την πομαλιδομίδη και τη δεξαμεθαζόνη πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις πληροφορίες συνταγογράφησης του παρασκευαστή. Η θεραπεία συνεχίστηκε και στα δύο σκέλη έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 304 ασθενείς: 151 στο σκέλος D-Pd και 153 στο σκέλος Pd. Οι ασθενείς με τεκμηριωμένες αποδείξεις εξέλιξης της νόσου με το τελευταίο σχήμα ή μετά από αυτό συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Οι ασθενείς που είχαν εξάνθημα \geq βαθμού 3 κατά την προηγούμενη θεραπεία αποκλείστηκαν, σύμφωνα με την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της πομαλιδομιδής. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 67 έτη (εύρος 35 έως 90 έτη), το 18% ήταν \geq 75 ετών, το 53% ήταν άνδρες και το 89% ήταν Καυκάσιοι. Ο διάμεσος αριθμός των προηγούμενων γραμμών θεραπείας που είχαν λάβει οι ασθενείς ήταν 2. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με έναν αναστολέα πρωτεασώματος (PI) και λεναλιδομίδη και το 56% των ασθενών είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων (ASCT). Ενενήντα έξι τοις εκατό (96%) των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με βορτεζομίμη. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη (80%), σε έναν PI (48%) ή σε έναν ανοσορρυθμιστικό παράγοντα και σε έναν PI (42%). Το έντεκα τοις εκατό των ασθενών είχαν λάβει 1 προηγούμενη γραμμική θεραπεία. Όλοι ήταν ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη και το 32,4% ήταν ανθεκτικοί τόσο στη λεναλιδομίδη όσο και σε έναν PI. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με βάση την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Πολλαπλούν Μυέλωμα (IMWG).

Με διάμεση παρακολούθηση 16,9 μηνών, η πρωταρχική ανάλυση της PFS στη μελέτη MMY3013 έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στο σκέλος D-Pd σε σύγκριση με το σκέλος Pd. Η διάμεση PFS ήταν 12,4 μήνες στο σκέλος D-Pd και 6,9 στο σκέλος Pd (HR [95% CI]: 0,63 [0,47, 0,85], p-τιμή = 0,0018), που αντιπροσωπεύει μια μείωση κατά 37% του κινδύνου εμφάνισης εξέλιξης της νόσου ή θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με D-Pd έναντι Pd.

Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS στη μελέτη MMY3013



Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

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

Πραγματοποιήθηκε μια επιπλέον προγραμματισμένη ανάλυση παρακολούθησης του OS μετά από διάμεση παρακολούθηση 39,6 μηνών. Σε ωριμότητα OS 57%, η διάμεση OS ήταν 34,4 μήνες στο σκέλος D-Pd και 23,7 μήνες στο σκέλος Pd (HR [95% CI]: 0,82 [0,61, 1,11]).

Επιπλέον αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη MMY3013 παρουσιάζονται στον πίνακα 9 παρακάτω.

Πίνακας 9: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη MMY3013^a

	D-Pd (n=151)	Pd (n=153)
Συνολική ανταπόκριση (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)^a	104 (68,9%)	71 (46,4%)
Τιμή p ^b	< 0,0001	
Απόλυτη πλήρης ανταπόκριση (sCR)	14 (9,3%)	2 (1,3%)
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	23 (15,2%)	4 (2,6%)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)	40 (26,5%)	24 (15,7%)
Μερική ανταπόκριση (PR)	27 (17,9%)	41 (26,8%)
Ποσοστό MRD αρνητικότητας^c n(%)	13 (8,7%)	3 (2,0%)
95% CI (%)	(4,7%, 14,3%)	(0,4%, 5,6%)
Τιμή p ^d	0,0102	

D-Pd=daratumumab-πομαλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, Pd=πομαλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, MRD=ελάχιστη υπολειμματική νόσος, CI=διάστημα εμπιστοσύνης.

^a Βάσει πληθυσμού πρόθεσης θεραπείας.

^b Τιμή p από έλεγχο Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared με προσαρμογή ως προς παράγοντες διαστρωμάτωσης.

^c Ποσοστό MRD αρνητικότητας βάσει πληθυσμού πρόθεσης θεραπείας και όριο 10^{-5} .

^d Τιμή p από το Fisher's exact test.

Στους ανταποκριθέντες, ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 1 μήνας (εύρος: 0,9 έως 9,1 μήνες) στην ομάδα D-Pd και 1,9 μήνες (εύρος: 0,9 έως 17,3 μήνες) στην ομάδα Pd. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης δεν επετεύχθη στην ομάδα D-Pd (εύρος: 1 έως 34,9+ μήνες) και ήταν 15,9 μήνες (εύρος: 1+ έως 24,8 μήνες) στην ομάδα Pd.

Θεραπεία συνδυασμού με βορτεζομίμη, κυκλοφωσφαμίδη και δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση

Στη μελέτη AMY3001, μια ανοικτή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, μελέτη φάσης III, συγκρίθηκε η θεραπεία με υποδόριο σκεύασμα DARZALEX (1.800 mg) σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, κυκλοφωσφαμίδη και δεξαμεθαζόνη (D-Vcd) με τη θεραπεία μόνο με βορτεζομίμη, κυκλοφωσφαμίδη και δεξαμεθαζόνη (Vcd) σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα συστηματική AL αμυλοείδωση. Η τυχαιοποίηση διαστρωμάτωθηκε με βάση το Σύστημα Καρδιακής Σταδιοποίησης για την AL αμυλοείδωση, τις χώρες που κατά κανόνα προσφέρουν αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων (ASCT) για τους ασθενείς με AL αμυλοείδωση, καθώς και τη νεφρική λειτουργία.

Όλοι οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη AMY3001 είχαν νεοδιαγνωσθείσα AL αμυλοείδωση με τουλάχιστον ένα προσβεβλημένο όργανο, μετρήσιμη αιματολογική νόσο, καρδιακό στάδιο I-IIIa (με βάση την Ευρωπαϊκή Τροποποίηση του καρδιακού σταδίου Mayo 2004) και κατηγορία I-IIIa κατά NYHA. Οι ασθενείς με κατηγορία IIIB και IV κατά NYHA αποκλείστηκαν.

Η βορτεζομίμη (υποδορίως χορηγούμενη, σε δόση 1,3 mg/m² επιφάνειας σώματος), η κυκλοφωσφαμίδη (από στόματος ή ενδοφλεβίως χορηγούμενη, σε δόση 300 mg/m² επιφάνειας σώματος, μέγιστη δόση 500 mg), και η δεξαμεθαζόνη (από στόματος ή ενδοφλεβίως χορηγούμενη, σε δόση 40 mg ή σε μειωμένη δόση 20 mg για ασθενείς ηλικίας > 70 ετών ή με δείκτη μάζας σώματος [BMI] < 18,5 ή εκείνους που έχουν υπογκαιμία, ανεπαρκώς ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη ή προηγούμενη δυσανεξία σε θεραπεία με στεροειδή) χορηγήθηκαν εβδομαδιαία τις ημέρες 1, 8, 15 και 22 επαναλαμβανόμενων κύκλων θεραπείας διάρκειας 28 ημερών [4 εβδομάδων]. Τις ημέρες χορήγησης του DARZALEX, 20 mg από τη δόση της δεξαμεθαζόνης χορηγούνταν ως φαρμακευτικό προϊόν πριν από τη χορήγηση και τα υπόλοιπα χορηγούνταν την επόμενη ημέρα της χορήγησης του DARZALEX. Η βορτεζομίμη, η κυκλοφωσφαμίδη και η δεξαμεθαζόνη χορηγούνταν για έξι κύκλους 28 ημερών [4 εβδομάδων] και στα δύο σκέλη θεραπείας, ενώ η θεραπεία με DARZALEX συνεχίστηκε έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου, την έναρξη επακόλουθης θεραπείας ή για ένα μέγιστο αριθμό 24 κύκλων (~2 έτη) από την πρώτη δόση της θεραπείας της μελέτης. Προσαρμογές των δόσεων για τη βορτεζομίμη, την κυκλοφωσφαμίδη και τη δεξαμεθαζόνη πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις πληροφορίες συνταγογράφησης του παρασκευαστή.

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 388 ασθενείς: 195 στο σκέλος D-Vcd και 193 στο σκέλος Vcd. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η πλειοψηφία (79%) των ασθενών είχε νόσο ελεύθερων λ-ελαφρών αλύσεων. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 64 έτη (εύρος: 34 έως 87), το 47% ήταν ≥ 65 ετών, το 58% ήταν άνδρες, το 76% Καυκάσιοι, το 17% Ασιάτες και το 3% Αφροαμερικανοί, το 23% είχε AL αμυλοείδωση Κλινικού Καρδιακού σταδίου I, το 40% είχε στάδιο II, το 35% είχε στάδιο IIIa και το 2% είχε στάδιο IIIB. Όλοι οι ασθενείς είχαν ένα ή περισσότερα προσβεβλημένα όργανα και ο διάμεσος αριθμός εμπλεκόμενων οργάνων ήταν 2 (εύρος: 1-6) και το 66% των ασθενών είχε εμπλοκή 2 ή περισσότερων οργάνων. Η εμπλοκή ζωτικών οργάνων ήταν: 71% καρδιακή, 59% νεφρική και 8% ηπατική. Οι ασθενείς με αισθητική περιφερική νευροπάθεια βαθμού 2 ή επώδυνη περιφερική νευροπάθεια βαθμού 1 αποκλείστηκαν. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό αιματολογικής πλήρους ανταπόκρισης (HemCR) όπως προσδιορίζεται με την αξιολόγηση Ανεξάρτητης Επιτροπής Αξιολόγησης με βάση Διεθνή Κριτήρια Ομοφωνίας. Η μελέτη AMY3001

κατέδειξε βελτίωση της HemCR στο σκέλος D-VCd σε σύγκριση με το σκέλος VCd. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον πίνακα 10.

Πίνακας 10: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη AMY3001^a

	D-VCd (n=195)	VCd (n=193)	Τιμή p
Αιματολογική πλήρης ανταπόκριση (HemCR), n (%)	104 (53,3%)	35 (18,1%)	< 0,0001 ^b
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR), n (%)	49 (25,1%)	60 (31,1%)	
Μερική ανταπόκριση (PR), n (%)	26 (13,3%)	53 (27,5%)	
Αιματολογική VGPR ή καλύτερη (HemCR + VGPR), n (%)	153 (78,5%)	95 (49,2%)	< 0,0001 ^b
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου με επιδείνωση σε μείζον όργανο (MOD-PFS), Λόγος κινδύνου με 95% CI ^c	0,58 (0,36, 0,93)		0,0211 ^d

D-VCd=daratumumab-βορτεζομίμη-κυκλοφωσφαμίδη-δεξαμεθαζόνη, VCd=βορτεζομίμη-κυκλοφωσφαμίδη-δεξαμεθαζόνη.

^a Βάσει πληθυσμού πρόθεσης θεραπείας.

^b Τιμή p από έλεγχο Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared.

^c Η MOD-PFS ορίζεται ως αιματολογική εξέλιξη, επιδείνωση σε μείζον όργανο (στην καρδιά ή στους νεφρούς) ή θάνατος.

^d Ονομαστική τιμή p από log-rank test με αντίστροφη στάθμιση της πιθανότητας αποκοπής.

Στους ανταποκριθέντες, ο διάμεσος χρόνος έως την HemCR ήταν 60 ημέρες (εύρος: 8 έως 299 ημέρες) στην ομάδα D-VCd και 85 ημέρες (εύρος: 14 έως 340 ημέρες) στην ομάδα VCd. Ο διάμεσος χρόνος έως την VGPR ή καλύτερη ήταν 17 ημέρες (εύρος: 5 έως 336 ημέρες) στην ομάδα D-VCd και 25 ημέρες (εύρος: 8 έως 171 ημέρες) στην ομάδα VCd. Η διάμεση διάρκεια της HemCR δεν επιτεύχθηκε σε κανένα από τα δύο σκέλη.

Η διάμεση παρακολούθηση για τη μελέτη είναι 11,4 μήνες. Η διάμεση χωρίς εξέλιξη της νόσου με επιδείνωση σε μείζον όργανο (MOD-PFS) δεν επιτεύχθηκε για τους ασθενείς σε κανένα από τα δύο σκέλη.

Τα δεδομένα συνολικής επιβίωσης (OS) δεν ήταν ώριμα. Συνολικά παρατηρήθηκαν 56 θάνατοι [n=27 (13,8%) στην ομάδα D-VCd έναντι n=29 (15%) στην ομάδα VCd].

Κλινική εμπειρία με το daratumumab πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (ενδοφλέβιο σκεύασμα)

Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα

Θεραπεία συνδυασμού με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

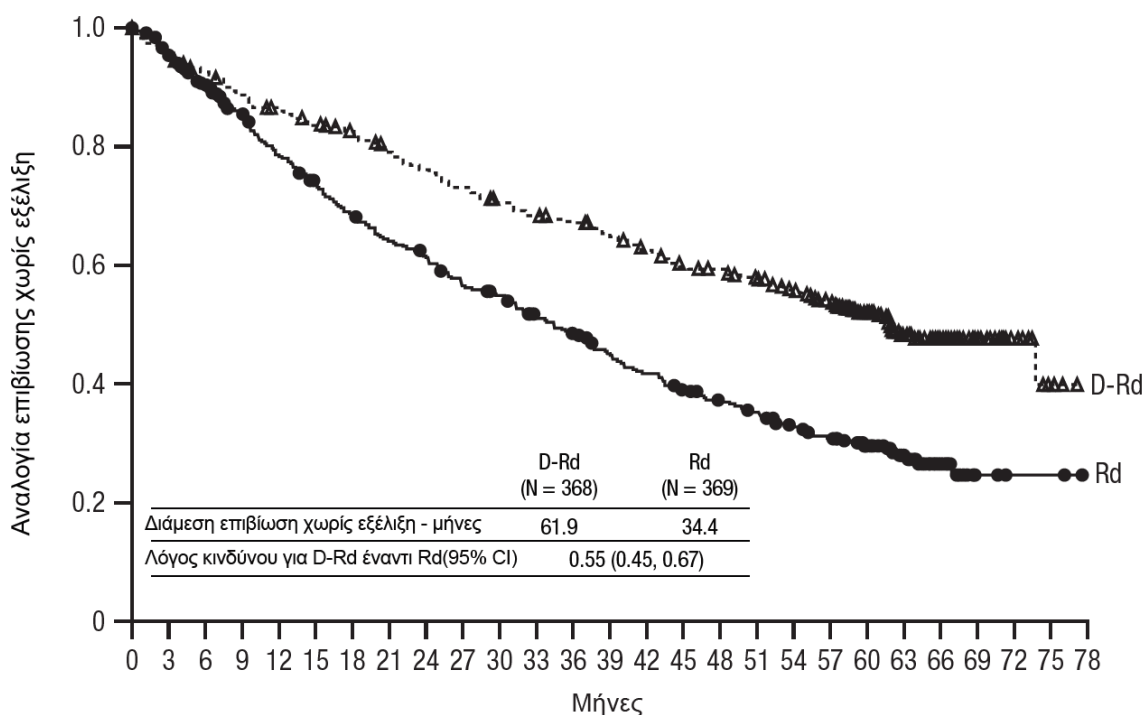
Στη μελέτη MMY3008, μία ανοικτή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, φάσης III μελέτη, συγκρίθηκε η θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab 16 mg/kg σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης (DRd) με τη θεραπεία με λεναλιδομίδη και χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης (Rd) σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα. Η λεναλιδομίδη (25 mg άπαξ ημερησίως από στόματος τις ημέρες 1-21 επαναλαμβανόμενων κύκλων θεραπείας διάρκειας 28 ημερών [4 εβδομάδων]) χορηγήθηκε μαζί με χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης 40 mg/εβδομάδα από στόματος ή ενδοφλεβίως (ή μειωμένη δόση 20 mg/εβδομάδα για ασθενείς άνω των 75 ετών ή με δείκτη μάζας σώματος [BMI] < 18,5). Τις ημέρες έγχυσης του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab, η δεξαμεθαζόνη χορηγήθηκε ως φαρμακευτικό προϊόν προ της έγχυσης. Έγιναν προσαρμογές της δόσης για τη λεναλιδομίδη και τη δεξαμεθαζόνη σύμφωνα με τις πληροφορίες συνταγογράφησης του παρασκευαστή. Η θεραπεία συνεχίστηκε και στα δύο σκέλη έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 737 ασθενείς: 368 στο σκέλος DRd και 369 στο σκέλος Rd. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 73 έτη (εύρος: 45-90) και το 44% των ασθενών ήταν

ηλικίας ≥ 75 ετών. Η πλειοψηφία ήταν λευκοί (92%), άνδρες (52%), το 34% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης 0 κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), το 49,5% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης 1 κατά ECOG και το 17% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης ≥ 2 κατά ECOG. Το 27% των ασθενών είχαν νόσο σταδίου I σύμφωνα με το Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (ISS), το 43% είχαν νόσο σταδίου II κατά ISS και το 29% είχαν νόσο σταδίου III κατά ISS. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με βάση την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Πολλαπλούν Μυέλωμα (IMWG) και τη συνολική επιβίωση (OS).

Με διάμεση παρακολούθηση 28 μηνών, η πρωταρχική ανάλυση της PFS στη μελέτη MMY3008 έδειξε βελτίωση στο σκέλος DRd σε σύγκριση με το σκέλος Rd. Η διάμεση PFS δεν επετεύχθη στο σκέλος DRd και ήταν 31,9 μήνες στο σκέλος Rd (λόγος κινδύνου [HR]=0,56, 95% CI: 0,43, 0,73, $p < 0,0001$), το οποίο αντιπροσωπεύει μείωση κατά 44% του κινδύνου εμφάνισης εξέλιξης της νόσου ή θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DRd. Τα αποτελέσματα μιας επικαιροποιημένης ανάλυσης της PFS μετά από διάμεση παρακολούθηση 64 μηνών συνέχισαν να δείχνουν βελτίωση στην PFS για ασθενείς στο σκέλος DRd σε σύγκριση με το σκέλος Rd. Η διάμεση PFS ήταν 61,9 μήνες στο σκέλος DRd και 34,4 μήνες στο σκέλος Rd (HR=0,55, 95% CI: 0,45, 0,67).

Εικόνα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS στη μελέτη MMY3008

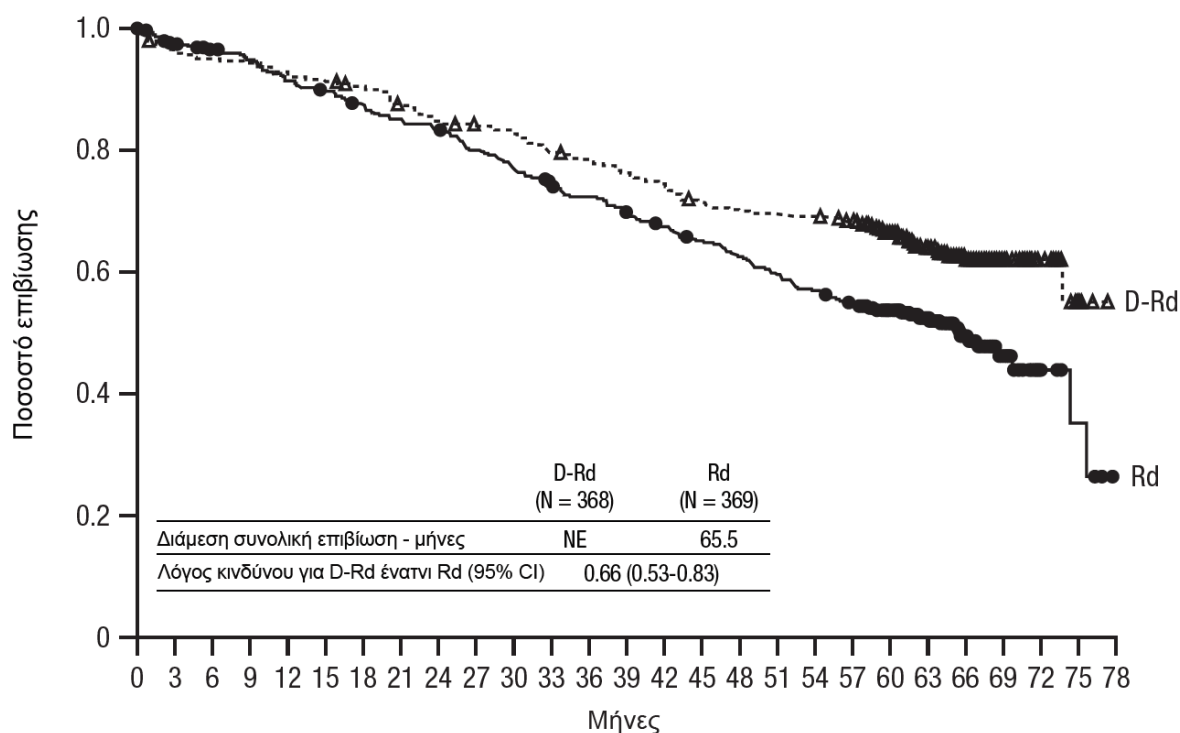


Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

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

Με διάμεση παρακολούθηση 56 μηνών, το σκέλος DRd επέδειξε πλεονέκτημα ως προς την OS έναντι του σκέλους Rd (HR=0,68, 95% CI: 0,53, 0,86; $p=0.0013$). Τα αποτελέσματα μιας επικαιροποιημένης ανάλυσης της OS μετά από μία διάμεση παρακολούθηση 64 μηνών συνέχισαν να δείχνουν βελτίωση στην OS για ασθενείς στο σκέλος DRd σε σύγκριση με το σκέλος Rd. Η διάμεση OS δεν επετεύχθη στο σκέλος DRd και ήταν 65,5 μήνες στο σκέλος Rd (HR=0,66, 95% CI: 0,53, 0,83).

Εικόνα 3: Καμπύλη Kaplan-Meier της OS στη μελέτη MMY3008



Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

Rd	369	351	343	336	324	317	308	300	294	281	270	258	251	241	232	223	214	204	195	186	157	117	65	26	8	4	0
D-Rd	368	350	346	344	338	334	328	316	305	302	297	286	280	273	266	255	249	248	246	240	200	148	103	42	16	5	0

Περισσότερα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη MMY3008 παρουσιάζονται στον πίνακα 11 παρακάτω.

Πίνακας 11: Επιπλέον δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη MMY3008^a

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Συνολική ανταπόκριση (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) ^a	342 (92,9%)	300 (81,3%)
Τιμή p ^b	< 0,0001	
Απόλυτη πλήρης ανταπόκριση (sCR)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Μερική ανταπόκριση (PR)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
CR ή καλύτερη (sCR + CR)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
Τιμή p ^b	< 0,0001	
VGPR ή καλύτερη (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
Τιμή p ^b	< 0,0001	
Ποσοστό MRD αρνητικότητας ^{a,c} n(%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
95% CI (%)	(19,9%, 28,9%)	(4,9%, 10,5%)
Λόγος πιθανοτήτων με 95% CI ^d	4,04 (2,55, 6,39)	
Τιμή p ^e	< 0,0001	

DRd=daratumumab-λεναλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, Rd=λεναλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, MRD=ελάχιστη υπολειμματική νόσος, CI=διάστημα εμπιστοσύνης.

^a Βάσει πληθυσμού πρόθεσης θεραπείας.

^b Τιμή p από το Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.

^c Βάσει ορίου 10⁻⁵.

^d Χρησιμοποιείται μία Mantel-Haenszel εκτίμηση του λόγου πιθανοτήτων για τους μη διαστρωματωμένους πίνακες. Ένας λόγος πιθανοτήτων > 1 υποδεικνύει πλεονέκτημα για το DRd.

^e Τιμή p από το Fisher's exact test.

Στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 1,05 μήνες (εύρος: 0,2 έως 12,1 μήνες) στην ομάδα DRd και 1,05 μήνες (εύρος: 0,3 έως 15,3 μήνες) στην ομάδα Rd. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης δεν επετεύχθη στην ομάδα DRd και ήταν 34,7 μήνες (95% CI: 30,8, μη εκτιμήσιμη) στην ομάδα Rd.

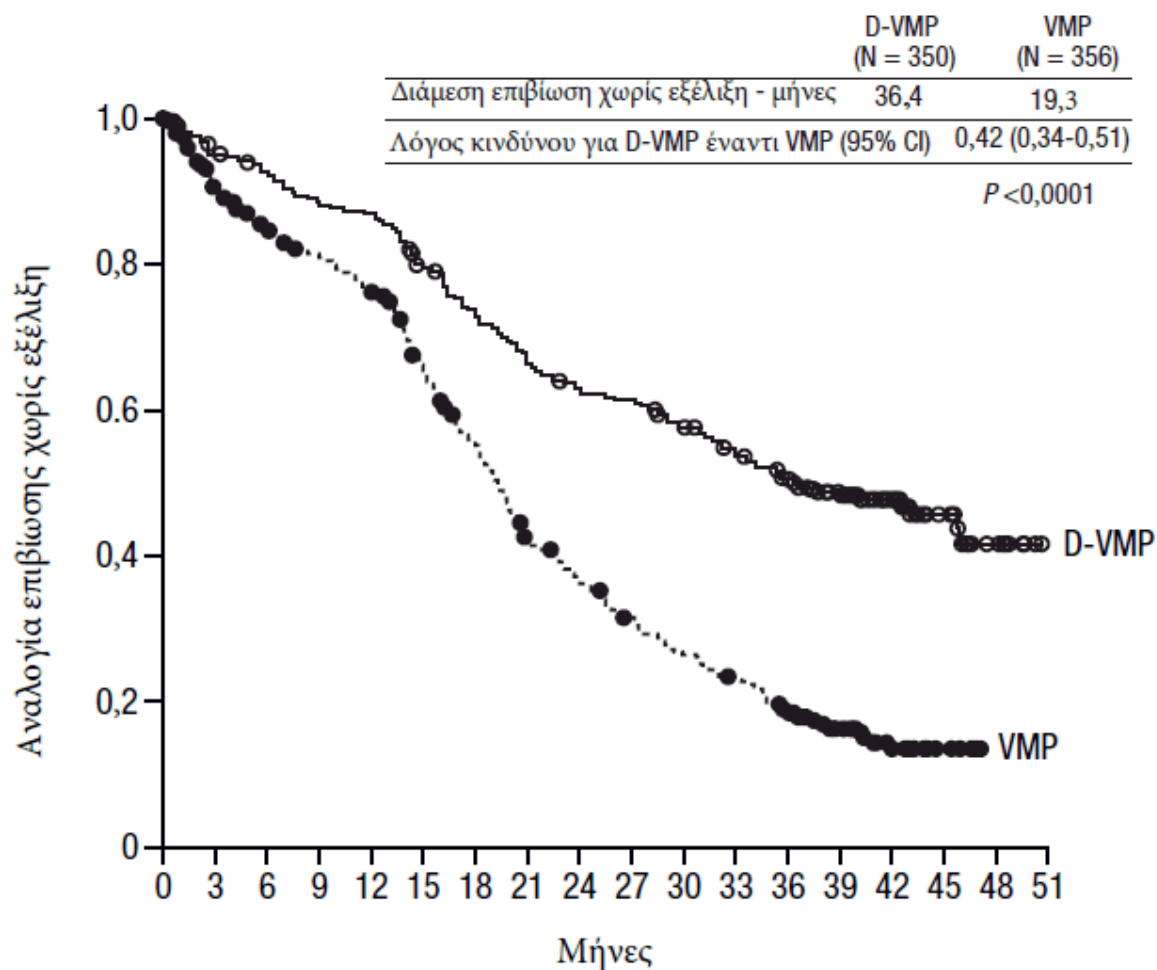
Θεραπεία συνδυασμού με βορτεζομίμη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (VMP) σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

Στην μελέτη MMY3007, μία ανοικτή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, φάσης III μελέτη, συγκρίθηκε η θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab 16 mg/kg σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (D-VMP) με τη θεραπεία με VMP σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα. Η βορτεζομίμη χορηγήθηκε με υποδόρια ένεση σε δόση 1,3 mg/m² επιφάνειας σώματος δύο φορές την εβδομάδα τις εβδομάδες 1, 2, 4 και 5 για τον πρώτο κύκλο 6 εβδομάδων (κύκλος 1, 8 δόσεις), και εν συνεχεία μία φορά την εβδομάδα τις εβδομάδες 1, 2, 4 και 5 για οκτώ επιπλέον κύκλους των 6 εβδομάδων (κύκλοι 2-9, 4 δόσεις ανά κύκλο). Μελφαλάνη σε δόση 9 mg/m² και πρεδνιζόνη σε δόση 60 mg/m² χορηγήθηκαν από στόματος τις ημέρες 1 έως 4 των εννέα κύκλων διάρκειας 6 εβδομάδων (κύκλοι 1-9). Η θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab συνεχίστηκε έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Συνολικά, τυχαιοποιήθηκαν 706 ασθενείς: 350 στο σκέλος D-VMP και 356 στο σκέλος VMP. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 71 έτη (εύρος: 40-93) και το 30% των ασθενών ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών. Η πλειοψηφία ήταν λευκοί (85%), γυναίκες (54%), το 25% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 0, το 50% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 1 και το 25% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 2. Οι ασθενείς είχαν IgG/IgA/Ελαφρών αλύσεων μυέλωμα στο 64%/22%/10% των περιπτώσεων, το 19% είχαν νόσο σταδίου ISS I, το 42% είχαν νόσο σταδίου ISS II, το 38% είχαν νόσο σταδίου ISS III και το 84% είχαν σταθερού κινδύνου κυτταρογενετικό προφίλ. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με βάση την PFS σύμφωνα με τα κριτήρια της IMWG και τη συνολική επιβίωση (OS).

Με διάμεση παρακολούθηση 16,5 μηνών, η πρωταρχική ανάλυση της PFS στη μελέτη MMY3007 έδειξε βελτίωση στο σκέλος D-VMP σε σύγκριση με το σκέλος VMP. Η διάμεση PFS δεν επετεύχθη στο σκέλος D-VMP, και στο σκέλος VMP ήταν 18,1 μήνες (HR=0,5, 95% CI: 0,38, 0,65, p < 0,0001). Τα αποτελέσματα μίας επικαιροποιημένης ανάλυσης της PFS μετά από ένα διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 40 μηνών, συνέχισαν να δείχνουν βελτίωση της PFS για τους ασθενείς στο σκέλος D-VMP σε σύγκριση με το σκέλος VMP. Η διάμεση PFS ήταν 36,4 μήνες στο σκέλος D-VMP και 19,3 μήνες στο σκέλος VMP (HR=0,42, 95% CI: 0,34, 0,51, p < 0,0001), που αντιπροσωπεύει μία μείωση κατά 58% του κινδύνου εμφάνισης εξέλιξης της νόσου ή θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με D-VMP.

Εικόνα 4: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS στη μελέτη MMY3007

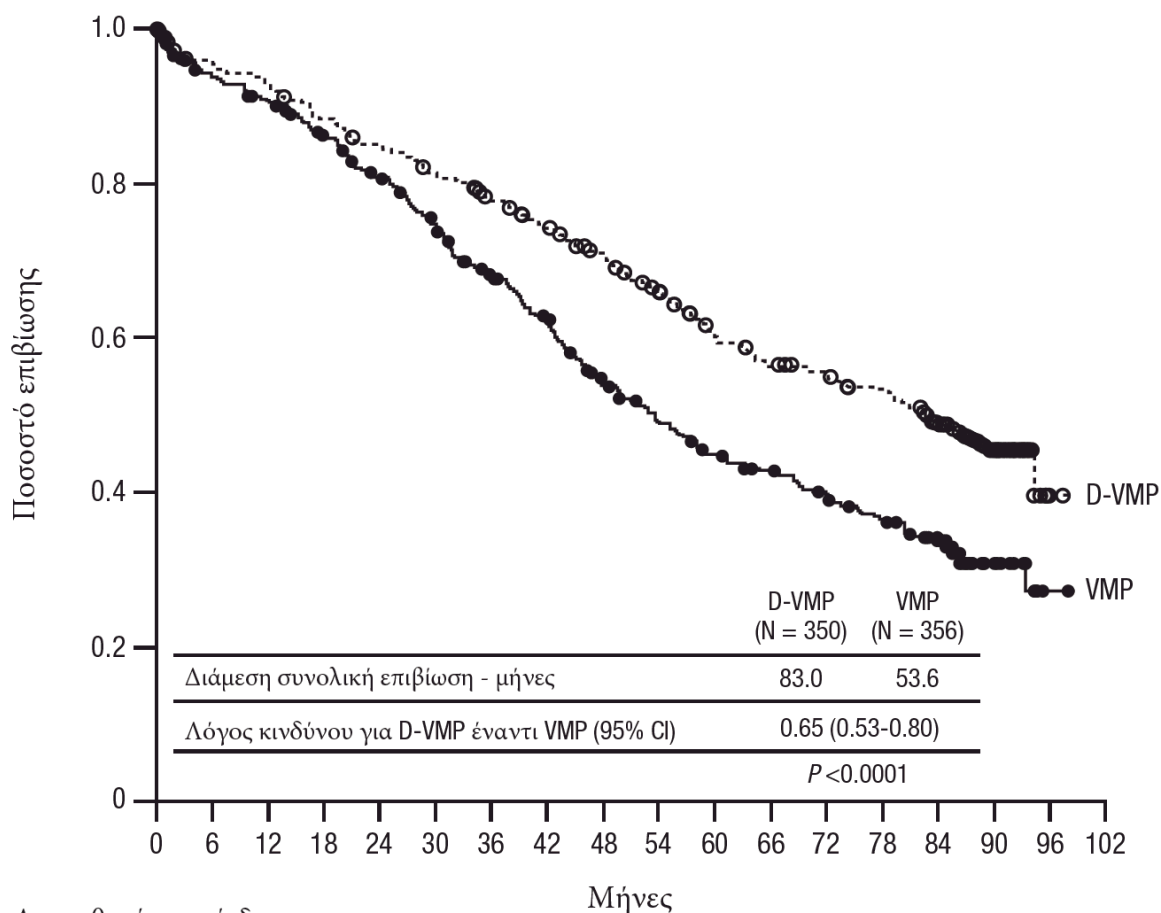


Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

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

Μετά από διάμεση παρακολούθηση 40 μηνών, το σκέλος D-VMP επέδειξε πλεονέκτημα ως προς την OS έναντι του σκέλους VMP (HR=0,60, 95% CI: 0,46, 0,80, $p=0,0003$), που αντιπροσωπεύει μία μείωση κατά 40% του κινδύνου θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στο σκέλος D-VMP. Μετά από διάμεση παρακολούθηση 87 μηνών, η διάμεση OS ήταν 83 μήνες (95% CI: 72,5, NE) στο σκέλος D-VMP και 53,6 μήνες (95% CI: 46,3, 60,9) στο σκέλος VMP.

Εικόνα 5: Καμπύλη Kaplan-Meier της OS στη μελέτη MMY3007



Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

VMP	356	323	311	291	268	242	217	197	167	148	133	124	113	102	79	27	1	0
D-VMP	350	327	318	301	288	275	258	244	227	205	183	171	164	154	128	42	1	0

Περισσότερα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη MMY3007 παρουσιάζονται στον πίνακα 12 παρακάτω.

Πίνακας 12: Επιπλέον δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη MMY3007^a

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Συνολική ανταπόκριση (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
Τιμή p ^b	< 0,0001	
Απόλυτη πλήρης ανταπόκριση (sCR) [n(%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Πλήρης ανταπόκριση (CR) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)[n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Μερική ανταπόκριση (PR) [n (%)	69 (19,7)	86 (24,2)
Ποσοστό MRD αρνητικότητας (95% CI) ^c (%)	22,3 (18,0, 27,0)	6,2 (3,9, 9,2)
Λόγος πιθανοτήτων με 95% CI ^d	4,36 (2,64, 7,21)	
Τιμή p ^e	< 0,0001	

D-VMP=daratumumab-βορτεζομίμη-μελφαλάνη-πρεδνιζόνη, VMP=βορτεζομίμη-μελφαλάνη-πρεδνιζόνη, MRD=ελάχιστη υπολειμματική νόσος, CI=διάστημα εμπιστοσύνης.

^a Βάσει πληθυσμού πρόθεσης θεραπείας.

^b Τιμή p από το Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.

^c Βάσει ορίου 10⁻⁵.

^d Χρησιμοποιείται μία Mantel-Haenszel εκτίμηση του κοινού λόγου πιθανοτήτων (common odds ratio) για τους διαστρωματωμένους πίνακες. Ένας λόγος πιθανοτήτων > 1 υποδεικνύει πλεονέκτημα για το D-VMP.

^e Τιμή p από το Fisher's exact test.

Στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 0,79 μήνες (εύρος: 0,4 έως 15,5 μήνες) στην ομάδα D-VMP και 0,82 μήνες (εύρος: 0,7 έως 12,6 μήνες) στην ομάδα VMP. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης δεν επετεύχθη στην ομάδα D-VMP, και ήταν 21,3 μήνες στην ομάδα VMP (εύρος: 18,4, μη εκτιμήσιμη).

Πραγματοποιήθηκε μία ανάλυση υποομάδων σε ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 70 ετών ή σε ασθενείς ηλικίας 65-69 ετών με βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 2 ή ηλικίας κάτω των 65 ετών με σημαντική συννοσηρότητα ή βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα σε αυτή την υποομάδα ήταν σε συμφωνία με αυτά του συνολικού πληθυσμού. Σε αυτή την υποομάδα, η διάμεση PFS δεν επετεύχθη στην ομάδα D-VMP, ενώ ήταν 17,9 μήνες στην ομάδα VMP (HR=0,56, 95% CI: 0,42, 0,75, $p < 0,0001$). Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 90% στην ομάδα D-VMP και 74% στην ομάδα VMP (ποσοστό VGPR: 29% στην ομάδα D-VMP και 26% στην ομάδα VMP, CR: 22% στην ομάδα D-VMP και 18% στην ομάδα VMP, ποσοστό sCR: 20% στην ομάδα D-VMP και 7% στην ομάδα VMP). Τα αποτελέσματα για την ασφάλεια σε αυτή την υποομάδα ήταν σε συμφωνία με αυτά του συνολικού πληθυσμού. Επιπλέον, η ανάλυση της ασφάλειας στην υποομάδα των ασθενών με βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), ήταν επίσης σε συμφωνία με αυτά του συνολικού πληθυσμού.

Θεραπεία συνδυασμού με βορτεζομίμη, θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (VTd) σε ασθενείς που είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT)

Η Μελέτη MMY3006 είναι μία 2 μερών, ανοικτή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, φάσης III μελέτη. Στο μέρος 1, συγκρίθηκε η θεραπεία εφόδου και εδραίωσης με ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab 16 mg/kg σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (D-VTd) με τη θεραπεία με βορτεζομίμη, θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (VTd) σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα που ήταν κατάλληλοι για ASCT. Η φάση εδραίωσης της θεραπείας ξεκίνησε τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την ASCT, μετά την επαρκή ανάρρωση των ασθενών και την ολοκλήρωση της εγκατάστασης του μοσχύματος. Στο μέρος 2, συμμετέχοντες με τουλάχιστον μερική ανταπόκριση (PR) έως την ημέρα 100 μετά την μεταμόσχευση επανατυχοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 σε θεραπεία συντήρησης με daratumumab ή σε παρακολούθηση μόνο. Τα αποτελέσματα του μέρους 1 περιγράφονται ακολούθως.

Η βορτεζομίμη χορηγήθηκε με υποδόρια ή με ενδοφλέβια ένεση σε δόση 1,3 mg/m² επιφάνειας σώματος δύο φορές την εβδομάδα για δύο εβδομάδες (ημέρες 1, 4, 8 και 11) επαναλαμβανόμενων κύκλων θεραπείας εφόδου 28 ημερών (4 εβδομάδων) (κύκλοι 1-4) και δύο κύκλων εδραίωσης (κύκλοι 5 και 6) μετά την ASCT μετά τον κύκλο 4. Η θαλιδομίδη χορηγήθηκε από στόματος στη δόση των 100 mg ημερησίως κατά τη διάρκεια των έξι κύκλων βορτεζομίμης. Η δεξαμεθαζόνη (από στόματος ή ενδοφλεβίως) χορηγήθηκε στη δόση των 40 mg τις ημέρες 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 και 23 των κύκλων 1 και 2, και στη δόση των 40 mg τις ημέρες 1-2 και στη δόση των 20 mg τις επόμενες ημέρες χορήγησης (ημέρες 8, 9, 15, 16) των κύκλων 3-4. Η δεξαμεθαζόνη στη δόση των 20 mg χορηγήθηκε τις ημέρες 1, 2, 8, 9, 15, 16 στους κύκλους 5 και 6. Τις ημέρες έγχυσης του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab, η δόση της δεξαμεθαζόνης χορηγήθηκε ενδοφλεβίως ως φαρμακευτικό προϊόν πριν την έγχυση. Οι προσαρμογές των δόσεων για τη βορτεζομίμη, τη θαλιδομίδη και τη δεξαμεθαζόνη πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις πληροφορίες συνταγογράφησης του παρασκευαστή.

Συνολικά, τυχαιοποιήθηκαν 1.085 ασθενείς: 543 στο σκέλος D-VTd και 542 στο σκέλος VTd. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 58 έτη (εύρος: 22 έως 65 έτη). Όλοι οι ασθενείς ήταν ηλικίας ≤ 65 ετών: το 43% ήταν στην ηλικιακή ομάδα ≥ 60 -65 ετών, το 41% ήταν στην ηλικιακή ομάδα ≥ 50 -60 ετών και το 16% ήταν κάτω των 50 ετών. Η πλειοψηφία ήταν άντρες (59%), το 48% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 0, το 42% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 1 και το 10% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 2. Το 40% είχαν νόσο Σταδίου I σύμφωνα με το Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (ISS), το 45% είχαν νόσο Σταδίου II κατά ISS και το 15% είχαν νόσο Σταδίου III κατά ISS.

Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με βάση το ποσοστό ασθενών με απόλυτη πλήρη ανταπόκριση (sCR) την ημέρα 100 μετά τη μεταμόσχευση και την PFS.

Πίνακας 13: Δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη MMY3006^a

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	Τιμή p ^b
Αξιολόγηση της ανταπόκρισης την ημέρα 100 μετά τη μεταμόσχευση			
Απόλυτη πλήρης ανταπόκριση (sCR)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010
CR ή καλύτερη (sCR+CR)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	< 0,0001
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση ή καλύτερη (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
MRD αρνητικότητα ^{c, d} n(%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	< 0,0001
95% CI (%)	(59,5%, 67,8%)	(39,3%, 47,8%)	
Λόγος πιθανοτήτων με 95% CI ^e	2,27 (1,78, 2,90)		
MRD αρνητικότητα σε συνδυασμό με CR ή καλύτερη ^c n(%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	< 0,0001
95% CI (%)	(29,7%, 37,9%)	(16,6%, 23,5%)	
Λόγος πιθανοτήτων με 95% CI ^e	2,06 (1,56, 2,72)		

D-VTd=daratumumab-βορτεζομίμη-θαλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, VTd=βορτεζομίμη-θαλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, MRD=ελάχιστη υπολειμματική νόσος, CI=διάστημα εμπιστοσύνης.

^a Βάσει πληθυσμού πρόθεσης θεραπείας.

^b Τιμή p από το Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.

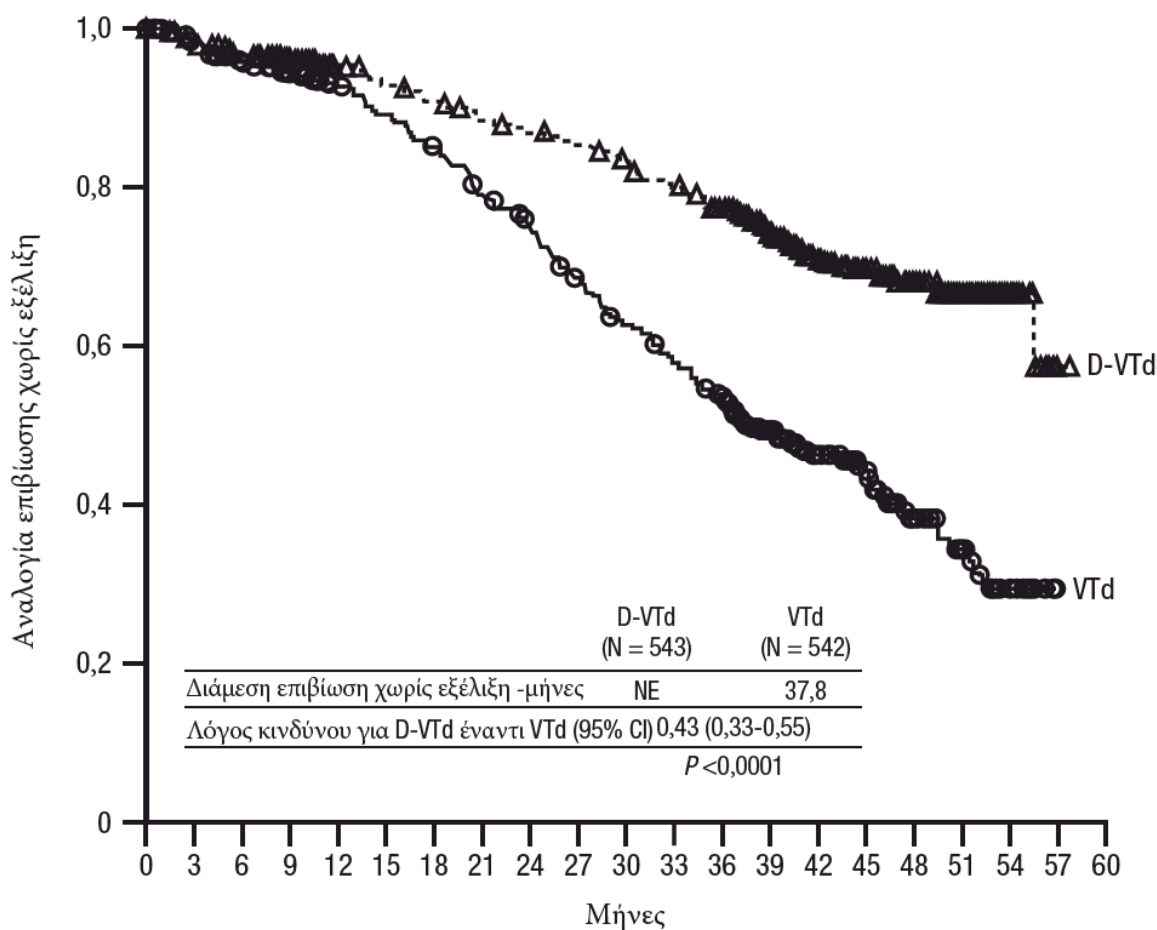
^c Βάσει ορίου 10⁻⁵.

^d Ανεξάρτητα από την ανταπόκριση κατά IMWG.

^e Χρησιμοποιείται μία Mantel-Haenszel εκτίμηση του λόγου πιθανοτήτων για τους διαστρωματωμένους πίνακες.

Με διάμεση παρακολούθηση 18,8 μηνών, η πρωταρχική ανάλυση της PFS από την οποία αποκλείστηκαν ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία συντήρησης με daratumumab κατά τη δεύτερη τυχαιοποίηση κατά την ημέρα της δεύτερης τυχαιοποίησης έδειξε HR=0,50, 95% CI: 0,34, 0,75, p=0,0005. Τα αποτελέσματα μίας επικαιροποιημένης ανάλυσης της PFS με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 44,5 μήνες, από την οποία αποκλείστηκαν ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία συντήρησης με daratumumab κατά τη δεύτερη τυχαιοποίηση, έδειξε HR=0,43, 95% CI: 0,33, 0,55, p < 0,0001. Η διάμεση PFS δεν επετεύχθη στο σκέλος D-VTd και ήταν 37,8 μήνες στο σκέλος VTd.

Εικόνα 6: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS στη μελέτη MMY3006



Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

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

Υποτροπιάζον/ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα

Μονοθεραπεία:

Η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της μονοθεραπείας του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα, των οποίων η προηγούμενη θεραπεία περιελάμβανε έναν αναστολέα πρωτεασώματος και έναν ανοσορρυθμιστικό παράγοντα και οι οποίοι έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου με την τελευταία θεραπεία, καταδείχθηκαν σε δύο ανοιχτού σχεδιασμού μελέτες.

Στη μελέτη MMY2002, 106 ασθενείς με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα έλαβαν 16 mg/kg ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab έως την εξέλιξη της νόσου. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 63,5 έτη (εύρος, 31 έως 84 ετών), το 11% των ασθενών ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών, το 49% ήταν άνδρες και το 79% ήταν Καυκάσιοι. Οι ασθενείς είχαν λάβει κατά μέσο όρο 5 προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Το ογδόντα τοις εκατό των ασθενών είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων (ASCT). Οι προηγούμενες θεραπείες περιελάμβαναν βορτεζομίμη (99%), λεναλιδομίδη (99%), πομαλιδομίδη (63%) και καρφιλζομίμη (50%). Στην έναρξη της μελέτης, το 97% των ασθενών εμφάνιζε ανθεκτικότητα στην τελευταία γραμμή θεραπείας, το 95% εμφάνιζε ανθεκτικότητα σε αμφότερες τις θεραπείες με αναστολέα πρωτεασώματος (PI) και ανοσορρυθμιστικό παράγοντα (IMiD), το 77% εμφάνιζε ανθεκτικότητα σε αλκυλιωτικούς παράγοντες, το 63% εμφάνιζε ανθεκτικότητα στην πομαλιδομίδη και το 48% των ασθενών στην καρφιλζομίμη.

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα από την προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση με βάση την αξιολόγηση Ανεξάρτητης Επιτροπής Αξιολόγησης (IRC) παρουσιάζονται στον πίνακα 14 παρακάτω.

Πίνακας 14: Αξιολογούμενα από την IRC αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα για τη μελέτη MMY2002

Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	Ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab 16 mg/kg N=106
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ¹ (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)] 95% CI (%)	31 (29,2) (20,8, 38,9)
Απόλυτη πλήρης ανταπόκριση (sCR)[n (%)]	3 (2,8)
Πλήρης ανταπόκριση (CR) [n]	0
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Μερική ανταπόκριση (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Ποσοστό κλινικού οφέλους (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης [μήνες (95% CI)]	7,4 (5,5, ME)
Διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση [μήνες (εύρος)]	1 (0,9, 5,6)

¹ Κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας (κριτήρια Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Μυέλωμα). CI=διάστημα εμπιστοσύνης, ME=μη εκτιμήσιμη, MR=ελάχιστη ανταπόκριση.

Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) στην MMY2002 ήταν παρόμοιο ανεξάρτητα από το είδος της προηγούμενης θεραπείας κατά του μυελώματος.

Κατά την επικαιροποίηση της επιβίωσης με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 14,7 μηνών, η διάμεση OS ήταν 17,5 μήνες (95% CI: 13,7, μη εκτιμήσιμη).

Στη μελέτη GEN501, 42 ασθενείς με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα έλαβαν 16 mg/kg ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab έως την εξέλιξη της νόσου. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 64 έτη (εύρος, 44 έως 76 ετών), το 64% ήταν άνδρες και το 76% ήταν Καυκάσιοι. Οι ασθενείς στη μελέτη είχαν λάβει κατά μέσο όρο 4 προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Το εβδομήντα τέσσερα τοις εκατό των ασθενών είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε ASCT. Οι προηγούμενες θεραπείες περιλάμβαναν βορτεζομίμη (100%), λεναλιδομίδη (95%), πομαλιδομίδη (36%) και καρφιλιζομίμη (19%). Στην έναρξη της μελέτης, το 76% των ασθενών εμφάνιζε ανθεκτικότητα στην τελευταία γραμμή θεραπείας, το 64% εμφάνιζε ανθεκτικότητα σε αμφοότερες τις θεραπείες με PI και IMiD, το 60% εμφάνιζαν ανθεκτικότητα σε αλκυλιωτικούς παράγοντες, το 36% εμφάνιζε ανθεκτικότητα στην πομαλιδομίδη και το 17% στην καρφιλιζομίμη.

Η προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση έδειξε ότι η θεραπεία με daratumumab στα 16 mg/kg οδήγησε σε 36% ORR με 5% CR και 5% VGPR. Ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 1 (εύρος: 0,5 έως 3,2) μήνας. Δεν επιτεύχθηκε η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης (95% CI: 5,6 μήνες, μη εκτιμήσιμη).

Κατά την επικαιροποίηση της επιβίωσης με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 15,2 μηνών, δεν επιτεύχθηκε η διάμεση OS (95% CI: 19,9 μήνες, μη εκτιμήσιμη), με το 74% των ατόμων να εξακολουθούν να βρίσκονται εν ζωή.

Θεραπεία συνδυασμού με λεναλιδομίδη

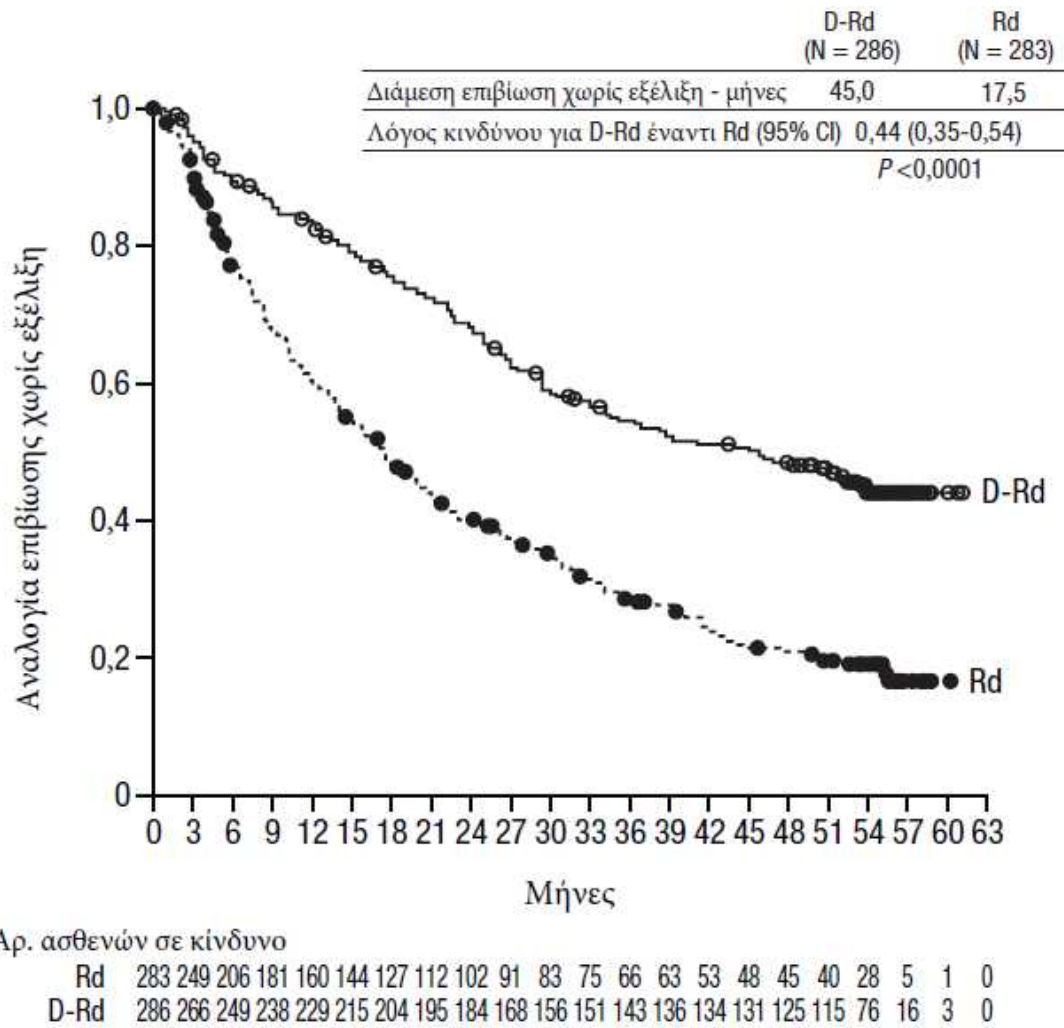
Η μελέτη MMY3003, μία ανοιχτού σχεδιασμού, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα μελέτη φάσης III, συνέκρινε τη θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab 16 mg/kg σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης (DRd) με τη θεραπεία με λεναλιδομίδη και χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης (Rd) σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία. Η λεναλιδομίδη (25 mg μία φορά την ημέρα από στόματος τις ημέρες 1-21 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών [4 εβδομάδων]) χορηγήθηκε με χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης 40 mg/εβδομάδα (ή σε μειωμένη δόση 20 mg/εβδομάδα για ασθενείς > 75 ετών ή BMI < 18,5). Τις ημέρες έγχυσης του ενδοφλεβίου

χορηγούμενου daratumumab, 20 mg από τη δόση της δεξαμεθαζόνης χορηγούνταν ως φαρμακευτικό προϊόν πριν την έγχυση και τα υπόλοιπα χορηγούνταν την επόμενη ημέρα της έγχυσης. Η θεραπεία συνεχίστηκε και στα δύο σκέλη έως πρόοδο νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 569 ασθενείς; 286 στο σκέλος DRd και 283 στο σκέλος Rd. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ του σκέλους του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab και του σκέλους ελέγχου. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 65 έτη (εύρος 34 έως 89 έτη) και το 11% ήταν ≥ 75 ετών. Η πλειοψηφία των ασθενών (86%) είχε λάβει προηγουμένως έναν PI, 55% των ασθενών είχαν λάβει προηγουμένως ένα IMiD, συμπεριλαμβανομένων 18% των ασθενών οι οποίοι είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με λεναλιδομίδη, και 44% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και με PI και με IMiD. Κατά την έναρξη, το 27% των ασθενών ήταν ανθεκτικοί στην τελευταία γραμμή θεραπείας. Δεκαοκτώ τοις εκατό (18%) των ασθενών ήταν ανθεκτικοί σε έναν PI μόνο, και 21% ήταν ανθεκτικοί στη βορτεζομίμη. Ασθενείς ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

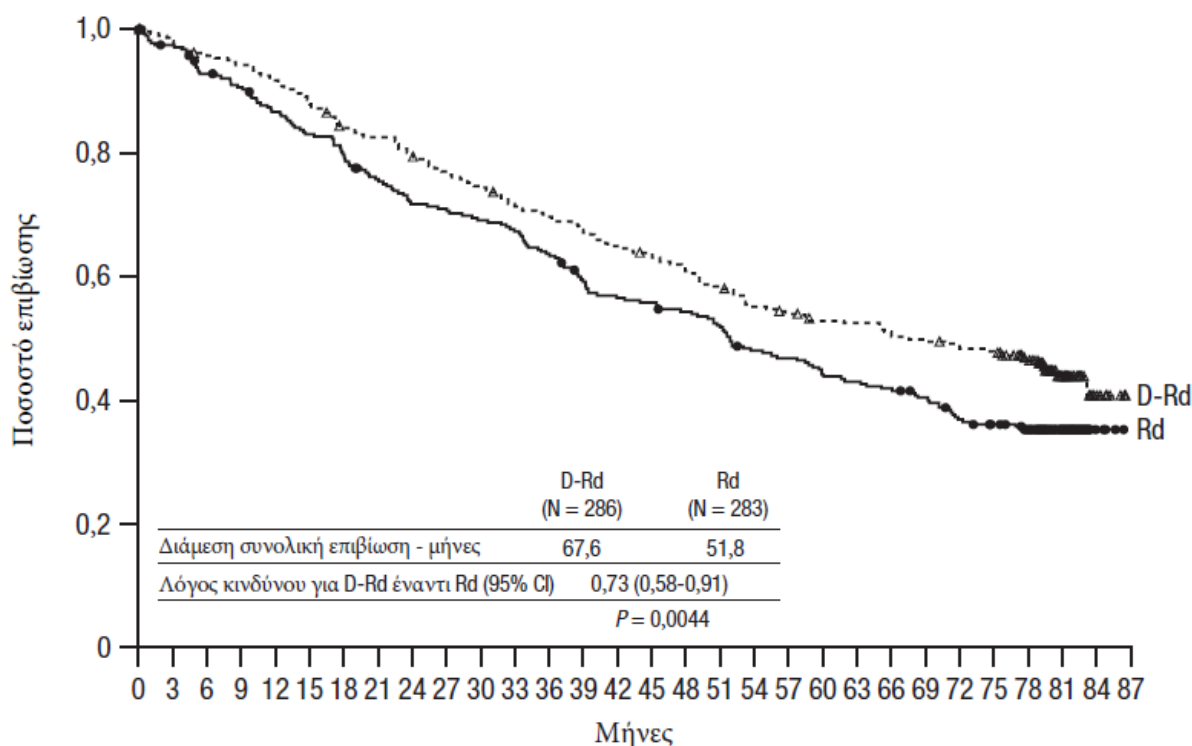
Με διάμεση παρακολούθηση 13,5 μηνών, η πρωταρχική ανάλυση της PFS στη μελέτη MMY3003 κατέδειξε βελτίωση στο σκέλος DRd, συγκριτικά με το σκέλος Rd. Η διάμεση PFS δεν είχε επιτευχθεί στο σκέλος DRd και ήταν 18,4 μήνες στο σκέλος Rd (HR=0,37, 95% CI: 0,27, 0,52, $p < 0,0001$). Τα αποτελέσματα μίας επικαιροποιημένης ανάλυσης της PFS μετά από διάμεση περίοδο παρακολούθησης 55 μηνών, συνέχισαν να δείχνουν βελτίωση της PFS για τους ασθενείς στο σκέλος DRd σε σύγκριση με το σκέλος Rd. Η διάμεση PFS ήταν 45,0 μήνες στο σκέλος DRd και 17,5 μήνες στο σκέλος Rd (HR=0,44, 95% CI: 0,35, 0,54, $p < 0,0001$), που αντιπροσωπεύει μία μείωση κατά 56 % του κινδύνου εμφάνισης εξέλιξης της νόσου ή θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DRd (βλέπε εικόνα 7).

Εικόνα 7: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS στη μελέτη MMY3003



Μετά από διάμεση παρακολούθηση 80 μηνών, το DRd έδειξε πλεονέκτημα στη OS έναντι του σκέλους Rd (HR=0,73; 95% CI: 0,58, 0,91; *p*=0,0044). Η διάμεση OS ήταν 67,6 μήνες στο σκέλος DRd και 51,8 μήνες στο σκέλος Rd.

Εικόνα 8: Καμπύλη Kaplan-Meier της OS στη μελέτη MMY3003



Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

Rd	283	273	258	251	239	229	220	206	196	194	189	184	174	160	153	151	145	138	127	124	117	114	111	105	95	90	81	31	4	0
D-Rd	286	277	271	266	260	250	236	231	222	215	207	198	193	186	180	175	168	160	151	147	141	140	136	133	130	127	111	40	8	0

Επιπλέον αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη MMY3003 παρουσιάζονται στον πίνακα 15 παρακάτω.

Πίνακας 15: Επιπλέον αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη MMY3003

Αριθμός ανταποκρινόμενων ασθενών που αξιολογήθηκαν	DRd (n=281)	Rd (n=276)
Συνολική ανταπόκριση (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	261 (92,9)	211 (76,4)
Τιμή p ^a	< 0,0001	
Απόλυτη πλήρης ανταπόκριση (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Πλήρης ανταπόκριση (CR) (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Μερική ανταπόκριση (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Διάμεσος Χρόνος έως την Ανταπόκριση [μήνες (εύρος)]	1,0 (1,0, 1,1)	1,3 (1,1, 1,9)
Διάμεση Διάρκεια της Ανταπόκρισης [μήνες (95% CI)]	NE (NE, NE)	17,4 (17,4, NE)
MRD αρνητικό ποσοστό (95% CI) ^b	21,0 (16,4, 26,2)	2,8 (1,2, 5,5)
Λόγος σχετικών πιθανοτήτων με 95% CI ^c	9,31 (4,31, 20,09)	
Τιμή p ^d	< 0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomide-dexamethasone; Rd=lenalidomide-dexamethasone; MRD=ελάχιστη υπολειμματική νόσος; CI=διάστημα εμπιστοσύνης; NE=μη εκτιμήσιμη.

^a Τιμή p από το Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.

^b Βάσει πληθυσμού πρόθεσης θεραπείας και όριο 10^{-5} .

^c Χρησιμοποιείται μία Mantel-Haenszel εκτίμηση του κοινού λόγου σχετικών πιθανοτήτων (common odds ratio). Ένας λόγος σχετικών πιθανοτήτων > 1 υποδεικνύει πλεονέκτημα για το DRd.

^d Τιμή p από το Fisher's exact test.

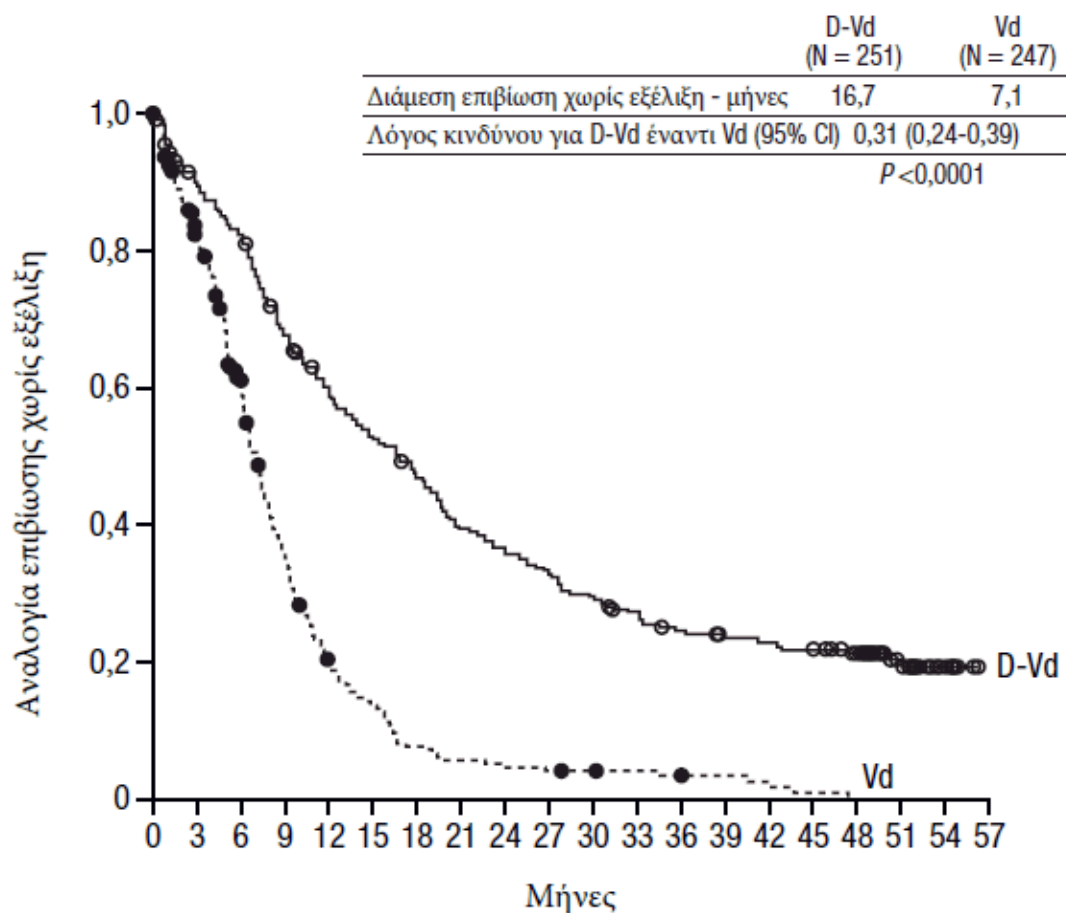
Θεραπεία συνδυασμού με βορτεζομίμη

Η μελέτη MMY3004, μία ανοιχτού σχεδιασμού, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα μελέτη φάσης III, συνέκρινε τη θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab 16 mg/kg σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη (DVd) με τη θεραπεία με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη (Vd) σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία. Η βορτεζομίμη χορηγήθηκε με υποδόρια ένεση ή ενδοφλέβια ένεση σε δόση 1,3 mg/m² επιφάνειας σώματος δύο φορές την εβδομάδα για δύο εβδομάδες (ημέρες 1, 4, 8 και 11) επαναλαμβανόμενων κύκλων θεραπείας 21 ημερών (3 εβδομάδων), για συνολικά 8 κύκλους. Η δεξαμεθαζόνη χορηγήθηκε από στόματος σε δόση 20 mg τις ημέρες 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 και 12 καθενός από τους 8 κύκλους της βορτεζομίμης (80 mg/εβδομάδα για δύο από τις τρεις εβδομάδες του κύκλου της βορτεζομίμης) ή σε μειωμένη δόση 20 mg/εβδομάδα για ασθενείς > 75 ετών, BMI < 18,5, με ανεπαρκώς ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη ή προηγούμενη δυσανεξία σε θεραπεία με στεροειδή. Τις ημέρες έγχυσης του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab, 20 mg από τη δόση της δεξαμεθαζόνης χορηγούνταν ως φαρμακευτικό προϊόν πριν την έγχυση. Η θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab συνεχίστηκε έως πρόοδο νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 498 ασθενείς: 251 στο σκέλος DVd και 247 στο σκέλος Vd. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ του σκέλους του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab και του σκέλους ελέγχου. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 64 έτη (εύρος 30 έως 88 έτη) και το 12% ήταν ≥ 75 ετών. Εξήντα εννέα τοις εκατό (69%) των ασθενών είχε λάβει προηγουμένως έναν PI (66% είχαν λάβει βορτεζομίμη) και 76% είχαν λάβει ένα IMiD (42% είχαν λάβει λεναλιδομίδη). Κατά την έναρξη, το 32% των ασθενών ήταν ανθεκτικοί στην τελευταία γραμμή θεραπείας. Τριάντα τρία τοις εκατό (33%) των ασθενών ήταν ανθεκτικοί σε ένα IMiD μόνο, και 28% ήταν ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη. Ασθενείς ανθεκτικοί στη βορτεζομίμη αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Με διάμεση παρακολούθηση 7,4 μηνών, η πρωταρχική ανάλυση της PFS στη μελέτη MMY3004 κατέδειξε βελτίωση στο σκέλος DVd, συγκριτικά με το σκέλος Vd. Η διάμεση PFS δεν είχε επιτευχθεί στο σκέλος DVd και ήταν 7,2 μήνες στο σκέλος Vd (HR [95% CI]: 0,39 [0,28, 0,53], τιμή-p < 0,0001). Τα αποτελέσματα μίας επικαιροποιημένης ανάλυσης της PFS μετά από μία διάμεση περίοδο παρακολούθησης 50 μηνών, συνέχισαν να δείχνουν βελτίωση της PFS για τους ασθενείς στο σκέλος DVd σε σύγκριση με το σκέλος Vd. Η διάμεση PFS ήταν 16,7 μήνες στο σκέλος DVd και 7,1 μήνες στο σκέλος Vd (HR [95% CI]: 0,31, [0,24, 0,39], τιμή p < 0,0001), που αντιπροσωπεύει μία μείωση κατά 69% του κινδύνου εμφάνισης εξέλιξης της νόσου ή θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DVd έναντι Vd (βλέπε εικόνα 9).

Εικόνα 9: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS στη μελέτη MMY3004

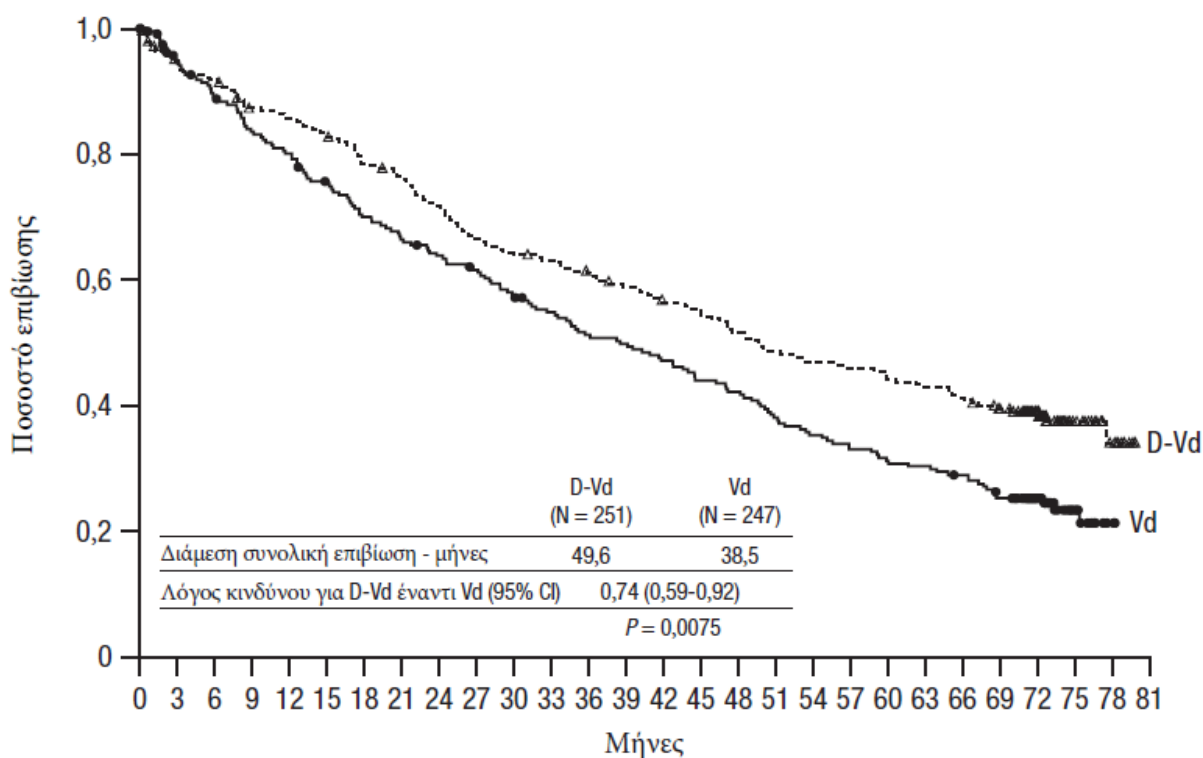


Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

Vd	247	182	129	74	39	27	15	11	9	8	7	6	5	4	2	1	0	0	0	0
D-Vd	251	215	198	161	138	123	109	92	85	77	68	61	54	50	48	46	38	20	7	0

Μετά από διάμεση παρακολούθηση 73 μηνών, το DVd έδειξε πλεονέκτημα στη OS έναντι του σκέλους Vd (HR=0,74; 95% CI: 0,59, 0,92; p=0,0075). Η διάμεση OS ήταν 49,6 μήνες στο σκέλος DVd και 38,5 μήνες στο σκέλος Vd.

Εικόνα 10: Καμπύλη Kaplan-Meier της OS στη μελέτη MMY3004



Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

Vd	247	219	206	192	184	172	159	151	144	138	129	121	113	110	104	97	93	84	78	73	68	67	63	54	34	13	2	0
D-Vd	251	231	225	211	207	201	189	182	172	159	154	150	144	138	132	128	120	113	109	107	103	100	96	88	54	24	9	0

Επιπλέον αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη MMY3004 παρουσιάζονται στον πίνακα 16 παρακάτω.

Πίνακας 16: Επιπλέον αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη MMY3004

Αριθμός ανταποκρινόμενων ασθενών που αξιολογήθηκαν	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Συνολική ανταπόκριση (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
Τιμή p ^a	< 0,0001	
Απόλυτη πλήρης ανταπόκριση (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Πλήρης ανταπόκριση (CR) (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Μερική ανταπόκριση (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση [μήνες (εύρος)]	0.9 (0,8, 1,4)	1.6 (1,5, 2,1)
Διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης [μήνες (95% CI)]	NE (11,5, NE)	7,9 (6,7, 11,3)
MRD αρνητικό ποσοστό (95% CI) ^b	8,8% (5,6%, 13,0%)	1,2% (0,3%, 3,5%)
Λόγος σχετικών πιθανοτήτων με 95% CI ^c	9,04 (2,53, 32,21)	
Τιμή p ^d	0,0001	

DVd=daratumumab- bortezomib-dexamethasone; Vd=bortezomib-dexamethasone; MRD=ελάχιστη υπολειμματική νόσος; CI=διάστημα εμπιστοσύνης; NE=μη εκτιμήσιμη.

^a Τιμή p από το Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.

^b Βάσει πληθυσμού πρόθεσης θεραπείας και όριο 10^{-5} .

^c Χρησιμοποιείται μία Mantel-Haenszel εκτίμηση του κοινού λόγου σχετικών πιθανοτήτων (common odds ratio). Ένας λόγος σχετικών πιθανοτήτων > 1 υποδεικνύει πλεονέκτημα για το DVd.

^d Τιμή p από το Fisher's exact test.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Το daratumumab, ως πρωτεΐνη μεγάλου μεγέθους, έχει χαμηλή πιθανότητα άμεσης αλληλεπίδρασης με διαλύτες ιόντων. Η επίδραση του daratumumab στο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε μία ανοικτή μελέτη 83 ασθενών (Μελέτη GEN501) με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα μετά από εγχύσεις daratumumab (4 έως 24 mg/kg). Οι γραμμικές μεικτές αναλύσεις PK-PD δεν κατέδειξαν μεγάλη αύξηση στο μέσο διάστημα QTcF (δηλ., μεγαλύτερη από 20 ms) στη C_{max} του daratumumab.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το DARZALEX σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο πολλαπλούν μυέλωμα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, η έκθεση στο daratumumab σε μία μελέτη μονοθεραπείας μετά τη συνιστώμενη χορήγηση των 1.800 mg του υποδορίου σκευάσματος DARZALEX (εβδομαδιαίως για 8 εβδομάδες, κάθε δύο εβδομάδες για 16 εβδομάδες, μηνιαίως εφεξής) σε σύγκριση με το ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab στη δόση των 16 mg/kg για το ίδιο δοσολογικό σχήμα, επέδειξε μη κατωτερότητα ως προς το συμπρωτεΐον καταληκτικό σημείο της μέγιστης C_{trough} (ημέρα 1 κύκλου 3 προ της δόσης), με μέση τιμή \pm SD 593 ± 306 $\mu\text{g/ml}$ σε σύγκριση με 522 ± 226 $\mu\text{g/ml}$ για το ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab, με γεωμετρική μέση αναλογία 107,93% (90% CI: 95,74-121,67).

Σε μία μελέτη συνδυασμού, την AMY3001, που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση, η μέγιστη C_{trough} (προ της δόσης την Ημέρα 1 του Κύκλου 3) ήταν παρόμοια με εκείνη στο πολλαπλούν μυέλωμα με μέση τιμή \pm SD ίση με 597 ± 232 $\mu\text{g/ml}$ μετά τη συνιστώμενη χορήγηση των 1.800 mg του υποδορίου σκευάσματος DARZALEX (εβδομαδιαίως για 8 εβδομάδες, κάθε δύο εβδομάδες για 16 εβδομάδες, μηνιαίως εφεξής).

Μετά τη συνιστώμενη δόση των 1.800 mg του DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση, οι μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}) αυξήθηκαν κατά 4,8 φορές και η συνολική έκθεση (AUC_{0-7} ημέρες) αυξήθηκε κατά 5,4 φορές από την πρώτη δόση έως την τελευταία εβδομαδιαία δόση (8^η δόση). Υψηλότερες κατώτατες συγκεντρώσεις για το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση παρατηρούνται συνήθως στο τέλος των σχημάτων εβδομαδιαίας χορήγησης τόσο για τη μονοθεραπεία όσο και για τη θεραπεία συνδυασμού.

Σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, οι προσομοιωμένες κατώτατες συγκεντρώσεις μετά από 6 εβδομαδιαίες δόσεις 1.800 mg DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση για τη θεραπεία συνδυασμού ήταν παρόμοιες με εκείνες της μονοθεραπείας με 1.800 mg DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση.

Σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, η έκθεση στο daratumumab σε μια μελέτη συνδυασμού με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (μελέτη MMY3013) ήταν παρόμοια με εκείνη στη μονοθεραπεία, με μέση τιμή \pm SD της μέγιστης C_{trough} (προ της δόσης την ημέρα 1 του κύκλου 3) ίση με 537 ± 277 $\mu\text{g/ml}$ μετά τη συνιστώμενη χορήγηση των 1.800 mg του DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση (εβδομαδιαίως για 8 εβδομάδες, κάθε δύο εβδομάδες για 16 εβδομάδες, μηνιαίως εφεξής).

Απορρόφηση και κατανομή

Στη συνιστώμενη δόση των 1.800 mg σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση είναι 69%, με ρυθμό απορρόφησης $0,012$ ώρα^{-1} και επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων σε 70 έως 72 ώρες (T_{max}). Στη συνιστώμενη δόση των 1.800 mg σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα δεν

εκτιμήθηκε, η σταθερά ρυθμού απορρόφησης ήταν $0,77 \text{ ημέρα}^{-1}$ (8,31% CV) και οι μέγιστες συγκεντρώσεις επετεύχθησαν σε 3 ημέρες.

Το μοντέλο προέβλεψε ότι ο μέσος όγκος κατανομής για το κεντρικό διαμέρισμα ήταν 5,25 l (36,9% CV) και για το περιφερικό διαμέρισμα (V2) 3,78 l στη μονοθεραπεία με daratumumab, ενώ η μοντελοποιημένη μέση εκτίμηση του όγκου κατανομής για το V1 ήταν 4,36 l (28,0% CV) και για το V2 2,80 l όταν το daratumumab χορηγήθηκε σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα. Σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση, ο εκτιμώμενος βάσει του μοντέλου φαινόμενος όγκος κατανομής μετά από υποδόρια χορήγηση είναι 10,8 l (3,1% CV). Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι το daratumumab εντοπίζεται κυρίως στο αγγειακό σύστημα με περιορισμένη κατανομή στον εξωαγγειακό ιστό.

Μεταβολισμός και αποβολή

Το daratumumab επιδεικνύει φαρμακοκινητική εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση και τον χρόνο με παράλληλα γραμμική και μη γραμμική (κορέσιμη) αποβολή που είναι χαρακτηριστική της διαμεσολαβούμενης από τον στόχο κάθαρσης. Το μοντέλο πληθυσμιακής PK εκτίμησε ότι η μέση τιμή κάθαρσης του daratumumab είναι 4,96 ml/h (58,7% CV) στη μονοθεραπεία με daratumumab και 4,32 ml/h (43,5% CV) όταν το daratumumab χορηγείται σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα. Σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση, η φαινόμενη κάθαρση μετά από υποδόρια χορήγηση είναι 210 ml/ημέρα (4,1% CV). Η γεωμετρική μέση τιμή, βάσει του μοντέλου, για την ημίσεια ζωή που σχετίζεται με γραμμική αποβολή είναι 20,4 ημέρες (22,4% CV) στη μονοθεραπεία με daratumumab και 19,7 ημέρες (15,3% CV) όταν το daratumumab χορηγήθηκε σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα και 27,5 ημέρες (74,0% CV) σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση. Για το σχήμα της μονοθεραπείας και τα σχήματα συνδυασμού, η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται σε περίπου 5 μήνες με δοσολογία κάθε 4 εβδομάδες στη συνιστώμενη δόση και το συνιστώμενο σχήμα (1.800 mg, μία φορά την εβδομάδα για 8 εβδομάδες, κάθε 2 εβδομάδες για 16 εβδομάδες και εν συνεχεία κάθε 4 εβδομάδες).

Διεξήχθη μία ανάλυση πληθυσμιακής PK χρησιμοποιώντας δεδομένα από μελέτες με μονοθεραπεία και θεραπεία συνδυασμού με DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση στο πολλαπλούν μυέλωμα, και οι προβλεπόμενες εκθέσεις PK συνοψίζονται στον πίνακα 17.

Πίνακας 17: Εκθέσεις στο daratumumab μετά από χορήγηση μονοθεραπείας με υποδόριο σκεύασμα DARZALEX (1.800 mg) ή ενδοφλέβιο daratumumab (16 mg/kg) σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα

Παράμετροι PK	Κύκλοι	Υποδορίως χορηγούμενο daratumumab Διάμεση τιμή (5 ^ο , 95 ^ο εκατοστημόριο)	Ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab Διάμεση τιμή (5 ^ο , 95 ^ο εκατοστημόριο)
C _{trough} (μg/ml)	Κύκλος 1, 1 ^η εβδομαδιαία δόση	123 (36, 220)	112 (43, 168)
	Κύκλος 2, τελευταία εβδομαδιαία δόση (κύκλος 3 ημέρα 1 C _{trough})	563 (177, 1 063)	472 (144, 809)
C _{max} (μg/ml)	Κύκλος 1, 1 ^η εβδομαδιαία δόση	132 (54, 228)	256 (173, 327)
	Κύκλος 2, τελευταία εβδομαδιαία δόση	592 (234, 1 114)	688 (369, 1 061)
AUC _{0-7 ημέρες} (μg/ml•ημέρα)	Κύκλος 1, 1 ^η εβδομαδιαία δόση	720 (293, 1 274)	1.187 (773, 1 619)
	Κύκλος 2, τελευταία εβδομαδιαία δόση	4.017 (1 515, 7 564)	4.019 (1 740, 6 370)

Μια ανάλυση PK πληθυσμού που χρησιμοποίησε δεδομένα από θεραπεία συνδυασμού με DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση πραγματοποιήθηκε με δεδομένα από 211 ασθενείς. Στη συνιστώμενη δόση των 1.800 mg, οι προβλεπόμενες συγκεντρώσεις του daratumumab ήταν ελαφρώς υψηλότερες, αλλά γενικά εντός του ίδιου εύρους, σε σύγκριση με τους ασθενείς με πολλαπλόν μυέλωμα.

Πίνακας 18: Εκθέσεις στο daratumumab μετά από χορήγηση υποδόριου σκευάσματος DARZALEX (1.800 mg) σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση

Παράμετροι PK	Κύκλοι	Υποδορίως χορηγούμενο daratumumab Διάμεση τιμή (5 ^ο , 95 ^ο εκατοστημόριο)
C _{trough} (μg/ml)	Κύκλος 1, 1 ^η εβδομαδιαία δόση	138 (86, 195)
	Κύκλος 2, τελευταία εβδομαδιαία δόση (κύκλος 3 ημέρα 1 C _{trough})	662 (315, 1 037)
C _{max} (μg/ml)	Κύκλος 1, 1 ^η εβδομαδιαία δόση	151 (88, 226)
	Κύκλος 2, τελευταία εβδομαδιαία δόση	729 (390, 1 105)
AUC _{0-7 ημέρες} (μg/ml•ημέρα)	Κύκλος 1, 1 ^η εβδομαδιαία δόση	908 (482, 1 365)
	Κύκλος 2, τελευταία εβδομαδιαία δόση	4.855 (2 562, 7 522)

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία και φύλο

Με βάση τις αναλύσεις PK πληθυσμού σε ασθενείς (ηλικίας 33-92 ετών) που έλαβαν μονοθεραπεία ή διάφορες θεραπείες συνδυασμού, η ηλικία δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στη PK του daratumumab. Δεν απαιτείται εξατομίκευση για τους ασθενείς με βάση την ηλικία.

Το φύλο είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στις παραμέτρους PK σε ασθενείς με πολλαπλόν μυέλωμα αλλά όχι σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση. Παρατηρήθηκε ελαφρώς υψηλότερη έκθεση στις γυναίκες έναντι των αντρών, αλλά η διαφορά στην έκθεση δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Δεν απαιτείται εξατομίκευση για τους ασθενείς με βάση το φύλο.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του υποδόριου σκευάσματος DARZALEX σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Διεξήχθησαν αναλύσεις PK πληθυσμού με βάση προϋπάρχοντα δεδομένα για τη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς με πολλαπλόν μυέλωμα που έλαβαν μονοθεραπεία με υποδόριο σκεύασμα DARZALEX ή διάφορες θεραπείες συνδυασμού σε ασθενείς με πολλαπλόν μυέλωμα ή AL αμυλοείδωση. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση στο daratumumab μεταξύ των ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία και εκείνων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του υποδόριου σκευάσματος DARZALEX σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Διεξήχθησαν αναλύσεις PK πληθυσμού σε ασθενείς με πολλαπλόν μυέλωμα που έλαβαν μονοθεραπεία με υποδόριο σκεύασμα DARZALEX ή διάφορες θεραπείες συνδυασμού σε ασθενείς με πολλαπλόν μυέλωμα και στην AL αμυλοείδωση. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση στο daratumumab μεταξύ των ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία και των ασθενών με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Υπήρχαν πολύ λίγοι ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ώστε να καταστεί δυνατόν να εξαχθούν ουσιώδη συμπεράσματα για αυτούς τους πληθυσμούς.

Φυλή

Με βάση τις αναλύσεις PK πληθυσμού σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με υποδόριο σκεύασμα DARZALEX ή διάφορες θεραπείες συνδυασμού, η έκθεση στο daratumumab ήταν παρόμοια μεταξύ των φυλών.

Σωματικό βάρος

Η χορήγηση του υποδόριου σκευάσματος DARZALEX στη σταθερή δόση των 1.800 mg ως μονοθεραπεία πέτυχε επαρκή έκθεση σε όλες τις υποομάδες του σωματικού βάρους. Σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, η μέση C_{trough} την ημέρα 1 του κύκλου 3 στην υποομάδα με το χαμηλότερο σωματικό βάρος (≤ 65 kg) ήταν 60% υψηλότερη και στην υποομάδα με το υψηλότερο σωματικό βάρος (> 85 kg) ήταν 12% χαμηλότερη σε σύγκριση με την υποομάδα του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab. Σε ορισμένους ασθενείς με σωματικό βάρος > 120 kg παρατηρήθηκε χαμηλότερη έκθεση, η οποία ενδέχεται να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα. Ωστόσο, αυτή η παρατήρηση βασίζεται σε περιορισμένο αριθμό ασθενών.

Σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην C_{trough} μεταξύ των σωματικών βαρών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα τοξικολογικά δεδομένα προέρχονται από μελέτες με daratumumab σε χιμπατζήδες και με έμμεσο αντι-CD38 αντίσωμα σε πιθήκους cynomolgus. Δεν έχει διεξαχθεί έλεγχος χρόνιας τοξικότητας.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα για την τεκμηρίωση της ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης του daratumumab.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση των δυνητικών επιδράσεων του daratumumab στην αναπαραγωγή ή την ανάπτυξη ή για τον προσδιορισμό των δυνητικών επιδράσεων στη γονιμότητα των ανδρών ή των γυναικών.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης, γονοτοξικότητας ή γονιμότητας για την ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στους αναπαραγωγικούς ιστούς και στην αναπαραγωγική λειτουργία, ούτε συστηματική έκθεση στην υαλουρονιδάση σε πιθήκους στους οποίους χορηγήθηκε δόση 22.000 U/kg/εβδομάδα υποδορίως (12 φορές υψηλότερη από τη δόση στον άνθρωπο) για 39 εβδομάδες. Καθώς η υαλουρονιδάση είναι μία ανασυνδυασμένη μορφή της ενδογενούς ανθρώπινης υαλουρονιδάσης, δεν αναμένεται καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση ή επίδραση στη γονιμότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20)

L-ιστιδίνη

L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική

L-μεθειονίνη

Πολυσορβικό 20

Σορβιτόλη (E420)

Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με άλλα υλικά εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια.

Κατά τη διάρκεια ζωής του, το προϊόν σε φιαλίδια που δεν έχουν διατηρηθεί μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασία περιβάλλοντος ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) για μία εφάπαξ περίοδο έως 24 ώρες. Μετά την απομάκρυνση από το ψυγείο, το προϊόν δεν πρέπει να επιστρέφεται στο ψυγείο (βλέπε παράγραφο 6.6).

Προετοιμασμένη σύριγγα

Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση στη σύριγγα έχει καταδειχθεί για 24 ώρες σε συνθήκες ψύξης ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$), ακολουθούμενες από όχι περισσότερες από 12 ώρες στους $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ και φως περιβάλλοντος. Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος ανοίγματος αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης του ανοιγμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

15 ml διαλύματος σε φιαλίδιο από γυαλί τύπου 1 με ελαστομερές πώμα, σφράγιση από αλουμίνιο και αποσπώμενο κάλυμμα σφράγισης που περιέχει 1.800 mg daratumumab. Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση προορίζεται για μία χρήση μόνο και είναι έτοιμο προς χρήση.

Το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση πρέπει να είναι ένα διαυγές έως ιριδίζον και άχρωμο έως κίτρινο διάλυμα. Να μη χρησιμοποιείται αν υπάρχουν αδιαφανή σωματίδια, αποχρωματισμός ή άλλα ξένα σωματίδια.

Το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση είναι συμβατό με σύριγγες από πολυπροπυλένιο ή πολυαιθυλένιο, σετ υποδόριας έγχυσης από πολυπροπυλένιο, πολυαιθυλένιο ή πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) και βελόνες μεταφοράς και ένεσης από ανοξείδωτο χάλυβα.

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

Απομακρύνετε το φιαλίδιο του DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση από το ψυγείο ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$) και αφήστε το να έρθει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$). Το μη διατηρημένο φιαλίδιο μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασία και φως περιβάλλοντος για μέγιστο διάστημα 24 ωρών στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Να φυλάσσεται μακριά από την απευθείας έκθεση στο φως του ήλιου. Μην ανακινείτε.

Προετοιμασμένη σύριγγα

Προετοιμάστε τη δοσολογική σύριγγα σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες. Μετά τη μεταφορά από το φιαλίδιο στη σύριγγα, φυλάσσετε το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση για έως 24 ώρες στο ψυγείο ακολουθούμενες από έως και 12 ώρες στους $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ και φως περιβάλλοντος (βλέπε παράγραφο 6.3). Εάν φυλάσσεται στο ψυγείο, αφήστε το διάλυμα να φτάσει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος πριν τη χορήγηση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1101/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Μαΐου 2016
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 6 Ιανουαρίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Alle 1
Hillerod, 3400
Δανία

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Cork
Ιρλανδία

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του DARZALEX (daratumumab) σε κάθε Κράτος-Μέλος (ΚΜ), ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει όσον αφορά το περιεχόμενο και τη μορφή των εκπαιδευτικών υλικών, τα οποία έχουν σαν στόχο την αύξηση της ενημέρωσης σχετικά με το Σημαντικό Διαπιστωμένο Κίνδυνο «Επίδραση στον προσδιορισμό της ομάδας αίματος (έλασσον αντιγόνο) (Θετική Έμμεση Δοκιμασία Coombs)» και την παροχή οδηγιών όσον αφορά τη διαχείρισή του.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε ΚΜ στο οποίο κυκλοφορεί το DARZALEX (daratumumab), όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς που αναμένεται να συνταγογραφηθούν, να διαθέσουν και να λάβουν αυτό το προϊόν, έχουν πρόσβαση στα /τους έχουν παρασχεθεί τα παρακάτω υλικά.

Εκπαιδευτικά υλικά για Επαγγελματίες Υγείας και Τράπεζες Αίματος θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Τον οδηγό για Επαγγελματίες Υγείας και Τράπεζες Αίματος, που περιέχει συμβουλές σχετικά με τον κίνδυνο επίδρασης στον προσδιορισμό της ομάδας αίματος και την ελαχιστοποίησή του
- Την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς

Ο Οδηγός για Επαγγελματίες Υγείας και Τράπεζες Αίματος θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο της ομάδας αίματος και αξιολόγηση ως προς την παρουσία αντισωμάτων πριν από την έναρξη της θεραπείας με daratumumab. Εναλλακτικά, μπορεί επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσδιορισμού του φαινότυπου.
- Το προκαλούμενο από το daratumumab θετικό αποτέλεσμα στην έμμεση δοκιμασία Coombs (επίδραση στον έλεγχο διασταύρωσης του αίματος) μπορεί να παραμείνει έως και για 6 μήνες μετά την τελευταία έγχυση του προϊόντος. Επομένως, οι Επαγγελματίες Υγείας θα πρέπει να συμβουλεύουν τον ασθενή να φέρει την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς μέχρι και 6 μήνες αφότου η θεραπεία έχει τελειώσει.
- Η σύνδεση του daratumumab στα ερυθροκύτταρα (RBC) μπορεί να συγκαλύψει την ανίχνευση αντισωμάτων σε ελάσσονα αντιγόνα στον ορό του ασθενούς.
- Ο προσδιορισμός της ομάδας αίματος ABO και του τύπου Rh του ασθενούς δεν επηρεάζονται.
- Οι μέθοδοι περιορισμού της επίδρασης περιλαμβάνουν την επεξεργασία των RBC με διθειοθρεϊτόλη (DTT) ώστε να εμποδιστεί η σύνδεση του daratumumab ή άλλες τοπικά επικυρωμένες μεθόδους. Δεδομένου ότι το σύστημα ομάδων αίματος Kell είναι επίσης ευαίσθητο στην επεξεργασία με DTT, θα πρέπει να παρέχονται Kell-αρνητικές μονάδες μετά τον αποκλεισμό ή τον εντοπισμό αλλοαντισωμάτων χρησιμοποιώντας RBC τα οποία έχουν υποστεί επεξεργασία με DTT. Εναλλακτικά, μπορεί επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο διενέργειας γονοτυπικού προσδιορισμού.
- Σε περίπτωση επείγουσας ανάγκης για μετάγγιση, μπορούν να χορηγηθούν μη διασταυρωμένες ως προς ABO/RhD συμβατές μονάδες RBC σύμφωνα με τις πρακτικές της τοπικής τράπεζας αίματος.
- Στην περίπτωση προγραμματισμένης μετάγγισης αίματος, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να ενημερώνουν τα κέντρα μετάγγισης σχετικά με την επίδραση στις έμμεσες δοκιμασίες αντισφαιρίνης.
- Θα αναφέρεται η ανάγκη για αναφορά στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ).

- Θα αναφέρεται η ανάγκη παροχής στους ασθενείς της Κάρτας Προειδοποίησης Ασθενούς, καθώς και της σύστασης να συμβουλευονται το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (ΦΟΧ).

Η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Ένα προειδοποιητικό μήνυμα προς τους επαγγελματίες υγείας που παρέχουν ιατρική φροντίδα στον ασθενή οποιαδήποτε στιγμή, περιλαμβανομένων και των συνθηκών επείγοντος περιστατικού, ότι ο ασθενής χρησιμοποιεί DARZALEX (daratumumab) και ότι αυτή η θεραπεία σχετίζεται με το Σημαντικό Διαπιστωμένο Κίνδυνο Επίδρασης στον προσδιορισμό της ομάδας αίματος (έλασσον αντιγόνο) (Θετική Έμμεση Δοκιμασία Coombs), ο οποίος μπορεί να παραμείνει έως και για 6 μήνες μετά την τελευταία έγχυση του προϊόντος, και μία σαφή αναφορά ότι ο ασθενής θα πρέπει να συνεχίσει να φέρει αυτήν την κάρτα μέχρι και 6 μήνες αφότου η θεραπεία έχει τελειώσει.
- Στοιχεία επικοινωνίας του ιατρού που συνταγογράφησε το DARZALEX (daratumumab)
- Θα αναφέρεται η ανάγκη για αναφορά στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (ΦΟΧ).
- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Προκειμένου για την περαιτέρω αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του υποδορίου daratumumab σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη, βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα συστηματική αμυλοείδωση ελαφρών αλύσεων (AL), ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης AMY3001 για την συνολική επιβίωση (OS).	Q3 2025

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ 11 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ (ΜΕ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DARZALEX 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
daratumumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο πυκνού διαλύματος των 5 ml περιέχει 100 mg daratumumab (20 mg/ml).
Κάθε φιαλίδιο πυκνού διαλύματος των 20 ml περιέχει 400 mg daratumumab (20 mg/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 20, σορβιτόλη (E420), ύδωρ για ενέσιμα. Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Συσκευασία έναρξης: 11 φιαλίδια (6 φιαλίδια x 5 ml + 5 φιαλίδια x 20 ml).

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην ανακινείτε.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1101/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN

NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ (100 mg/400 mg) ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ 1 ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ ΩΣ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΜΕΡΟΣ ΜΙΑΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΕΝΑΡΞΗΣ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DARZALEX 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
daratumumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο πυκνού διαλύματος των 5 ml περιέχει 100 mg daratumumab (20 mg/ml).
Κάθε φιαλίδιο πυκνού διαλύματος των 20 ml περιέχει 400 mg daratumumab (20 mg/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 20, σορβιτόλη (E420), ύδωρ για ενέσιμα. Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 φιαλίδιο, 100 mg/5 ml

1 φιαλίδιο, 400 mg/20 ml

Μέρος μιας συσκευασίας έναρξης, δεν μπορεί να πωληθεί χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην ανακινείτε.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1101/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ (100 mg/400 mg) (ΜΕ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DARZALEX 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
daratumumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο πυκνού διαλύματος των 5 ml περιέχει 100 mg daratumumab (20 mg/ml).
Κάθε φιαλίδιο πυκνού διαλύματος των 20 ml περιέχει 400 mg daratumumab (20 mg/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 20, σορβιτόλη (E420), ύδωρ για ενέσιμα. Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο, 100 mg/5 ml
1 φιαλίδιο, 400 mg/20 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην ανακινείτε.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

DARZALEX 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
daratumumab
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

100 mg/5 ml
400 mg/20 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DARZALEX 1.800 mg ενέσιμο διάλυμα
daratumumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο των 15 ml περιέχει 1.800 mg daratumumab (120 mg/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20), L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη υδρογλωρική μονοϋδρική, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 20, σορβιτόλη (E420), ύδωρ για ενέσιμα.
Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Μόνο για υποδόρια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην ανακινείτε.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1101/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

DARZALEX 1.800 mg ενέσιμο διάλυμα
daratumumab
Υποδόρια χρήση
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

15 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

DARZALEX 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση daratumumab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το DARZALEX και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το DARZALEX
3. Πώς χορηγείται το DARZALEX
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το DARZALEX
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το DARZALEX και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το DARZALEX

Το DARZALEX είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία daratumumab. Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «μονοκλωνικά αντισώματα». Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι πρωτεΐνες που έχουν σχεδιαστεί για να αναγνωρίζουν και να επιτίθενται σε συγκεκριμένους στόχους στον οργανισμό. Το daratumumab έχει σχεδιαστεί για να προσκολλάται σε συγκεκριμένα καρκινικά κύτταρα στον οργανισμό σας, έτσι ώστε το ανοσοποιητικό σας σύστημα να μπορεί να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα.

Ποια είναι η χρήση του DARZALEX

Το DARZALEX χρησιμοποιείται σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω, που έχουν ένα τύπο καρκίνου που ονομάζεται «πολλαπλούν μυέλωμα». Πρόκειται για έναν τύπο καρκίνου του μυελού των οστών.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το DARZALEX

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το DARZALEX

- σε περίπτωση αλλεργίας στο daratumumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Μην χρησιμοποιήσετε το DARZALEX εάν το παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε βέβαιοι, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το DARZALEX.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το DARZALEX.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Το DARZALEX χορηγείται ως έγχυση (ενστάλαξη) σε μία φλέβα. Πριν και μετά από κάθε έγχυση του DARZALEX θα σας χορηγηθούν φάρμακα τα οποία βοηθούν στη μείωση της πιθανότητας να εμφανίσετε σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (βλέπε «Φάρμακα που χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με DARZALEX» στην παράγραφο 3). Αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή σε διάστημα 3 ημερών μετά την έγχυση.

Σε κάποιες περιπτώσεις ενδέχεται να εμφανίσετε μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση που μπορεί να περιλαμβάνει πρήξιμο στο πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα, τη γλώσσα ή το λαιμό, δυσκολία στην

κατάποση ή την αναπνοή ή κνησμώδεις εξάνθημα (κνίδωση). Κάποιες σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις και άλλες σοβαρές αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση έχουν οδηγήσει σε θάνατο.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ή τα σχετιζόμενα συμπτώματα που αναφέρονται στην αρχή της παραγράφου 4.

Αν εμφανίσετε σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, μπορεί να χρειαστείτε άλλα φάρμακα ή μπορεί να χρειαστεί να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί η έγχυση. Όταν αυτές οι αντιδράσεις εξαφανιστούν ή βελτιωθούν η έγχυση μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου.

Οι αντιδράσεις αυτές είναι πιο πιθανό να εμφανιστούν με την πρώτη έγχυση. Αν εμφανίσετε σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση μία φορά, οι πιθανότητες να εμφανιστεί ξανά είναι μικρότερες. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μη χρησιμοποιήσει το DARZALEX εάν εμφανίσετε έντονη αντίδραση στην έγχυση.

Κυτταροπενίες

Το DARZALEX μπορεί να μειώσει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων, και των κυττάρων του αίματος που λέγονται αιμοπετάλια, τα οποία βοηθούν στην πήξη του αίματος. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, όπως πυρετό, ή οποιαδήποτε συμπτώματα μειωμένου αριθμού αιμοπεταλίων, όπως μώλωπες ή αιμορραγία.

Μεταγγίσεις αίματος

Αν χρήσετε μετάγγιση αίματος, θα πρέπει πρώτα να υποβληθείτε σε εξέταση αίματος για τη διασταύρωση του αίματός σας. Το DARZALEX μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα αυτής της εξέτασης αίματος. Ενημερώστε το άτομο που διεξάγει αυτή την εξέταση ότι χρησιμοποιείτε το DARZALEX.

Ηπατίτιδα Β

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν είχατε ποτέ ή μπορεί να έχετε τώρα λοίμωξη από ηπατίτιδα Β. Αυτό απαιτείται καθώς το DARZALEX θα μπορούσε να καταστήσει εκ νέου ενεργό τον ιό της ηπατίτιδας Β. Ο γιατρός σας θα σας ελέγξει για σημεία αυτής της λοίμωξης πριν, κατά τη διάρκεια και για κάποιο χρονικό διάστημα μετά τη θεραπεία με DARZALEX. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν παρουσιάσετε κόπωση η οποία επιδεινώνεται, ή κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών σας.

Παιδιά και έφηβοι

Μην δώσετε το DARZALEX σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό συμβαίνει διότι δεν είναι γνωστό πώς θα τους επηρεάσει το φάρμακο.

Άλλα φάρμακα και DARZALEX

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται τα φάρμακα που μπορείτε να πάρετε χωρίς συνταγή και τα φυτικά φάρμακα.

Κύηση

Αν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.

Αν μείντε έγκυος ενόσω λαμβάνετε αυτό το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Εσείς και ο γιατρός σας θα αποφασίσετε αν το όφελος από τη λήψη του φαρμάκου είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο για το μωρό σας.

Αντισύλληψη

Οι γυναίκες στις οποίες χορηγείται το DARZALEX θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 3 μήνες μετά τη θεραπεία.

Θηλασμός

Εσείς και ο γιατρός σας θα αποφασίσετε από κοινού αν το όφελος από το θηλασμό είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο για το μωρό σας. Αυτό συμβαίνει διότι το φάρμακο μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα και δεν είναι γνωστό πώς θα επηρεάσει το μωρό.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Ενδέχεται να αισθανθείτε κούραση αφότου πάρετε το DARZALEX, η οποία μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

Το DARZALEX περιέχει σορβιτόλη

Η σορβιτόλη είναι πηγή φρουκτόζης. Εάν έχετε κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI), μία σπάνια γενετική διαταραχή, δεν πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο. Ασθενείς με HFI δεν μπορούν να διασπάσουν τη φρουκτόζη, που μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο εάν έχετε κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI).

3. Πώς χορηγείται το DARZALEX

Πόσο χορηγείται

Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση και το σχήμα χορήγησης του DARZALEX. Η δόση του DARZALEX θα εξαρτηθεί από το σωματικό σας βάρος.

Η συνήθης αρχική δόση του DARZALEX είναι 16 mg ανά kg σωματικού βάρους. Το DARZALEX μπορεί να χορηγηθεί μόνο του ή μαζί με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος.

Όταν χορηγείται μόνο του, το DARZALEX χορηγείται ως ακολούθως:

- μία φορά την εβδομάδα για τις πρώτες 8 εβδομάδες
- στη συνέχεια μία φορά κάθε 2 εβδομάδες για 16 εβδομάδες
- και στη συνέχεια μία φορά κάθε 4 εβδομάδες, εφόσον η πάθησή σας δεν εμφανίζει επιδείνωση.

Όταν το DARZALEX χορηγείται μαζί με άλλα φάρμακα, ο γιατρός σας ενδέχεται να αλλάξει το χρονικό διάστημα μεταξύ των δόσεων καθώς και τον αριθμό των θεραπειών που θα λάβετε.

Την πρώτη εβδομάδα ο γιατρός σας ενδέχεται να σας χορηγήσει τη δόση του DARZALEX διαιρεμένη σε δύο συνεχόμενες ημέρες.

Πώς χορηγείται το φάρμακο

Το DARZALEX θα σας χορηγείται από γιατρό ή νοσοκόμο. Χορηγείται ως ενστάλαξη σε μία φλέβα («ενδοφλέβια έγχυση») μέσα σε διάστημα αρκετών ωρών.

Φάρμακα που χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με DARZALEX

Μπορεί να σας χορηγηθούν φάρμακα προκειμένου να μειωθεί η πιθανότητα να εμφανίσετε έρπητα ζωστήρα.

Πριν από κάθε έγχυση του DARZALEX θα σας χορηγούνται φάρμακα που βοηθούν στη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων. Σε αυτά μπορεί να περιλαμβάνονται:

- φάρμακα για αλλεργική αντίδραση (αντιισταμινικά)
- φάρμακα για φλεγμονή (κορτικοστεροειδή)
- φάρμακα για πυρετό (όπως παρακεταμόλη).

Μετά από κάθε έγχυση του DARZALEX θα σας χορηγούνται φάρμακα (όπως κορτικοστεροειδή) για τη μείωση της εμφάνισης σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων.

Άτομα με αναπνευστικά προβλήματα

Αν έχετε αναπνευστικά προβλήματα, όπως άσθμα ή Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), θα σας χορηγηθούν εισπνεόμενα φάρμακα που βοηθούν στην αντιμετώπιση των αναπνευστικών σας προβλημάτων:

- φάρμακα που βοηθούν να μένουν ανοικτοί οι αεραγωγοί στους πνεύμονες (βρογχοδιασταλτικά)
- φάρμακα για τη μείωση του οιδήματος και του ερεθισμού στους πνεύμονές σας (κορτικοστεροειδή).

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση DARZALEX από την κανονική

Το φάρμακο αυτό θα σας χορηγείται από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Στην απίθανη περίπτωση που θα σας χορηγηθεί υπερβολική ποσότητα (υπερδοσολογία), ο γιατρός θα σας ελέγξει για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Αν ξεχάσετε το ραντεβού σας για να λάβετε το DARZALEX

Είναι πολύ σημαντικό να πηγαίνετε σε όλα τα ραντεβού ώστε να εξασφαλιστεί ότι η θεραπεία σας θα δράσει. Αν παραλείψετε μία συνάντηση, κανονίστε μία άλλη το συντομότερο δυνατό.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημεία σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή μέσα σε διάστημα 3 ημερών μετά την έγχυση. Μπορεί να χρειαστείτε άλλα φάρμακα ή η έγχυση μπορεί να χρειαστεί να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί.

Αυτές οι αντιδράσεις περιλαμβάνουν τα ακόλουθα συμπτώματα:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- ρίγη
- ερεθισμένος λαιμός, βήχας
- αδιαθεσία (ναυτία)
- έμετος
- κνησμός, καταρροή ή ρινική συμφόρηση
- λαχάνιασμα ή άλλα αναπνευστικά προβλήματα.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- θωρακική δυσφορία
- ζάλη (υπόταση)
- κνησμός
- συριγμός.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- σοβαρή αλλεργική αντίδραση που μπορεί να περιλαμβάνει πρήξιμο στο πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα, τη γλώσσα ή το λαιμό, δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή ή κνησμώδες εξάνθημα (κνίδωση). Βλέπε παράγραφο 2
- πόνος στο μάτι
- θαμπή όραση.

Αν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- πυρετός
- αίσθημα υπερβολικής κούρασης
- διάρροια
- δυσκοιλιότητα
- μειωμένη όρεξη
- κεφαλαλγία
- βλάβη των νεύρων που μπορεί να προκαλέσει μυρμηκίαση, μούδιασμα, ή πόνο
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- μυϊκοί σπασμοί
- πρησμένα χέρια, αστράγαλοι ή πόδια
- αίσθημα αδυναμίας
- οσφυαλγία
- ρίγη
- πνευμονική λοίμωξη (πνευμονία)
- βρογχίτιδα
- λοιμώξεις των αεραγωγών – όπως της ρινός, των παραρρίνιων κόλπων ή του λαιμού
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων που μεταφέρουν οξυγόνο στο αίμα (αναιμία)
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων που βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων (ουδετεροπενία, λεμφοπενία, λευκοπενία)
- χαμηλός αριθμός ενός τύπου κυττάρων του αίματος που ονομάζονται αιμοπετάλια, τα οποία βοηθούν στην πήξη του αίματος (θρομβοπενία)
- ασυνήθιστη αίσθηση στο δέρμα (όπως μυρμηγκίασμα ή σαν κάτι να σέρνεται πάνω στο δέρμα).

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- ανώμαλος καρδιακός παλμός (κολπική μαρμαρυγή)
- συσσώρευση υγρού στους πνεύμονες που σας κάνει να λαχανιάζετε
- γρίπη
- ουρολοίμωξη
- σοβαρή συστηματική λοίμωξη (σηψαιμία)
- αφυδάτωση
- λιποθυμία
- υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα
- χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα
- χαμηλά επίπεδα αντισωμάτων που ονομάζονται "ανοσοσφαιρίνες" στο αίμα, τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων (υπογαμμασφαιριναιμία)
- φλεγμονή του παγκρέατος
- ένας τύπος λοίμωξης από ιό του έρπητα (λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό)
- COVID-19.

Όχι Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το DARZALEX

Το DARZALEX θα φυλάσσεται στο νοσοκομείο ή στην κλινική.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την ετικέτα του φιαλιδίου μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C-8 °C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε τα φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ο επαγγελματίας υγείας σας θα απορρίψει τυχόν φάρμακα που δεν χρησιμοποιούνται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το DARZALEX

- Η δραστική ουσία είναι το daratumumab. Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg daratumumab. Κάθε φιαλίδιο πυκνού διαλύματος των 5 ml περιέχει 100 mg daratumumab. Κάθε φιαλίδιο πυκνού διαλύματος των 20 ml περιέχει 400 mg daratumumab.
- Τα άλλα συστατικά είναι L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 20, σορβιτόλη (E420), και ύδωρ για ενέσιμα (βλέπε «Το DARZALEX περιέχει σορβιτόλη» στην παράγραφο 2).

Εμφάνιση του DARZALEX και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το DARZALEX είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση και είναι ένα άχρωμο προς κίτρινο υγρό.

Το DARZALEX παρέχεται σε χάρτινο κουτί που περιέχει 1 γυάλινο φιαλίδιο.

Το DARZALEX παρέχεται επίσης ως συσκευασία έναρξης που περιέχει 11 φιαλίδια: (6 φιαλίδια x 5 ml + 5 φιαλίδια x 20 ml).

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι για εφάπαξ χρήση μόνο.

Προετοιμάστε το διάλυμα προς έγχυση χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική ως εξής:

- Υπολογίστε τη δόση (mg), το συνολικό όγκο (ml) του διαλύματος DARZALEX και τον αριθμό των φιαλιδίων DARZALEX που απαιτούνται με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς.
- Ελέγξτε ότι το διάλυμα DARZALEX είναι άχρωμο προς κίτρινο. Να μην χρησιμοποιείται αν υπάρχουν αδιαφανή σωματίδια, αποχρωματισμός ή άλλα ξένα σωματίδια.
- Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, αφαιρέστε από το σάκο/περιέκτη έγχυσης όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ισοδύναμο με τον απαιτούμενο όγκο του διαλύματος DARZALEX.
- Αναρροφήστε την απαιτούμενη ποσότητα διαλύματος DARZALEX και αραιώστε έως τον κατάλληλο όγκο προσθέτοντάς τον σε σάκο/περιέκτη έγχυσης που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Οι σάκοι/περιέκτες έγχυσης πρέπει να είναι κατασκευασμένοι από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), πολυπροπυλένιο (PP), πολυαιθυλένιο (PE) ή μείγμα πολυολεφίνης (PP+PE). Αραιώστε υπό κατάλληλες άσηπτες συνθήκες. Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένο περιεχόμενο του φιαλιδίου.
- Αναστρέψτε απαλά το σάκο/περιέκτη για να αναμίξετε το διάλυμα. Μην ανακινείτε.
- Ελέγχετε οπτικά τα παρεντερικώς χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα για την παρουσία σωματιδίων και αποχρωματισμού πριν από τη χορήγηση. Το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να αναπτύξει πολύ μικρά, ημιδιαφανή έως λευκά πρωτεϊνικά σωματίδια, καθώς το daratumumab είναι μία πρωτεΐνη. Να μην χρησιμοποιηθεί εάν παρατηρηθούν ορατά αδιαφανή σωματίδια, αποχρωματισμός ή ξένα σωματίδια.
- Δεδομένου ότι το DARZALEX δεν περιέχει συντηρητικό, το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται εντός 15 ωρών (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης) σε θερμοκρασία (15 °C-25 °C) και φωτισμό δωματίου.
- Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να αποθηκευτεί πριν τη χορήγηση για έως και 24 ώρες σε συνθήκες ψυγείου (2 °C-8 °C) και προστατευμένο από το φως. Μην καταψύχετε.
- Χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα με ενδοφλέβια έγχυση χρησιμοποιώντας σετ έγχυσης με προσαρμοσμένο ρυθμιστή ροής και ενσωματωμένο εν σειρά, αποστειρωμένο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο από σουλφονικό πολυαιθέρα (PES) (μέγεθος πόρων

0,22 ή 0,2 μικρόμετρα). Πρέπει να χρησιμοποιούνται σκευασματικά υλικά από πολυουρεθάνη (PU), πολυβουταδιένιο (PBD), PVC, PP ή PE.

- Το DARZALEX δεν πρέπει να συγχωρηγείται στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλους παράγοντες.
- Μη φυλάσσετε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο μέρος του διαλύματος έγχυσης για εκ νέου χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

DARZALEX 1.800 mg ενέσιμο διάλυμα daratumumab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το DARZALEX και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το DARZALEX
3. Πώς χορηγείται το DARZALEX
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το DARZALEX
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το DARZALEX και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το DARZALEX

Το DARZALEX είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία daratumumab. Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «μονοκλωνικά αντισώματα». Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι πρωτεΐνες που έχουν σχεδιαστεί για να αναγνωρίζουν και να επιτίθενται σε συγκεκριμένους στόχους στον οργανισμό. Το daratumumab έχει σχεδιαστεί για να προσκολλάται σε συγκεκριμένα μη φυσιολογικά κύτταρα του αίματος στον οργανισμό σας, έτσι ώστε το ανοσοποιητικό σας σύστημα να μπορεί να καταστρέψει αυτά τα κύτταρα.

Ποια είναι η χρήση του DARZALEX

Το DARZALEX χρησιμοποιείται σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω, που έχουν ένα τύπο καρκίνου που ονομάζεται «πολλαπλούν μυέλωμα». Πρόκειται για έναν τύπο καρκίνου του μυελού των οστών.

Το DARZALEX χρησιμοποιείται επίσης σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω, που έχουν ένα τύπο αιματολογικής διαταραχής που ονομάζεται «AL αμυλοείδωση». Στην AL αμυλοείδωση, τα μη φυσιολογικά κύτταρα του αίματος παράγουν μη φυσιολογικές πρωτεΐνες σε υπερβολικές ποσότητες, και αυτές εναποτίθενται σε διάφορα όργανα, με συνέπεια αυτά τα όργανα να μη λειτουργούν φυσιολογικά.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το DARZALEX

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το DARZALEX

- σε περίπτωση αλλεργίας στο daratumumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Μην χρησιμοποιήσετε το DARZALEX εάν το παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε βέβαιοι, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το DARZALEX.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το DARZALEX

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Το DARZALEX χορηγείται ως υποδόρια ένεση χρησιμοποιώντας μία μικρή βελόνα για να ενεθεί το φάρμακο κάτω από το δέρμα σας. Πριν και μετά από κάθε ένεση, θα σας χορηγούνται φάρμακα που

βοηθούν να μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (βλ. «Φάρμακα που χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με DARZALEX» στην παράγραφο 3). Οι αντιδράσεις αυτές είναι πιο πιθανό να εμφανιστούν με την πρώτη ένεση και οι περισσότερες αντιδράσεις εμφανίζονται την ημέρα της ένεσης. Αν έχετε εμφανίσει σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση μία φορά, οι πιθανότητες να εμφανιστεί ξανά είναι μικρότερες. Ωστόσο, ενδέχεται να εμφανιστούν καθυστερημένες αντιδράσεις έως 3-4 ημέρες μετά την ένεση. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μη χρησιμοποιήσει το DARZALEX εάν εμφανίσετε έντονη αντίδραση μετά την ένεση.

Σε κάποιες περιπτώσεις ενδέχεται να εμφανίσετε μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση που μπορεί να περιλαμβάνει πρήξιμο στο πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα, τη γλώσσα ή το λαιμό, δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή ή κνησμώδες εξάνθημα (κνίδωση). Βλέπε παράγραφο 4.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ή τα σχετιζόμενα συμπτώματα που αναφέρονται στην αρχή της παραγράφου 4. Αν εμφανίσετε σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, μπορεί να χρειαστείτε άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων σας ή μπορεί να χρειαστεί να διακοπούν οι ενέσεις. Όταν αυτές οι αντιδράσεις υποχωρήσουν ή βελτιωθούν, η ένεση μπορεί να ξεκινήσει ξανά.

Μειωμένος αριθμός αιμοσφαιρίων

Το DARZALEX μπορεί να μειώσει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων, και των κυττάρων του αίματος που λέγονται αιμοπετάλια, τα οποία βοηθούν στην πήξη του αίματος. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, όπως πυρετό, ή οποιαδήποτε συμπτώματα μειωμένου αριθμού αιμοπεταλίων, όπως μώλωπες ή αιμορραγία.

Μεταγγίσεις αίματος

Αν χρήζετε μετάγγισης αίματος, θα πρέπει πρώτα να υποβληθείτε σε εξέταση αίματος για τη διασταύρωση του αίματός σας. Το DARZALEX μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα αυτής της εξέτασης αίματος. Ενημερώστε το άτομο που διεξάγει αυτή την εξέταση ότι χρησιμοποιείτε το DARZALEX.

Ηπατίτιδα Β

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν είχατε ποτέ ή μπορεί να έχετε τώρα λοίμωξη από ηπατίτιδα Β. Αυτό απαιτείται καθώς το DARZALEX θα μπορούσε να καταστήσει εκ νέου ενεργό τον ιό της ηπατίτιδας Β. Ο γιατρός σας θα σας ελέγξει για σημεία αυτής της λοίμωξης πριν, κατά τη διάρκεια και για κάποιο χρονικό διάστημα μετά τη θεραπεία με DARZALEX. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν παρουσιάσετε κόπωση η οποία επιδεινώνεται, ή κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών σας.

Παιδιά και έφηβοι

Μην δώσετε το DARZALEX σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό συμβαίνει διότι δεν είναι γνωστό πώς θα τους επηρεάσει το φάρμακο.

Άλλα φάρμακα και DARZALEX

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται τα φάρμακα που μπορείτε να πάρετε χωρίς συνταγή και τα φυτικά φάρμακα.

Κύηση

Αν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.

Αν μείνετε έγκυος ενόσω λαμβάνετε αυτό το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Εσείς και ο γιατρός σας θα αποφασίσετε αν το όφελος από τη λήψη του φαρμάκου είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο για το μωρό σας.

Αντισύλληψη

Οι γυναίκες στις οποίες χορηγείται το DARZALEX θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 3 μήνες μετά τη θεραπεία.

Θηλασμός

Εσείς και ο γιατρός σας θα αποφασίσετε από κοινού αν το όφελος από το θηλασμό είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο για το μωρό σας. Αυτό συμβαίνει διότι το φάρμακο μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα και δεν είναι γνωστό πώς θα επηρεάσει το μωρό.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Ενδέχεται να αισθανθείτε κούραση αφότου πάρετε το DARZALEX, η οποία μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

Το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 15 ml, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση περιέχει σορβιτόλη

Η σορβιτόλη είναι μία πηγή φρουκτόζης. Αν ο γιατρός σας, σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα ή αν έχετε διαγνωστεί με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI), μία σπάνια γενετική διαταραχή, στην οποία το άτομο δεν μπορεί να διασπάσει την φρουκτόζη, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς χορηγείται το DARZALEX

Πόσο χορηγείται

Η δόση του DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση είναι 1.800 mg.

Το DARZALEX μπορεί να χορηγηθεί μόνο του ή μαζί με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος ή μαζί με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της AL αμυλοείδωσης. Το DARZALEX χορηγείται συνήθως ως ακολούθως:

- μία φορά την εβδομάδα για τις πρώτες 8 εβδομάδες
- στη συνέχεια μία φορά κάθε 2 εβδομάδες για 16 εβδομάδες
- και στη συνέχεια μία φορά κάθε 4 εβδομάδες, εφόσον η πάθησή σας δεν εμφανίζει επιδείνωση.

Όταν το DARZALEX χορηγείται μαζί με άλλα φάρμακα, ο γιατρός σας ενδέχεται να αλλάξει το χρονικό διάστημα μεταξύ των δόσεων καθώς και τον αριθμό των θεραπειών που θα λάβετε.

Πώς χορηγείται το φάρμακο

Το DARZALEX θα σας χορηγείται από έναν γιατρό ή νοσοκόμο με ένεση κάτω από το δέρμα σας (υποδόρια ένεση) εντός διαστήματος περίπου 3 έως 5 λεπτών. Χορηγείται στην περιοχή του στομάχου (κοιλιακή χώρα), όχι σε άλλες περιοχές του σώματος, και όχι σε περιοχές της κοιλιακής χώρας στις οποίες το δέρμα είναι ερυθρό, εμφανίζει μώλωπες, είναι ευαίσθητο, σκληρό ή υπάρχουν ουλές.

Αν κατά τη διάρκεια της ένεσης αισθανθείτε πόνο, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος ενδέχεται να διακόψει την ένεση και να σας χορηγήσει την υπόλοιπη ένεση σε άλλη περιοχή της κοιλιακής χώρας.

Φάρμακα που χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με DARZALEX

Μπορεί να σας χορηγηθούν φάρμακα προκειμένου να μειωθεί η πιθανότητα να εμφανίσετε έρπητα ζωστήρα.

Πριν από κάθε ένεση του DARZALEX θα σας χορηγούνται φάρμακα που βοηθούν στη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων. Σε αυτά μπορεί να περιλαμβάνονται:

- φάρμακα για αλλεργική αντίδραση (αντιισταμινικά)
- φάρμακα για φλεγμονή (κορτικοστεροειδή)

- φάρμακα για πυρετό (όπως παρακεταμόλη).

Μετά από κάθε ένεση του DARZALEX θα σας χορηγούνται φάρμακα (όπως κορτικοστεροειδή) για τη μείωση της εμφάνισης σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων.

Άτομα με αναπνευστικά προβλήματα

Αν έχετε αναπνευστικά προβλήματα, όπως άσθμα ή Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), θα σας χορηγηθούν εισπνεόμενα φάρμακα που βοηθούν στην αντιμετώπιση των αναπνευστικών σας προβλημάτων:

- φάρμακα που βοηθούν να μένουν ανοικτοί οι αεραγωγοί στους πνεύμονες (βρογχοδιασταλτικά)
- φάρμακα για τη μείωση του οιδήματος και του ερεθισμού στους πνεύμονές σας (κορτικοστεροειδή).

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση DARZALEX από την κανονική

Το φάρμακο αυτό θα σας χορηγείται από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Στην απίθανη περίπτωση που θα σας χορηγηθεί υπερβολική ποσότητα (υπερδοσολογία), ο γιατρός θα σας ελέγξει για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Αν ξεχάσετε το ραντεβού σας για να λάβετε το DARZALEX

Είναι πολύ σημαντικό να πηγαίνετε σε όλα τα ραντεβού ώστε να εξασφαλιστεί ότι η θεραπεία σας θα δράσει. Αν παραλείψετε μία συνάντηση, κανονίστε μία άλλη το συντομότερο δυνατό.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα εντός 3-4 ημερών μετά την ένεση. Μπορεί να χρειαστείτε άλλα φάρμακα ή μπορεί να χρειαστεί προσωρινή ή οριστική διακοπή των ενέσεων.

Αυτές οι αντιδράσεις περιλαμβάνουν τα παρακάτω συμπτώματα:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- ρίγη
- ερεθισμένος λαιμός, βήχας
- αδιαθεσία (ναυτία)
- έμετος
- κνησμός, καταρροή ή ρινική συμφόρηση
- λαχάνιασμα ή άλλα αναπνευστικά προβλήματα.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- θωρακική δυσφορία
- ζάλη (υπόταση)
- κνησμός
- συριγμός.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- σοβαρή αλλεργική αντίδραση που μπορεί να περιλαμβάνει πρήξιμο στο πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα, τη γλώσσα ή το λαιμό, δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή ή κνησμώδες εξάνθημα (κνίδωση). Βλέπε παράγραφο 2.
- πόνος στο μάτι

- θαμπή όραση.

Αν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Με το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση ενδέχεται να εμφανιστούν δερματικές αντιδράσεις στη θέση της ένεσης ή κοντά σε αυτή (τοπικές), συμπεριλαμβανομένων αντιδράσεων της θέσης ένεσης. Αυτές οι αντιδράσεις είναι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα). Τα συμπτώματα στη θέση της ένεσης μπορεί να περιλαμβάνουν ερυθρότητα του δέρματος, κνησμό, πρήξιμο, πόνο, μώλωπες, εξάνθημα, αιμορραγία.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- πυρετός
- αίσθημα υπερβολικής κούρασης
- διάρροια
- δυσκοιλιότητα
- μειωμένη όρεξη
- δυσκολία στον ύπνο
- κεφαλαλγία
- βλάβη των νεύρων που μπορεί να προκαλέσει μυρμηκίαση, μούδιασμα, ή πόνο
- εξάνθημα
- μυϊκοί σπασμοί
- πόνος στις αρθρώσεις
- πρησμένα χέρια, αστράγαλοι ή πόδια
- αίσθημα αδυναμίας
- οσφυαλγία
- πνευμονική λοίμωξη (πνευμονία)
- βρογχίτιδα
- λοιμώξεις των αεραγωγών – όπως της ρινός, των παραρρινίων κόλπων ή του λαιμού
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων που μεταφέρουν οξυγόνο στο αίμα (αναμία)
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων που βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων (ουδετεροπενία, λεμφοπενία, λευκοπενία)
- χαμηλός αριθμός ενός τύπου κυττάρων του αίματος που ονομάζονται αιμοπετάλια, τα οποία βοηθούν στην πήξη του αίματος (θρομβοπενία).

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- ανώμαλος καρδιακός παλμός (κολπική μαρμαρυγή)
- συσσώρευση υγρού στους πνεύμονες που σας κάνει να λαχανιάζετε
- συρολοίμωξη
- σοβαρή συστηματική λοίμωξη (σηψαιμία)
- αφυδάτωση
- υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα
- χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα
- χαμηλά επίπεδα αντισωμάτων που ονομάζονται "ανοσοσφαιρίνες" στο αίμα, τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων (υπογαμμασφαιριναιμία)
- αίσθημα ζάλης
- λιποθυμία
- πόνος στους μύες του θώρακα
- γρίπη
- ρίγη
- φαγούρα
- ασυνήθιστη αίσθηση στο δέρμα (όπως αίσθηση μυρμηκίασης ή σαν κάτι να σέρνεται πάνω στο δέρμα)

- φλεγμονή του παγκρέατος
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- COVID-19.

Όχι Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα)
- ένας τύπος λοίμωξης από ιό του έρπητα (λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το DARZALEX

Το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση θα φυλάσσεται στο νοσοκομείο ή στην κλινική.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την ετικέτα του φιαλιδίου μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C-8 °C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε τα φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ο επαγγελματίας υγείας σας θα απορρίψει τυχόν φάρμακα που δεν χρησιμοποιούνται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το DARZALEX

- Η δραστική ουσία είναι το daratumumab. Ένα ml διαλύματος περιέχει 120 mg daratumumab. Ένα φιαλίδιο ενέσιμου διαλύματος των 15 ml περιέχει 1.800 mg daratumumab.
- Τα άλλα συστατικά είναι ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20), L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 20, σορβιτόλη (E420) και ύδωρ για ενέσιμα (βλέπε «Το DARZALEX περιέχει νάτριο και σορβιτόλη» στην παράγραφο 2).

Εμφάνιση του DARZALEX και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση είναι ένα άχρωμο έως κίτρινο υγρό.

Το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση παρέχεται σε χάρτινο κουτί που περιέχει 1 γυάλινο φιαλίδιο μίας δόσης.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

Hrvatska

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

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση θα πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας.

Για την αποτροπή σφαλμάτων στη φαρμακευτική αγωγή, είναι σημαντικό να πραγματοποιείται έλεγχος της επισήμανσης των φιαλιδίων προκειμένου να διασφαλίζεται ότι χορηγούνται στον ασθενή το κατάλληλο σκεύασμα (ενδοφλέβιο ή υποδόριο σκεύασμα) και η κατάλληλη δόση, ως αυτά έχουν συνταγογραφηθεί. Το ενέσιμο διάλυμα DARZALEX θα πρέπει να χορηγείται μόνο με υποδόρια ένεση, χρησιμοποιώντας την καθορισμένη δόση. Το υποδόριο σκεύασμα DARZALEX δεν προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση.

Το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση προορίζεται για εφάπαξ χρήση μόνο και είναι έτοιμο προς χρήση.

- Το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση είναι συμβατό με σύριγγες από πολυπροπυλένιο ή πολυαιθυλένιο, σετ υποδόριας έγχυσης από πολυπροπυλένιο, πολυαιθυλένιο ή πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) και βελόνες μεταφοράς και ένεσης από ανοξείδωτο χάλυβα.

- Το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση πρέπει να είναι ένα διαυγές έως ιριδίζον και άχρωμο έως κίτρινο διάλυμα. Να μην χρησιμοποιείται αν υπάρχουν αδιαφανή σωματίδια, αποχρωματισμός ή άλλα ξένα σωματίδια.
- Απομακρύνετε το φιαλίδιο του DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση από το ψυγείο (2 °C-8 °C) και αφήστε το να έρθει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (15 °C-30 °C). Το μη διατηρημένο φιαλίδιο μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασία και φως περιβάλλοντος για μέγιστο διάστημα 24 ωρών στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Να φυλάσσεται μακριά από την απευθείας έκθεση στο φως του ήλιου. Μην ανακινείτε.
- Προετοιμάστε τη δοσολογική σύριγγα σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.
- Για να αποφευχθεί η απόφραξη της βελόνας, προσαρτήστε τη βελόνα της υποδερμικής ένεσης ή το σετ υποδόριας έγχυσης στη σύριγγα αμέσως πριν από την ένεση.

Φύλαξη της προετοιμασμένης σύριγγας

- Εάν η σύριγγα που περιέχει το DARZALEX δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, φυλάσσετε το διάλυμα του DARZALEX για έως 24 ώρες στο ψυγείο ακολουθούμενες από έως και 12 ώρες στους 15 °C-25 °C και φως περιβάλλοντος. Εάν φυλάσσεται στο ψυγείο, αφήστε το διάλυμα να φτάσει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος πριν τη χορήγηση.

Χορήγηση

- Ενέστε 15 ml DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση στον υποδόριο ιστό της κοιλιακής χώρας περίπου 7,5 cm δεξιά ή αριστερά του ομφαλού σε διάστημα περίπου 3-5 λεπτών. Μη ενίετε το διάλυμα DARZALEX για υποδόρια ένεση σε άλλα σημεία του σώματος καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.
- Οι θέσεις των ενέσεων θα πρέπει να εναλλάσσονται κατά τις διαδοχικές ενέσεις.
- Το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση δεν πρέπει ποτέ να ενίεται σε περιοχές στις οποίες το δέρμα είναι ερυθρό, εμφανίζει μώλωπες, είναι ευαίσθητο, σκληρό ή σε περιοχές στις οποίες υπάρχουν ουλές.
- Στην περίπτωση που ο ασθενής εμφανίσει άλγος, διακόψτε προσωρινά ή επιβραδύνετε τον ρυθμό χορήγησης. Στην περίπτωση που το άλγος δεν μετριαστεί με την επιβράδυνση της ένεσης, μπορεί να επιλεγεί μία δεύτερη θέση ένεσης στην αντίθετη πλευρά της κοιλιακής χώρας για τη χορήγηση της υπόλοιπης δόσης.
- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση, μη χορηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για υποδόρια χρήση στην ίδια θέση με το DARZALEX.
- Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.