

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

DARZALEX 20 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett ta' 5 mL fih 100 mg ta' daratumumab (20 mg daratumumab f'kull mL).

Kull kunjett ta' 20 mL fih 400 mg ta' daratumumab (20 mg daratumumab f'kull mL).

Daratumumab huwa antikorp monoklonali IgG1 κ uman kontra l-antigen CD38, magħmul f'linja ta' ċelluli mammiferi (Ovarju tal-Hamster Ċiniż) bl-użu tat-teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunjett ta' 5 mL ta' soluzzjoni għall-infużjoni fih 273.3 mg ta' sorbitol (E420).

Kull kunjett ta' 20 mL ta' soluzzjoni għall-infużjoni fih 1093 mg ta' sorbitol (E420).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Is-soluzzjoni hija minn bla kulur sa safra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

DARZALEX huwa indikat:

- flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone jew ma' bortezomib, melphalan u prednisone għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li tkun għadha kemm giet dijanjostikata li ma jkunux eligibbli għal trapjant awtologu taċ-ċelluli stem.
- flimkien ma' bortezomib, thalidomide u dexamethasone għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li tkun għadha kemm giet dijanjostikata li huma eligibbli għal trapjant awtologu taċ-ċelluli stem.
- flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone, jew bortezomib u dexamethasone, għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li jkunu rċivew mill-inqas terapija waħda oħra qabel.
- bħala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li rkadiet jew li ma wegħbitx għat-trattament, li t-terapija tagħhom qabel kienet tinkludi inibitur ta' proteasome u sustanza immunomodulatorja u li wrew progressjoni tal-marda meta kienu fuq l-aħħar terapija tagħhom.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

DARZALEX għandu jingħata minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa, f'ambjent fejn ikunu disponibbli faċilitajiet ta' risuxxitazzjoni.

Għandhom jingħataw prodotti mediċinali qabel u wara l-infużjoni biex inaqqsu r-riskju ta' reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni (IRRs, infusion related reactions) b'daratumumab. Ara taħt "Prodotti mediċinali rrakkomandati flimkien miegħu", "Immaniġġjar ta' reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni" u sezzjoni 4.4.

Pozoloġija

L-iskeda tal-ġhoti tad-doża flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone (reġimen ta' ċiklu ta' 4 ġimghat) u għall-monoterapija

Id-doża rrakkomandata hija DARZALEX 16-il mg/kg piż tal-ġisem mogħtija bħala infużjoni fil-vini skont l-iskeda ta' ġhoti tad-doži li ġejja f'tabella 1.

Tabella 1: Skeda għall-ġhoti tad-doži ta' DARZALEX flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone (Rd) (reġimen ta' ċiklu ta' 4 ġimghat għall-ġhoti tad-doża) u għall-monoterapija

Ġimghat	Skeda
Ġimghat 1 sa 8	darba fil-ġimgha (total ta' 8 doži)
Ġimghat 9 sa 24 ^a	kull ġimagħtejn (total ta' 8 doži)
Ġimgha 25 'il quddiem sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda ^b	kull erba' ġimghat

^a L-ewwel doża tal-iskeda ta' ġhoti ta' doża kull ġimagħtejn tingħata f'ġimgha 9.

^b L-ewwel doża tal-iskeda ta' ġhoti ta' doża kull 4 ġimghat tingħata f'ġimgha 25.

Dexamethasone għandu jingħata bid-doża ta' 40 mg/ġimgha (jew doża mnaqqa ta' 20 mg/ġimgha għal pazjenti > 75 sena).

Għad-doża u l-iskeda ta' prodotti mediċinali mogħtija flimkien ma' DARZALEX, ara sezzjoni 5.1 u s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tagħhom.

L-iskeda tal-ġhoti tad-doża flimkien ma' bortezomib, melphalan u prednisone (reġimens ta' ċikli ta' 6 ġimghat)

Id-doża rrakkomandata hija DARZALEX 16-il mg/kg piż tal-ġisem mogħtija bħala infużjoni fil-vina skont l-iskeda ta' ġhoti tad-doži li ġejja f'tabella 2.

Tabella 2: L-iskeda tal-ġhoti ta' DARZALEX flimkien ma' bortezomib, melphalan u prednisone (JVMP); reġimen tal-ġhoti tad-doża f'ċikli ta' 6 ġimghat)

Ġimghat	Skeda
Ġimghat 1 sa 6	kull ġimgha (total ta' 6 doži)
Ġimghat 7 sa 54 ^a	kull tlett ġimghat (total ta' 16-il doża)
Ġimgha 55 'il quddiem sakemm kien hemm progressjoni tal-marda ^b	kull erba' ġimghat

^a L-ewwel doża tal-iskeda tal-ġhoti tad-doża kull 3 ġimghat tingħata f'ġimgha 7.

^b L-ewwel doża tal-iskeda tal-ġhoti tad-doża kull 4 ġimghat tingħata f'ġimgha 55.

Bortezomib jingħata darbtejn fil-ġimgha fil-ġimghat 1, 2, 4 u 5 għall-ewwel ċiklu ta' 6 ġimghat, segwit minn **darba** fil-ġimgha fil-ġimghat 1, 2, 4 u 5 għal tmien ċikli oħra ta' 6 ġimghat. Għal informazzjoni dwar id-doża ta' VMP u l-iskeda tad-doża meta jingħata ma' DARZALEX, ara sezzjoni 5.1.

L-iskeda tal-ġhoti tad-doża flimkien ma' bortezomib, thalidomide u dexamethasone (reġimen tal-ġhoti tad-doża f'ċikli ta' 4 ġimghat) għat-trattament ta' pazjenti li jkun għadhom kemm ġew dijanjostikati li jkunu eliġibbli għal trapjant awtologu taċ-ċelluli stem (ASCT, autologous stem cell transplant)

Id-doża rrakkomandata hija DARZALEX 16-il mg/kg piż tal-ġisem bħala infużjoni fil-vini skont l-iskeda ta' ġhoti tad-doži li ġejja f'tabella 3.

Tabella 3: L-iskeda tal-ġhoti tad-doża ta' DARZALEX flimkien ma' bortezomib, thalidomide u dexamethasone (VTd); reġimen tal-ġhoti tad-doża f'ċikli ta' 4 ġimghat)

Fażi tat-trattament	Ġimghat	Skeda
Induzzjoni	Ġimghat 1 sa 8	kull ġimgha (total ta' 8 doži)
	Ġimghat 9 sa 16 ^a	kull ġimagħtejn (total ta' 4 doži)
Waqqfu għal kimoterapija b'doża għolja u ASCT		
Konsolidazzjoni	Ġimghat 1 sa 8 ^b	Kull ġimagħtejn (total ta' 4 doži)

^a L-ewwel doża tal-iskeda tal-ghoti tad-doża kull ġimagħtejn tingħata f' ġimgha 9.

^b L-ewwel doża tal-iskeda tal-ghoti tad-doża kull ġimagħtejn tingħata f' ġimgha 1 meta t-ttrattament jinbeda mill-ġdid wara ASCT.

Dexamethasone għandu jingħata bid-doża ta' 40 mg fil-jiem 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 u 23 tač-čikli 1 u 2, u bid-doża ta' 40 mg fil-jiem 1-2 u bid-doża ta' 20 mg fil-jiem sussegwenti tal-ghoti tad-doża (jiem 8, 9, 15, 16) tač-čikli 3-4. Dexamethasone 20 mg għandu jingħata fil-jiem 1, 2, 8, 9, 15, 16 fič-čikli 5 u 6.

Għad-doża u l-iskeda ta' prodotti medičinali mogħtija flimkien ma' DARZALEX, ara sezzjoni 5.1 u s-Sommarju tal-Karatterističi tal-Prodott tagħhom.

L-iskeda għall-ghoti tad-doża flimkien ma' bortezomib u dexamethasone (regimen ta' čiklu ta' 3 ġimghat)

Id-doża rrakkomandata hija DARZALEX 16-il mg/kg piž tal-ġisem mogħti bhala infużjoni fil-vini skont l-iskeda ta' għoti tad-doži li ġejja f' tabella 4.

Tabella 4: Skeda għall-ghoti tad-doži ta' DARZALEX flimkien ma' bortezomib u dexamethasone (Vd) (regimen ta' čiklu ta' 3 ġimghat għall-ghoti tad-doża)

Ġimghat	Skeda
Ġimghat 1 sa 9	darba fil-ġimgha (total ta' 9 doži)
Ġimghat 10 sa 24 ^a	kull tliet ġimghat (total ta' 5 doži)
Ġimgha 25 'il quddiem sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda ^b	kull erba' ġimghat

^a L-ewwel doża tal-iskeda ta' għoti ta' doża kull 3 imghat tingħata f' ġimgha 10.

^b L-ewwel doża tal-iskeda ta' għoti ta' doża kull 4 ġimghat tingħata f' ġimgha 25.

Dexamethasone għandu jingħata bid-doża ta' 20 mg fil-jiem 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 u 12 għall-ewwel 8 čikli ta' trattament b' bortezomib jew bid-doża mnaqqsa ta' 20 mg/ġimgha għal pazjenti > 75 sena, b' piž tal-ġisem inqas minn dak normali (BMI < 18.5), dijabete mellitus mhux ikkonrollata tajjeb jew intolleranza prečedenti għal terapija bl-isterojdi.

Għad-doża u l-iskeda ta' prodotti medičinali mogħtija flimkien ma' DARZALEX, ara sezzjoni 5.1 u s-Sommarju tal-Karatterističi tal-Prodott tagħhom.

Rati tal-infużjoni

Wara d-dilwizzjoni l-infużjoni ta' DARZALEX għandha tingħata ġol-vina bir-rata inizjali ta' infużjoni kif ipprezentat f' tabella 5 hawn taħt. Žieda b' inkrementi fir-rata tal-infużjoni għandha titqies biss fin-nuqqas ta' reazzjonijiet għall-infużjoni.

Biex ikun iffacilitat l-ghoti, l-ewwel doża ta' 16-il mg/kg ordnata f' ġimgha 1 tista' tinqasam fuq jumejn konsekuttivi i.e. 8 mg/kg f' jum 1 u f' jum 2 rispettivament, ara tabella 5 taħt.

Tabella 5: Rati ta' infużjoni għall-ghoti ta' DARZALEX (16-il mg/kg)

	Volum ta' dilwizzjoni	Rata inizjali (l-ewwel siegħa)	Žieda tar-rata ^a	Rata massima
Infużjoni ta' ġimgha 1				
<i>Għażla 1 (Infużjoni ta' doża wahda)</i>				
Ġimgha 1 jum 1 (16-il mg/kg)	1000 mL	50 mL/siegħa	50 mL/siegħa kull siegħa	200 mL/siegħa
<i>Għażla 2 (Infużjoni ta' doża maqsuma)</i>				
Ġimgha 1 jum 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/siegħa	50 mL/siegħa kull siegħa	200 mL/siegħa
Ġimgha 1 jum 2 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/siegħa	50 mL/siegħa kull siegħa	200 mL/siegħa
Infużjoni ta' ġimgha 2 (16-il mg/kg)^b	500 mL	50 mL/siegħa	50 mL/siegħa kull siegħa	200 mL/siegħa

Infużjonijiet sussegwenti (mill-ġimgħa 3 'l quddiem, 16-il mg/kg)^c	500 mL	100 mL/siegħa	50 mL/siegħa kull siegħa	200 mL/siegħa
--	--------	---------------	--------------------------	---------------

^a Żieda b'inkrementi fir-rata tal-infużjoni għandha titqies biss fin-nuqqas ta' reazzjonijiet għall-infużjoni.

^b Volum ta' dilwizzjoni ta' 500 mL għad-doża ta' 16-il mg/kg għandu jintuża biss jekk ma kien hemm l-ebda IRRs il-ġimgħa ta' qabel. Inkella, kompli uża volum ta' dilwizzjoni ta' 1000 mL.

^c Rata inizjali modifikta (100 mL/siegħa) għall-infużjonijiet sussegwenti (i.e. minn ġimgħa 3 'l quddiem) għandha tintuża biss jekk ma kien hemm l-ebda IRRs matul l-infużjoni ta' qabel. Inkella, kompli uża l-istruzzjonijiet indikati fit-tabella għar-rata ta' infużjoni ta' ġimgħa 2.

Ġestjoni ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Prodotti mediċinali ta' qabel l-infużjoni għandhom jingħataw biex inaqqsu r-riskju ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRRs) qabel it-trattament b'DARZALEX.

Għal IRRs ta' kwalunkwe grad/severità, minnufih waqqaf l-infużjoni ta' DARZALEX u gġestixxi s-sintomi.

Il-ġestjoni ta' IRRs għandu mnejn ikun jeħtieġ aktar tnaqqis fir-rata ta' infużjoni, jew il-waqfien ta' trattament b'DARZALEX kif spjegat hawn isfel (ara sezzjoni 4.4).

- Grad 1-2 (hafif għal moderat): Ġaladarba s-sintomi tar-reazzjoni jgħaddu, l-infużjoni għandha tkompli b'mhux aktar minn nofs ir-rata li fiha seħhet l-IRR. Jekk il-pazjent ma jesperjenzax xi sintomi ohra ta' IRR, iż-żieda fir-rata ta' infużjoni tista' titkompla b'żidiet u intervalli kif ikun xieraq b'mod kliniku sar-rata massima ta' 200 mL/siegħa (tabella 5).
- Grad 3 (sever): Ġaladarba s-sintomi tar-reazzjoni jgħaddu, it-tkomplija mill-ġdid tal-infużjoni għandha tiġi kkonsiderata b'mhux aktar minn nofs ir-rata li fiha seħhet ir-reazzjoni. Jekk il-pazjent ma jesperjenzax sintomi addizzjonali, ir-rata ta' żieda fl-infużjoni tista' titkompla b'żidiet u intervalli kif ikun xieraq (tabella 5). Il-proċedura t'hawn fuq għandha titkompla f'każ li sintomi ta' grad 3 jergġhu sseħhu. Waqqaf b'mod permanenti DARZALEX meta sseħh it-tielet reazzjoni għall-infużjoni ta' grad 3 jew aktar.
- Grad 4 (li jhedded il-ħajja): Waqqaf b'mod permanenti t-trattament b'DARZALEX

Doża maqbuża

Jekk doża ppjanata ta' DARZALEX tinqabeż, id-doża għandha tingħata kemm jista' jkun malajr u għal din ir-raġuni l-iskeda tal-għoti tad-doži għandha tiġi aġġustata, u għandu jinżamm l-intervall tat-trattament.

Modifikazzjonijiet fid-doża

Ma huwa rrakkomandat l-ebda tnaqqis fid-doża ta' DARZALEX. Jista' jkun meħtieġ dewmien għall-għoti tad-doża biex jithalla jsir irkupru tal-għadd taċ-ċelluli tad-demem f'każ ta' tossiċità ematoloġika (ara sezzjoni 4.4). Għal informazzjoni dwar prodotti mediċinali mogħtija flimkien ma' DARZALEX, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tagħhom.

Prodotti mediċinali rrakkomandati flimkien miegħu

Prodott mediċinali qabel l-infużjoni

Għandhom jingħataw prodotti mediċinali qabel l-infużjoni biex inaqqsu r-riskju ta' IRRs lill-pazjenti kollha minn siegħa – 3 sigħat qabel kull infużjoni ta' DARZALEX kif ġej:

- Kortikosteroid (li jaħdem fit-tul jew jaħdem b'mod intermedju)
 - Monoterapija: Methylprednisolone 100 mg, jew l-ekwivalenti, mogħti mill-vini. Wara t-tieni infużjoni, id-doża tal-kortikosteroid tista' titnaqqas (methylprednisolone 60 mg mill-ħalq jew mill-vini).
 - Terapija ta' kombinazzjoni: Dexamethasone 20 mg (jew ekwivalenti), mogħti qabel kull infużjoni ta' DARZALEX. Meta dexamethasone jkun il-kortikosteroid speċifiku tal-iskeda fl-isfond, id-doża ta'

trattament ta' dexamethasone minflok se sservi bhala prodott medicinali qabel l-infuzjoni fil-jiem tal-infuzjoni ta' DARZALEX (ara sezzjoni 5.1).

Dexamethasone jinghata mill-vini qabel l-ewwel infuzjoni ta' DARZALEX u għoti mill-halq jista' jitqies qabel infuzjonijiet sussegwenti. Kortikosteroidi addizzjonali speċifiċi għar-regimen fl-isfond (eż. prednisone) m'għandhomx jittiehdu fil-granet tal-infuzjoni ta' DARZALEX meta l-pazjenti jkunu rċievew dexamethasone bhala prodott medicinali qabel l-infuzjoni.

- Medicini kontra d-deni (paracetamol 650 sa 1000 mg mill-halq)
- Antiistamina (diphenhydramine 25 sa 50 mg jew l-ekwivalenti mill-halq jew mill-vini).

Prodott medicinali wara l-infuzjoni

Prodotti medicinali wara l-infuzjoni għandhom jinghataw biex inaqqsu r-riskju ta' IRRs li jdumu biex johrogu kif ġej:

- Monoterapija:
Kortikosteroid mill-halq (20 mg methylprednisolone jew doża ekwivalenti ta' kortikosteroid li jahdem b'mod intermedju jew fit-tul skont l-istandards lokali) għandu jinghata kuljum fil-jumejn ta' wara l-infuzjonijiet kollha (jinbdew fil-jum ta' wara l-infuzjoni).
- Terapija ta' kombinazzjoni:
Ikkunsidra l-għoti ta' doża baxxa ta' methylprednisolone (≤ 20 mg) mill-halq jew l-ekwivalenti tiegħu fil-jum ta' wara l-infuzjoni ta' DARZALEX. Madankollu, jekk fl-isfond jinghata kortikosteroid speċifiku għar-regimen (eż. dexamethasone, prednisone) fil-jum ta' wara l-infuzjoni ta' DARZALEX, jistgħu ma jkunux meħtieġa prodotti medicinali addizzjonali wara l-infuzjoni (ara sezzjoni 5.1).

B'mod addizzjonali, għall-pazjenti bi storja ta' mard ostruttiv kroniku tal-pulmuni, għandu jitqies l-użu ta' prodotti medicinali wara l-infuzjoni inkluż dawk li jwessgħu il-bronki li jahdmu għal hin qasir jew għal hin twil, u kortikosteroidi li jingibdu man-nifs. Wara l-ewwel erba' infuzjonijiet, jekk il-pazjenti ma jkollux IRRs kbar, dawn il-prodotti medicinali li jinghataw wara l-infuzjoni li jingibdu man-nifs jistgħu jitwaqqfu skont kif jidhirlu xieraq it-tabib.

Profilassi għall-attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-herpes zoster

Għandha titqies profilassi għall-prevenzjoni tal-attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-herpes zoster.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Ma saru l-ebda studji formali b'daratumumab f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Abbażi ta' analiżi ta' farmakokinetika (PK - pharmacokinetic) tal-popolazzjoni ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għall-pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Ma saru l-ebda studji formali ta' daratumumab f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Abbażi ta' analiżi ta' PK tal-popolazzjoni, ma huma meħtieġa l-ebda aġġustamenti fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani

Ma huma meqjusa meħtieġa l-ebda aġġustamenti fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' DARZALEX fit-tfal b'età taħt it-18-il sena ma ġewx determinati. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

DARZALEX jingħata bhala infużjoni fil-vini wara dilwizzjoni b' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%). Għal istruzzjonijiet dwar id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-għoti, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni

DARZALEX jista' jikkawża IRRs serji, inklużi reazzjonijiet anaflattiċi (ara sezzjoni 4.8). Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja u ġew irrappurtati riżultati fatali.

Il-pazjenti kollha għandhom jiġu mmonitorjati matul l-infużjoni kollha għal IRRs. Għall-pazjenti li jkollhom IRRs ta' kwalunkwe grad, kompli mmonitorja wara l-infużjoni sakemm is-sintomi jgħaddu.

Fi studji kliniċi, IRRs ġew irrappurtati f' madwar nofs il-pazjenti kollha trattati b'DARZALEX.

Il-maġġoranza tal-IRRs seħħew mal-ewwel infużjoni u kienu ta' grad 1-2 (ara sezzjoni 4.8). Erbgħa fil-mija tal-pazjenti kollha kellhom IRR f' aktar minn infużjoni waħda. Seħħew reazzjonijiet severi, inkluż bronkospazmu, ipoksja, dispnea, pressjoni għolja, edima fil-laringi, edima fil-pulmuni u reazzjonijiet avversi okulari (li jinkludu effużjoni korojdali, majopja akuta u glawkoma akuta tal-angolu magħluq). Is-sintomi kienu jinkludu l-aktar kongestjoni fl-immieher, sogħla, irritazzjoni fil-gerżuma, tkexkix ta' bard, rimettar u nawsja. Sintomi inqas komuni kienu tharhir, rinite allergika, deni, skumdità fis-sider, prurite, pressjoni baxxa u vista m'ajpra (ara sezzjoni 4.8).

Qabel it-trattament b'DARZALEX il-pazjenti għandhom jiġu medikati b' antiistamini, mediċini kontra d-deni u kortikosteroidi biex jitnaqqas ir-riskju ta' IRRs. L-infużjoni ta' DARZALEX għandha titwaqqaf għall-IRRs ta' kwalunkwe qawwa u għandu jinbeda immanigġjar mediku/trattament ta' sapport għall-IRRs skont il-htieġa. Għall-pazjenti b' IRRs ta' grad 1, 2, jew 3, ir-rata tal-infużjoni għandha titnaqqas meta wiehed jerga' jibda l-infużjoni mill-gdid. Jekk isseħħ reazzjoni anafilattika jew ta' theddida għall-ħajja (grad 4) għall-infużjoni, għandha tinbeda risuxxitazzjoni xierqa ta' emerġenza immedjament. It-terapija b'DARZALEX għandha titwaqqaf immedjament u b' mod permanenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3).

Biex jitnaqqas ir-riskju ta' IRRs li jdumu biex joħorgu, għandhom jingħataw kortikosteroids mill-ħalq lill-pazjenti kollha wara infużjonijiet ta' DARZALEX. B' mod addizzjonali għandu jitqies l-użu ta' prodotti mediċinali wara l-infużjoni (eż. kortikosteroidi li jingibdu man-nifs, prodotti mediċinali li jwessgħu il-bronki li jaħdmu għal hin qasir jew għal hin twil) għall-pazjenti bi storja ta' mard ta' ostruzzjoni kronika fil-pulmuni biex jiġu mmanigġjati kumplikazzjonijiet respiratorji jekk dawn isehħu. Jekk isehħu sintomi okulari, interrompi l-infużjoni ta' DARZALEX u fittex evalwazzjoni oftalmoloġika immedjata qabel terġa' tibda DARZALEX (ara sezzjoni 4.2).

Newtropsenja/tromboċitopenija

DARZALEX jista' jżid in-newtropsenja u t-tromboċitopenija kkagunati mit-terapija fl-isfond (ara sezzjoni 4.8).

L-ghadd shih taç-ċelluli tad-demmm għandu jiġi mmonitorjat b'mod perjodiku matul it-trattament skont l-informazzjoni dwar kif it-terapija fl-isfond għandhom jiġu ordnati b'riċetta. Il-pazjenti b'newtopenija għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' infezzjoni. Jista' jkun meħtieġ dewmien fl-ghoti ta' DARZALEX biex l-ghadd taç-ċelluli tad-demmm jithallew jirkupraw. Ma huwa rrakkomandat l-ebda tnaqqis fid-doża ta' DARZALEX. Ikkunsidra kura ta' sostenn bi trasfużjonijiet jew fatturi ta' tkabbir.

Interferenza ma' test indirett ta' antiglobulina (test indirett ta' Coombs)

Daratumumab jintrabat ma' CD38 li jinstab f'livelli baxxi fuq iċ-ċelluli homor tad-demmm (RBCs - red blood cells) u jista' jwassal għal-test pożittiv indirett ta' Coombs. Test indirett ta' Coombs medjat minn daratumumab jista' jippersisti sa 6 xhur wara l-aħħar infużjoni ta' daratumumab. Għnadu jiġi rikonoxxut il-fatt li daratumumab marbut ma' RBCs jista' jaħbi l-identifikazzjoni tal-eżistenza ta' antikorp għal antiġens minuri fis-serum tal-pazjent. Id-determinazzjoni tat-tip ta' demm ABO u Rh ma jiġux milquta.

Il-pazjenti għandu jittihdilhom it-tip tad-demmm tagħhom u jsirilhom eżami tad-demmm qabel jibdew trattament b'daratumumab. Il-fenotipar għandu jiġi kkonsidrat qabel ma jinbeda t-trattament b'daratumumab skont il-prassi lokali. Il-ġenotipar taç-ċelluli l-homor tad-demmm mhux affettwat minn daratumumab u jista' jsir fi kwalunkwe ħin.

F'każ ta' trasfużjoni ppjanata ċ-ċentri ta' trasfużjoni tad-demmm għandhom jiġu avżati b'din l-interferenza mat-testijiet indiretti ta' antiglobulina (ara sezzjoni 4.5). Jekk tkun tinhtieg trasfużjoni ta' emerġenza, jistgħu jingħataw RBC's li ma jkunux ġew ittestjati għall-kompatibiltà bejn id-donatur u min se jirċevih u li jkunu kompatibbli għal ABO/RhD skont il-prattika tal-bank tad-demmm lokali.

Interferenza mad-determinazzjoni ta' rispons komplut

Daratumumab huwa antikorp monoklonali IgG kappa uman li jista' jiġi rilevat kemm f'analizi ta' elettroforesi ta' proteini fis-serum (SPE, serum protein electrophoresis) u f'immunofissazzjoni (IFE, immunofixation) użati fil-monitoraġġ kliniku ta' proteina M endoġena (ara sezzjoni 4.5). Din l-interferenza tista' thalli impatt fuq id-determinazzjoni ta' rispons komplut u ta' progressjoni tal-marda f'xi pazjenti bi proteina ta' majeloma IgG kappa.

Riattivazzjoni tal-virus tal-epatite B (HBV)

Riattivazzjoni tal-virus tal-epatite B, li f'xi każijiet kien fatali, ġie rrapportat f'pazjenti ttrattati b'DARZALEX. L-iscreening għall-HBV għandu jsir fil-pazjenti kollha qabel il-bidu tat-trattament b'DARZALEX.

Għall-pazjenti bi xhieda ta' seroloġija pożittiva għall-HBV, immonitorja għal sinjali kliniċi u tal-laboratorju ta' riattivazzjoni tal-HBV waqt, u għal mill-inqas sitt xhur wara t-tmiem tat-trattament b'DARZALEX. Immaniġġja l-pazjenti skont il-linji gwida kliniċi attwali. Ikkunsidra konsulta ma' espert fil-marda tal-epatite skont kif ikun indikat b'mod kliniku.

F'pazjenti li jizviluppaw riattivazzjoni tal-HBV waqt li jkunu fuq DARZALEX, waqqaf it-trattament b'DARZALEX u ibda trattament xieraq. Il-bidu mill-ġdid tat-trattament b'DARZALEX f'pazjenti li r-riattivazzjoni tal-HBV tagħhom tkun ikkontrollata b'mod adegwat għandu jiġi diskuss ma' tobbja b'esperjenza fl-immaniġġjar tal-HBV.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih sorbitol (E420). Pazjenti b'intolleranza ereditarja għal fructose (HFI – hereditary fructose intolerance) m'għandhomx jingħataw dan il-prodott mediċinali sakemm ma jkunx strettament meħtieġ.

Qabel ma jingħata dan il-prodott mediċinali għandha tittiehed storja dettaljata fir-rigward tas-sintomi ta' HFI ta' kull pazjent.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Bħala antikorp monoklonali IgG1κ, it-tnehhija mill-kliewi u metabolizmu fil-fwied medjat mill-enzimi, ta' daratumumab mhux mibdul huma improbabbli li jirrapprezentaw rotot prinċipali ta' eliminazzjoni. Fil-fatt, varjazzjonijiet fl-enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċina mhumiex mistennija jaffettwaw l-eliminazzjoni ta' daratumumab. Minħabba l-affinità kbira ma' epitope uniku fuq CD38, daratumumab mhuwiex mistenni li jibdel l-enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċina.

Valutazzjonijiet farmakokinetiċi kliniċi ta' daratumumab flimkien ma' lenalidomide, pomalidomide, thalidomide, bortezomib u dexamethasone ma' indikaw l-ebda interazzjoni bejn mediċina u oħra li kienet rilevanti b'mod kliniku bejn daratumumab u dawn il-prodotti mediċinali b'molekula żgħira.

Interferenza ma' test indirett ta' antiglobulina (test indirett ta' Coombs)

Daratumumab jintrabat ma' CD38 fuq l-RBCs u jinterferixxi mat-testijiet ta' kompatibilità, inkluż stħarrig għal antikorpi u l-kompatibilità tad-demem tad-donatur u ta' min ikun se jirċevih (ara sezzjoni 4.4). Il-metodi ta' mitigazzjoni tal-interferenza ta' daratumumab jinkludu t-trattament tal-RBCs li jirreaġixxu ma' dithiothreitol (DTT) biex ifixkel l-irbit ma' daratumumab jew metodi oħra lokalment validati. Minħabba li s-sistema tal-grupp tad-demem Kell hija sensitiva wkoll għal trattament b'DTT, għandhom jiġu fornuti unitajiet negattivi għal Kell wara li wiehed ikun eskluża jew identifika alloantikorpi bl-użu ta' RBCs ittrattati b'DTT. Inkella, finotipar jew ġenotipar jistgħu wkoll jiġu kkonsidrati (ara sezzjoni 4.4).

Interferenza ma' testijiet ta' elettroforesi ta' proteini fis-serum u immunofissazzjoni

Daratumumab jista' jiġi rilevat f'assaggi ta' elettroforesi ta' proteini fis-serum (SPE) u immunofissazzjoni (IFE) użati għal monitoraġġ ta' immunoglobulini (proteina M) monoklonali morda. Dan jista' jwassal għal assaggi pożittivi foloz ta' SPE u IFE f'pazjenti bi proteina ta' majeloma IgG kappa ikollhom impatt fl-istima inizjali ta' risponsi kompluti skont il-kriterji tal-International Myeloma Working Group (IMWG). F'pazjenti b'rispons parzjali persistenti tajjeb ħafna, fejn tiġi ssuspettata interferenza minn daratumumab, ikkunsidra l-użu ta' assaġġ IFE validat speċifiku għal daratumumab biex tiddistingwi daratumumab minn kwalunkwe proteina M endoġena li jkun għad fadal fis-serum tal-pazjent, biex tiffaċilita d-determinazzjoni ta' rispons sħiħ.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament b' daratumumab u għal 3 xhur wara li jitwaqqaf.

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' daratumumab f'nisa tqal. Studji f'annimali mhux biżżejjed biex juru xi effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' DARZALEX mhux irrikkmandat waqt it-tqala u fin-nisa li jista' jkollhom it-tfal li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk daratumumab jiġix eliminat fil-ħalib tal-bniedem. Riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax ikun eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddiġh jew twaqqafx/tastjenix mit-trattament b'DARZALEX, wara li jiġi kkonsidrat il-benefiċċju ta' treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

Ma hija disponibbli l-ebda dejta biex tiddetermina l-effetti possibbli ta' daratumumab fuq il-fertilità fl-irgiel jew fin-nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

DARZALEX m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madanakollu, l-għeja g'iet rapportata f'pazjenti li kienu qed jieħdu daratumumab u dan għandu jiġi kkunsidrat fis-sewqan jew it-thaddim ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti ta' kwalunkwe grad ($\geq 20\%$ tal-pazjenti) kienu IRRs, għeja, nawsjia, dijarea, stitikezza, deni, qtugħ ta' nifs, sogħla, newtopenija, tromboċitopenija, anemija, edima periferali, astenja, newropatija tas-sensazzjoni periferali u infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs. Reazzjonijiet avversi serji kienu sepsis, pulmonite, bronkite, infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs, edima fil-pulmoni, influwenza, deni, deidratazzjoni, dijarea u fibrillazzjoni tal-atrju.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Tabella 6 tiġbor fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi li sehew f'pazjenti li kienu qed jirċievu DARZALEX. Id-dejta tirrifletti esponiment għal DARZALEX (16-il mg/kg) f'2066 pazjent b'majeloma multipla inkluż 1910 pazjenti li rċiew DARZALEX jew flimkien ma' skedi fl-isfond u 156 pazjent li rċiew DARZALEX bħala monoterapija. Reazzjonijiet avversi ta' wara t-tqegħid fis-suq huma wkoll inklużi.

Fl-istudju MMY3006, in-numru ta' ċelluli CD34+ li ġew magħmula kien numerikament inqas fil-grupp D-VTd meta mqabbel mal-grupp ta' VTd (Medjan: D-VTd: $6.3 \times 10^6/\text{kg}$; VTd $8.9 \times 10^6/\text{kg}$) u fost dawk li temmew mobilizzazzjoni, aktar pazjenti fil-grupp ta' D-VTd rċiew plerixafor meta mqabbel ma' dawk fil-grupp ta' VTd (D-VTd: 21.7%; VTd: 7.9%). Ir-rati ta' meta ċ-ċelluli tat-trapjant jibdeu jikbru u jagħmlu ċelluli f'saħħithom u tar-rikostituzzjoni ematopoietika kienu jixxiebhu fost l-individwi li hadu t-trapjant fil-gruppi ta' D-VTd u VTd (D-VTd: 99.8%; VTd: 99.6%; kif imkejjel mill-irkupru tan-newtrofili $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$, lewkoċiti $> 1.0 \times 10^9/\text{L}$, u plejtlets $> 50 \times 10^9/\text{L}$ mingħajr trasfużjoni).

Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$) u rari ħafna ($< 1/10000$). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mnizzla l-ewwel segwiti minn dawk anqas serji.

Tabella 6: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'majeloma multipla ttrattati b'DARZALEX 16-il mg/kg

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza	Inċidenza (%)	
			Kwalunkwe grad	Gradi 3-4
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs ^a	Komuni hafna	41	3
	Bronkite ^a		17	2
	Pnewmonja ^a		16	10
	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	Komuni	8	1
	Influenza		5	1*
	Sepsis ^a		4	4
	Infezzjoni b'Ċitomegalovirus ^a		1	< 1*
	COVID-19 ^d		7	4
	Riattivazzjoni tal-Virus tal-Epatite B ^b	Mhux komuni	-	-
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtopenija ^a	Komuni hafna	44	39
	Tromboċitopenija ^a		31	19
	Anemija ^a		27	12
	Limfopenija ^a		14	11
	Lewkopenija ^a		12	6
Disturbi fis-sistema immuni	Ipogammaglobulinemija	Komuni	3	< 1*
	Reazzjoni anafilattika ^b	Rari	-	-
Disturbi fil-metaboiżmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fl-aptit	Komuni hafna	12	1
	Iperglicemija	Komuni	7	3
	Ipoglicemija		6	1
	Deidratazzjoni		3	1*
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija tas-sensazzjoni periferali	Komuni hafna	32	3
	Ugħigh ta' ras		12	< 1*
	Parestesija		11	< 1
	Sinkope	Komuni	2	2*
Disturbi fil-qalb	Fibrillazzjoni tal-atriju	Komuni	4	1
Disturbi vaskulari	Pressjoni għolja ^a	Komuni hafna	10	5
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Soghla ^a	Komuni hafna	25	< 1*
	Qtuġh ta' nifs ^a		21	3
	Edima fil-pulmuni ^a	Komuni	1	< 1
Disturbi gastrointestinali	Stitikezza	Komuni hafna	33	1
	Dijarea		32	4
	Nawsja		26	2*
	Rimettar		16	1*
	Pankreatite ^a		1	1
Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Ugħigh fid-dahar	Komuni hafna	18	2
	Spažmi fil-muskoli		14	< 1*
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Gheja	Komuni hafna	26	4
	Edima periferali ^a		26	1
	Deni		23	2
	Astenja		21	2
	Tkexkix ta' bard	Komuni	9	< 1*
Korriment, avvalenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Reazzjoni marbuta mal-infużjoni ^c	Komuni hafna	40	4

-
- * L-ebda grad 4.
 - ^a Tindika l-gabra ta' termini fi gruppi.
 - ^b Reazzjoni avversa wara t-tqeghid fis-suq.
 - ^c Reazzjoni marbuta mal-infuzjoni tinkludi termini li ġew stabbiliti mill-investigaturi bhala marbuta mal-infuzjoni, ara taht.
 - ^d L-inċidenza hija bbażata fuq parti minn sett ikbar ta' pazjenti li rċievew tal-inqas doża wahda ta' trattament tal-istudju fl-1 ta' Frar 2020 jew wara (il-bidu tal-pandemija tal-COVID-19) mill-istudji MMY3003, MMY3006, MMY3008 u MMY3013.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet marbuta mal-infuzjoni (IRRs)

Fi studji kliniċi (trattamenti b' monoterapija u b' kombinazzjoni ta' mediċini; N=2066) l-inċidenza ta' IRRs ta' kwalunkwe grad kienet ta' 37% bl-ewwel infużjoni (16-il mg/kg, ġimġha 1) ta' DARZALEX, 2% bl-infuzjoni ta' ġimġha 2, u b' mod kumulattiv 6% b' infużjonijiet sussegwenti. Anqas minn 1% tal-pazjenti kellhom IRR ta' grad 3/4 bl-infuzjoni ta' ġimġha 2 jew b' infużjonijiet sussegwenti.

Il-ħin medjan għall-bidu tar-reazzjoni kien 1.5 sigħat (firxa: 0 sa 72.8 siegħa). L-inċidenza ta' modifikazzjonijiet tal-infuzjoni minħabba reazzjonijiet kienet ta' 36%. Il-medjan tat-tul tal-infużjonijiet ta' 16-il mg/kg għall-infużjonijiet tal-1^{el} ġimġha, tat-2ⁿⁱ ġimġha u tal-infużjonijiet sussegwenti kien madwar 7, 4 u 3 sigħat rispettivament.

IRRs severi kienu jinkludu bronkospażmu, qtugħ ta' nifs, edima fil-laringi, edima fil-pulmoni, reazzjonijiet avversi okulari (li jinkludu effużjoni korojdali, majopja akuta u glawkoma akuta tal-angolu magħluq) ipoksja, u pressjoni għolja. IRRs avversi oħra kienu jinkludu kongestjoni fl-imnieher, sogħla, tkexxix ta' bard, irritazzjoni fil-gerżuma, vista mċajpra, rimettar u nawsja (ara sezzjoni 4.4).

Meta l-għoti tad-doża ta' DARZALEX twaqqaf b' mod temporanju fl-ambjent ta' ASCT (studju MMY3006) għal medjan ta' 3.75 (firxa: 2.4; 6.9) xhur, mal-bidu mill-ġdid ta' DARZALEX l-inċidenza ta' IRRs kienet 11% fl-ewwel infużjoni wara ASCT. Ir-rata ta' infużjoni/volum tad-dilwizzjoni użati fil-bidu mill-ġdid kienu dawk li ntużaw għall-aħħar infużjoni ta' DARZALEX qabel l-interruzzjoni minħabba ASCT. IRRs li seħhew mal-bidu mill-ġdid ta' DARZALEX wara ASCT kienu konsistenti fis-sintomi u s-severità (grad 3/4: < 1%) ma dawk irrappurtati fi studji preċedenti f' ġimġha 2 jew infużjonijiet sussegwenti.

Fl-istudju MMY1001, il-pazjenti li kienu qed jirċievu trattament ta' kombinazzjoni b' daratumumab (n=97) ingħataw l-ewwel doża ta' 16-il mg/kg ta' daratumumab f' ġimġha 1 maqsuma fuq jumejn i.e. 8 mg/kg f' jum 1 u f' jum 2 rispettivament. L-inċidenza ta' IRRs ta' kwalunkwe grad kienet 42%, b' 36% tal-pazjenti li kellhom IRRs f' jum 1 ta' ġimġha 1, 4% f' jum 2 ta' ġimġha 1, u 8% b' infużjonijiet sussegwenti. Il-medjan tal-ħin għall-bidu ta' reazzjoni kien 1.8 sigħat (firxa: 0.1 sa 5.4 sigħat). L-inċidenza tal-interruzzjonijiet tal-infużjoni minħabba reazzjonijiet kienet ta' 30%. It-tulijiet medjani tal-infużjoni kienu 4.2 sigħat għal ġimġha 1-jum 1, 4.2 sigħat għal ġimġha 1-jum 2, u 3.4 sigħat għall-infużjonijiet sussegwenti.

Infezzjonijiet

F' pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija kombinata b' DARZALEX, infezzjonijiet ta' grad 3 jew 4 ġew irrappurtati kif ġej:

Studji dwar pazjenti li rkadew/ma wiġbox għat-trattament: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd: 28%.

Studji dwar pazjenti li jkunu għadhom kemm ġew dijanjostikati: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.

Pnewmonja kienet l-aktar infezzjoni severa rrappurtata b' mod komuni (grad 3 jew 4) fl-istudji kollha. Fi studji kkontrollati b' mod attiv, waqfien mit-trattament minħabba infezzjonijiet seħhew f' 1-4% tal-pazjenti. Infezzjonijiet fatali kienu l-aktar minħabba pulmonite u sepsi.

F' pazjenti li kienu qed jirċievu terapija ta' kombinazzjoni b' DARZALEX, infezzjonijiet fatali (grad 5) ġew irrappurtati kif ġej:

Studji fuq pazjenti li rkadew/li ma rrispondewx għat-trattament: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%.

Studji fuq pazjenti li kienu għadhom kemm ġew dijanjostikati: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%.

Spjegazzjoni tas-simboli: D=daratumumab; Vd=bortezomib-dexamethasone; Rd=lenalidomide-dexamethasone; Pd=pomalidomide-dexamethasone; VMP=bortezomib-melphalan-prednisone; VTd=bortezomib-thalidomide-dexamethasone.

Emolizi

Hemm riskju teoretiku ta' emolizi. Monitoraġġ kontinwu għal dan is-sinjali ta' sigurtà se jsir fi studji kliniċi u f'dejta ta' sigurtà ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Fl-istudju ta' fażi III MMY3007, li qabbel it-trattament b'D-VMP ma' trattament b'VMP f'pazjenti b'majeloma multipla li tkun għadha kif ġiet dijanjostikata li ma jkunux eliġibbli għal trapjant awtologu ta' ċelluli stem, l-analiżi ta' sigurtà tas-sottogrupp ta' pazjenti b'punteġġ ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), kienet konsistenti mal-popolazzjoni globali (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti anzjani

Mill-2459 pazjent li rievew DARZALEX bid-doża rakkomandata, 38% kellhom età ta' 65 sa 75 sena, u 15% kellhom età ta' 75 sena jew aktar. Ma ġew osservati l-ebda differenzi globali fl-effikaċja abbażi tal-età. L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi serji kienet oġġla f'pazjenti akbar milli f'pazjenti iżgħar. Fost il-pazjenti b'majeloma multipla li rkadiet u li ma rrispondietx għat-trattament (n=1213), l-aktar reazzjonijiet avversi komuni serji li sehhew aktar frekwenti fl-anzjani (età ≥ 65 sena) kienu pulmonite u sepsis. Fost il-pazjenti b'majeloma multipla li tkun għadha kemm ġiet dijanjostikata li ma kinux eliġibbli għal trapjant ta' ċelluli stem awtologi (n=710), l-aktar reazzjoni avversa komuni serja li sehhew aktar frekwenti fl-anzjani (età ≥ 75 sena) kienet pulmonite.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi u sinjali

Ma kien hemm l-ebda esperjenza ta' doża eċċessiva fi studji kliniċi. Fi studju kliniku ngħataw dozi sa 24 mg/kg fil-vini.

Trattament

Mhuwiex magħruf antidot speċifiku għal doża eċċessiva ta' daratumumab. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal kwalunkwe sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet avversi u trattament xieraq tas-sintomi għandu jinbeda immedjatament.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali u konjugati ta' antikorpi tal-mediċina, inibituri ta' CD38 (Clusters of Differentiation 38), kodiċi ATC: L01FC01.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Daratumumab huwa antikorp monoklonali (mAb) IgG1κ u man li jintrabat mal-proteina CD38 espressa b'livell għoli fuq is-superfiċje taċ-ċelluli tat-tumur ta' majeloma multipla, kif ukoll tipi oħra ta' ċelluli u tessuti f'diversi livelli. Il-proteina CD38 għandha ħafna funzjonijiet bħal ma huma adeżjoni medjata minn riċettur, għoti ta' sinjali u attività enzimatika.

Daratumumab intwera li jinibixxi b'mod potenti t-tkabbir *in vivo* ta' ċelluli tat-tumur li jesprimu CD38. Abbażi ta' studji *in vitro*, daratumumab jista' juża ħafna funzjonijiet li jagħtu effett, li jwasslu għal mewt taċ-ċellula tat-tumur medjata mis-sistema immuni. Dawn l-istudji jissuġġerixxu li daratumumab jista' jinduċi lisi taċ-ċellula tat-tumur permezz ta' ċitotossicità li tiddependi mill-komplement, ċitotossicità medjata miċ-ċellula li tiddependi mill-antikorp, u fagoċite taċ-ċellula li tiddependi mill-antikorp f'ċelluli malinni li jesprimu CD38. Sottosett ta' ċelluli li jissoprimu derivati mill-majelojd (CD38+MDSCs - myeloid derived suppressor cells), ċelluli T (CD38+T_{regs}) u ċelluli B li jirregolaw (CD38+B_{regs}) huma jtnaqqsu permezz ta' lisi taċ-ċellula medjata minn daratumumab. Iċ-ċelluli T (CD3+, CD4+, u CD8+) huma magħrufa wkoll li jesprimu CD38 skont l-istadju tal-iżvilupp u l-livell ta' attivazzjoni. Ġew osservati żidiet sinifikanti fl-għadd assolut taċ-ċelluli T CD4+ u CD8+, u fil-perċentwal ta' limfoċiti, fid-demm periferali sħiħ u fil-mudullun tal-għadam bi trattament b'daratumumab. Barra dan, is-sekwenzar tad-DNA tar-riċettur taċ-ċellula T ivverifika li l-klonalità taċ-ċellula T żdiedet bi trattament b'daratumumab, li jindika effetti modulatorji immuni li jistgħu jikkontribwixxu għal rispons kliniku.

Daratumumab induċa apoptosi *in vitro* wara irbit flimkien ta' katini ta' proteini medjat minn Fc. Barra dan, daratumumab immodula l-attività enzimatika ta' CD38, bl-inibizzjoni tal-attività tal-enzima cyclase u l-istimulu tal-attività tal-hydrolase. Is-sinifikanza ta' dawn l-effetti *in vitro* f'ambjent klinik, u l-implikazzjoni tagħhom fuq it-tkabbir tat-tumur, mhumiex mifhuma tajjeb.

Effetti farmakodinamici

Iċ-ċellula qattela naturali (NK - Natural killer) u l-għadd taċ-ċelluli T

Ċelluli NK huma magħrufa li jesprimu livelli għoljin ta' CD38 u huma suxxettibbli għal lisi taċ-ċellula medjata minn daratumumab. Tnaqqis fl-għadd assolut u l-perċentwali tat-total taċ-ċelluli NK (CD16+CD56+) u ċelluli NK attivati (CD16+CD56^{dim}) f'demm periferali sħiħ u fil-mudullun tal-għadam ġew osservati bi trattament b'daratumumab. Madankollu l-livelli taċ-ċelluli NK fil-linja bażi jew il-kinetika tat-tnaqqis taċ-ċellula NK ma wrewx assoċjazzjoni mar-rispons kliniku.

Immunogeniċità

F'pazjenti trattati b'daratumumab minn ġol-vini fi studji kliniċi, anqas minn 1% tal-pazjenti żviluppaw antikorp kontra daratumumab li feġġew minħabba l-medicina.

Effikaċja klinika u sigurtà

Majeloma multipla li tkun għadha kemm giet dijanjostikata

Kombinazzjoni ta' trattament b'lenalidomide u dexamethasone f'pazjenti li mhumiex eligibbli għal trapjant awtologu ta' ċelluli stem

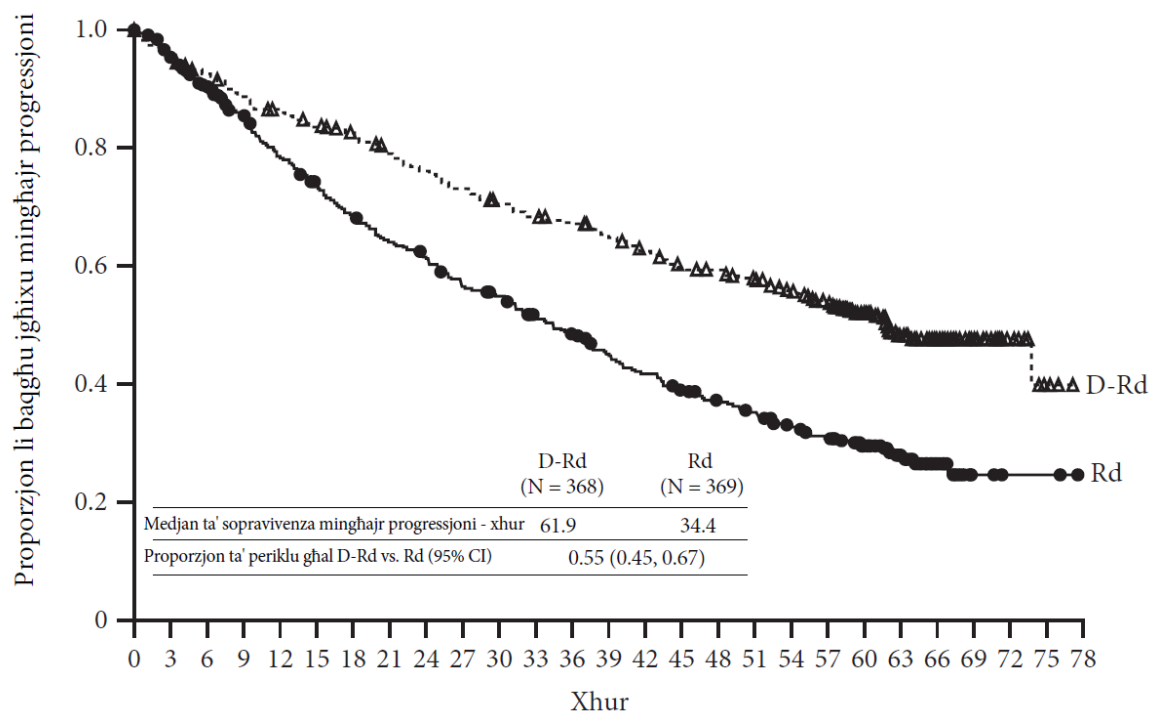
L-istudju MMY3008, studju fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża, arbitrarju, ikkontrollat b'mod attiv ta' fażi III, qabel it-trattament b'DARZALEX 16-il mg/kg flimkien ma' lenalidomide u doża baxxa ta' dexamethasone (DRd) ma' trattament b'lenalidomide u doża baxxa ta' dexamethasone (Rd) f'pazjenti b'majeloma multipla li tkun għadha kemm giet dijanjostikata. Lenalidomide (25 mg darba kuljum mill-ħalq fil-jiem 1-21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum [4 ġimgħat]) ingħata mill-ħalq jew mill-vini ma' doża baxxa dexamethasone 40 mg/ġimgħa (jew doża mnaqqsata ta' 20 mg/ġimgħa għal pazjenti > 75 sena jiew indiċi tal-massa tal-ġisem [BMI, body mass index] < 18.5). Fil-jiem tal-infużjoni ta' DARZALEX, id-doża ta' dexamethasone ngħatat bħala prodott mediċinali ta' qabel l-infużjoni. Aġġustamenti fid-doża ta' lenalidomide u dexamethasone ġew applikati skont l-informazzjoni tal-manifattur dwar l-għoti tal-medicina b'riċetta.

It-trattament tkompla fiż-żewġ ferġat sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Total ta' 737 pazjent intaġġzlu b'mod arbitrarju: 368 għall-ferġa ta' DRd u 369 għall-ferġa ta' Rd. Il-karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi tal-marda kienu jixxiebhu bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. Il-medjan tal-età kien 73 (firxa: 45-90) sena, b'44% tal-pazjenti b'età ≥ 75 sena. Il-biċċa l-kbira kienu bojod (92%), irġiel (52%), 34% kellhom punteġġ ta' eżekuzzjoni tal-Koperattiva tal-Grupp ta' Onkoloġija tal-Lvant (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group) ta' 0, 49.5% kellhom punteġġ ta' eżekuzzjoni ECOG ta' 1 u 17% kellhom punteġġ ta' eżekuzzjoni ECOG ta' ≥ 2 . Sebġha u għoxrin fil-mija kellhom marda fi stadju I skont is-Sistema Internazzjonali tal-iStadju (ISS, International Staging System), 43% kellhom marda fi stadju II u 29% kellhom marda fi stadju III skont ISS. L-effikaċja giet evalwata permezz ta' sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression free survival) ibbażata fuq il-kriterji tal-Grupp Internazzjonali ta' Hidma fuq il-Majeloma (IMWG, International Myeloma Working Group) u sopravivenza totali (OS, overall survival).

B'segwitu medjan ta' 28 xahar, l-analiżi primarja ta' PFS fi studju MMY3008 wera titjib fil-ferġa DRd meta mqabbla mal-ferġa Rd; il-medjan ta' PFS ma kienx intlaħaq fil-ferġa ta' DRd u kien 31.9 xhur fil-ferġa ta' Rd (proporzjon ta' periklu [HR, hazard ratio]=0.56; 95% CI: 0.43, 0.73; $p < 0.0001$), li jirrapreżenta tnaqqis ta' 44% fir-riskju ta' progressjoni tal-marda jew mewt f'pazjenti ttrattati b'DRd. Riżultati ta' analiżi aġġornata ta' PFS wara segwitu medjan ta' 64 xahar komplew juru titjib fil-PFS għal pazjenti fil-ferġa DRd meta mqabbla mal-ferġa Rd. Il-PFS medjan kien 61.9 xhur fil-ferġa DRd u 34.4 xhur fil-ferġa Rd (HR=0.55; 95% CI: 0.45, 0.67).

Figura 1: Kurva Kaplan-Meier ta' PFS fl-istudju MMY3008

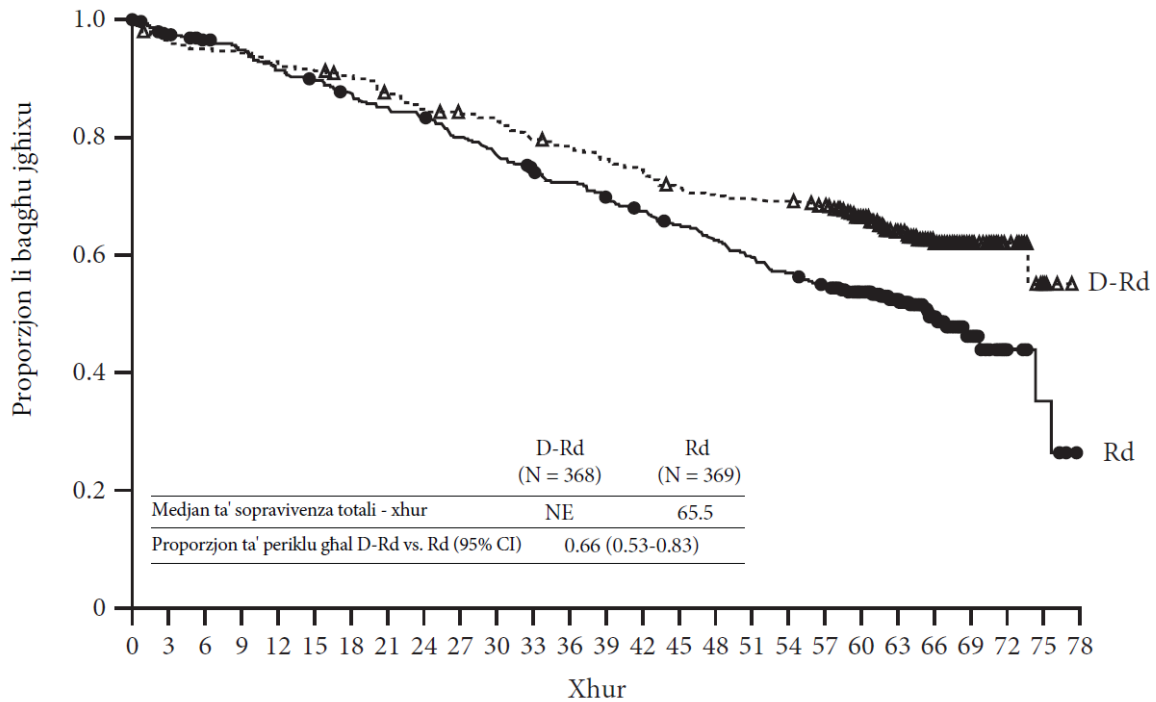


Numru f'Riskju

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

B'segwitu medjan ta' 56 xahar, DRd wera vantaġġ fl-OS fuq il-ferġa Rd (HR=0.68; 95% CI: 0.53, 0.86; $p=0.0013$). Ir-riżultati ta' analiżi aġġornata tal-OS wara medjan ta' 64 xahar komplew juru titjib fl-OS għal pazjenti fil-ferġa DRd meta mqabbla mal-ferġa Rd. L-OS medjan ma kienx miksub fil-ferġa DRd u kien 65.5 xhur fil-ferġa Rd (HR=0.66; 95% CI: 0.53, 0.83).

Figura 2: Kurva Kaplan-Meier ta' OS fl-istudju MMY3008



Numru f'Riskju

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

Rizultati addizzjonali dwar l-effikaċja mill-istudju MMY3008 huma pprezentati fit-tabella 7 taħt.

Tabella 7: Rizultati addizzjonali ta' effikaċja mill-istudju Study MMY3008^a

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Ripons totali (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) ^a	342 (92.9%)	300 (81.3%)
Valur p ^b	< 0.0001	
Rispons sħiħ strett (sCR, stringent complete response)	112 (30.4%)	46 (12.5%)
Rispons sħiħ (CR, complete response)	63 (17.1%)	46 (12.5%)
Rispons parzjali tajjeb ħafna (VGPR, very good partial response)	117 (31.8%)	104 (28.2%)
Rispons parzjali (PR, partial response)	50 (13.6%)	104 (28.2%)
CR jew aħjar (sCR + CR)	175 (47.6%)	92 (24.9%)
Valur p ^b	< 0.0001	
VGPR jew aħjar (sCR + CR + VGPR)	292 (79.3%)	196 (53.1%)
Valur p ^b	< 0.0001	
Rata ta' negattività ta' MRD ^{a,c} n(%)	89 (24.2%)	27 (7.3%)
95% CI (%)	(19.9%, 28.9%)	(4.9%, 10.5%)
Proporzjon ta' probabbiltà b'CI ta' 95% ^d	4.04 (2.55, 6.39)	
Valur p ^e	< 0.0001	

DRd=daratumumab-lenalidomide-dexamethasone; Rd=lenalidomide-dexamethasone; MRD, minimal residual disease = mard residwu minimu; CI, confidence interval = intervall ta' kunfidenza.

^a Abbażi tal-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata.

^b Valur p mit-test Chi-Squared ta' Cochran Mantel-Haenszel.

^c Abbażi ta' limitu ta' 10⁻⁵.

^d Qed tintuża stima Mantel-Haenszel tal-proporzjon ta' probabbiltà għal tabelli mhux stratifikati. Proporzjon ta' probabbiltà ta' > 1 jindika vantaġġ għal DRd.

^e Valur p mit-test eżatt ta' Fisher.

F'persuni li rrispondew, il-medjan taż-żmien għar-rispons kien 1.05 xhur (firxa: 0.2 sa 12.1 xhur) fil-grupp DRd u 1.05 xhur (firxa: 0.3 sa 15.3 xhur) fil-grupp ta' Rd. Il-medjan tat-tul ta' żmien ta' rispons ma ntlahaqx fil-grupp ta' DRd u kien 34.7 xhur (95% CI: 30.8, ma jistax jiġi stmat) fil-grupp ta' Rd.

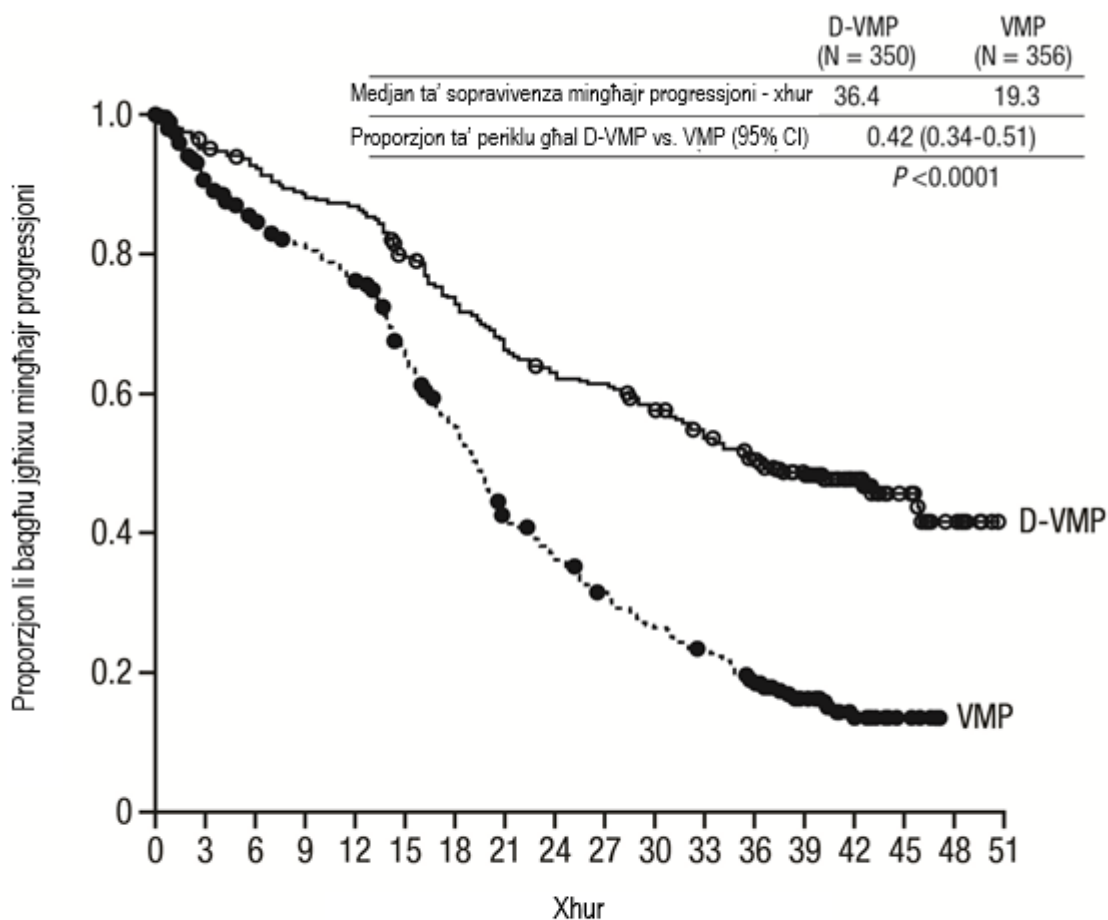
Trattament ta' kombinazzjoni b'bortezomib, melphalan u prednisone (VMP) f'pazjenti li ma jkunux eliġibbli għal trapijant awtologu ta' ċelluli stem

L-istudju MMY3007, studju randomised, ikkontrollat b'mod attiv ta' fażi III, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża, qabel it-trattament b'DARZALEX 16-il mg/kg flimkien ma' bortezomib, melphalan u prednisone (D-VMP), ma' trattament b'VMP f'pazjenti b'majeloma multipla li tkun għadha kemm għet dijanjostikata. Bortezomib ingħata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda bid-doża ta' 1.3 mg/m² ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem darbtejn fil-ġimgħa fil-ġimgħat 1, 2, 4 u 5 għall-ewwel ċiklu ta' 6 ġimgħat (ċiklu 1; 8 doži), segwit minn għoti darba fil-ġimgħa fil-ġimgħat 1, 2, 4 u 5 għal tmien ċikli oħra ta' 6 ġimgħat (ċikli 2-9; 4 doži f'kull ċiklu). Melphalan bid-doża ta' 9 mg/m², u prednisone bid-doża ta' 60 mg/m² ingħataw mill-ħalq fil-jiem 1 sa 4 tad-disa' ċikli ta' 6 ġimgħat (ċikli 1-9). It-trattament b'DARZALEX tkompla sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Total ta' 706 pazjenti ntaġġzlu b'mod randomised: 350 għall-fergħa ta' D-VMP u 356 għall-fergħa ta' VMP. Il-karatteristiċi demografici u tal-marda fil-linja bażi kienu jixxiebhu bejn iż-żewġ gruppi tat-trattament. Il-medjan tal-età kien 71 (firxa: 40-93) sena, bi 30% tal-pazjenti ≥ 75 sena. Il-maġġoranza kienu bojod (85%), nisa (54%), 25% kellhom punteġġ ta' eżekuzzjoni ECOG ta' 0, 50% kellhom punteġġ ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 1 u 25% kellhom punteġġ ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 2. Il-pazjenti kellhom majeloma IgG/IgA/tal-katina hafifa f'64%/22%/10% tal-każijiet, 19% kellhom marda b'ISS ta' stadju I, 42% kellhom marda b'ISS ta' stadju II, 38% kellhom marda b'ISS ta' stadju III u 84% kellhom ċitoġenetika b'riskju standard. L-effikaċja għet ivvalutata permezz ta' PFS ibbażata fuq il-kriterji IMWG u sopravivenza totali (OS, overall survival).

B'segwitu medjan ta' 16.5 xhur, l-analiżi primarja ta' PFS fl-istudju MMY3007 uriet titjib fil-fergħa ta' D-VMP meta mqabbla mal-fergħa ta' VMP; il-medjan ta' PFS ma kienx intlaħaq fil-fergħa ta' D-VMP u kien 18.1 xhur fil-fergħa ta' VMP (HR=0.5; 95% CI: 0.38, 0.65; p < 0.0001). Riżultati ta' analiżi aġġornata ta' PFS wara medjan ta' segwitu ta' 40 xahar komplew juru titjib f'PFS għal pazjenti fil-fergħa ta' D-VMP meta mqabbla mal-fergħa ta' VMP. Il-medjan ta' PFS kien 36.4 xhur fil-fergħa D-VMP u 19.3 xhur fil-fergħa ta' VMP (HR=0.42; 95% CI: 0.34, 0.51; p < 0.0001), li jirrapreżenta tnaqqis ta' 58% fir-riskju ta' progressjoni tal-marda jew mewt f'pazjenti ttrattati b'D-VMP.

Figura 3: Kurva Kaplan-Meier ta' PFS fl-istudju MMY3007

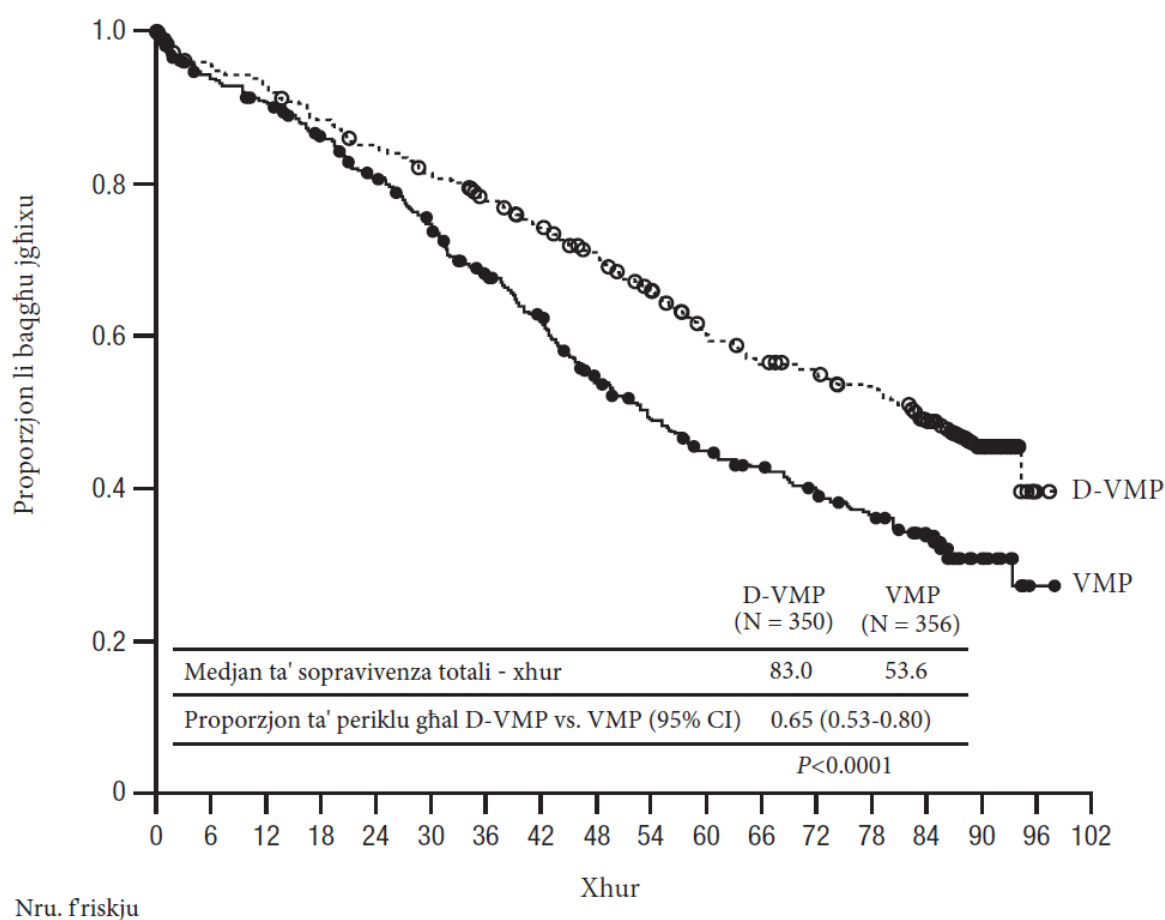


Nru. friskju

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

Wara segwitu medjan sa 40 xahar, D-VMP wera vantaġġ ta' OS fuq il-fergħa ta' VMP (HR=0.60; 95% CI: 0.46, 0.80; $p=0.0003$), li tirrapreżenta tnaqqis ta' 40% fir-riskju ta' mewt f'pazjenti ttrattati fil-fergħa ta' D-VMP. Wara segwitu medjan ta' 87 xahar, l-OS medjan kien ta' 83 xahar (95% CI: 72.5, NE) fil-fergħa ta' D-VMP u 53.6 xhur (95% CI: 46.3, 60.9) fil-fergħa ta' VMP.

Figura 4: Kurva Kaplan-Meier ta' OS fl-istudju MMY3007



Nru. friskju	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102
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

Rizultati addizzjonali ta' effikacija mill-istudju MMY3007 huma pprezentati f' tabella 8 taht.

Tabella 8: Rizultati addizzjonali ta' effikacija mill-istudju MMY3007^a

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Rispons totali (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90.9)	263 (73.9)
Valur p ^b	< 0.0001	
Rispons shih strett (sCR, Stringent complete response) [n(%)]	63 (18.0)	25 (7.0)
Rispons shih (CR, Complete response) [n(%)]	86 (24.6)	62 (17.4)
Rispons parzjali tajjeb hafna (VGPR, Very good partial response)	100 (28.6)	90 (25.3)
Rispons parzjali (PR, Partial response) [n(%)]	69 (19.7)	86 (24.2)
Rata ta' negattivita MRD (95% CI) ^c (%)	22.3 (18.0, 27.0)	6.2 (3.9, 9.2)
Proporzjon ta' probabilita (Odds Ratio) b'95% CI ^d	4.36 (2.64, 7.21)	
Valur p ^e	< 0.0001	

D-VMP=daratumumab-bortezomib-melphalan-prednisone; VMP=bortezomib-melphalan-prednisone; MRD, minimal residual disease=mard residwali minimu; CI, confidence interval=intervall ta' kunfidenza.

^a Ibbazat fuq il-popolazzjoni bl-intenzjoni li tigi trattata.

^b Valur p mit-test Chi-Squared ta' Cochran Mantel-Haenszel.

^c Ibbazat fuq limitu ta' 10⁻⁵.

^d Intuzat stima Mantel-Haenszel ghall-proporzjon ta' probabilita komuni ghal tabelli stratifikati. Proporzjon ta' probabilita (odds ratio) > 1 jindika vantaqq ghal D-VMP.

^e Valur p mit-test preciz ta' Fisher.

F'dawk li rrispondew, il-medjan taż-żmien għar-rispons kien 0.79 xhur (firxa: 0.4 sa 15.5 xhur) fil-grupp D-VMP u 0.82 xhur (firxa: 0.7 sa 12.6 xhur) fil-grupp ta' VMP. Il-medjan tat-tul ta' żmien tar-rispons ma kienx intlaħaq fil-grupp ta' D-VMP u kien 21.3 xhur (firxa: 18.4, mhux estimabbli) fil-grupp ta' VMP.

Saret analiżi ta' sottogrupp fuq pazjenti li kellhom mill-inqas 70 sena, jew dawk li kellhom bejn 65-69 sena b'puntegġ ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 2, jew li kellhom anqas minn 65 sena b'komorbidità sinifikanti jew b'puntegġ ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Ir-riżultati ta' effikaċja f'dan is-sottogrupp kienu konsistenti mal-popolazzjoni globali. F'dan is-sottogrupp, il-medjan ta' PFS ma ntlahaqx fil-grupp ta' D-VMP u kien 17.9 xhur fil-grupp ta' VMP (HR=0.56; 95% CI: 0.42, 0.75; p < 0.0001). Ir-rata ta' rispons totali kienet 90% fil-grupp ta' D-VMP u 74% fil-grupp ta' VMP (rata ta' VGPR: 29% fil-grupp ta' D-VMP u 26% fil-grupp ta' VMP; CR: 22% fil-grupp ta' D-VMP u 18% fil-grupp ta' VMP; ir-rata ta' sCR: 20% fil-grupp ta' D-VMP u 7% fil-grupp ta' VMP). Ir-riżultati ta' sigurtà ta' dan is-sottogrupp kienu konsistenti mal-popolazzjoni totali. Barra minn hekk, l-analiżi tas-sigurtà ta' sottogruppi ta' pazjenti b'puntegġ ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), kienet ukoll konsistenti mal-popolazzjoni totali.

Trattament ta' kombinazzjoni b'bortezomib, thalidomide u dexamethasone (VTd) f'pazjenti eligibbli għal trapjant taċ-ċelluli stem (ASCT, autologous stem cell transplant)

L-istudju MMY3006, huwa studju b'2 partijiet, arbitrarju, ta' fażi III, ikkontrollat b'mod attiv fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża. Parti 1 qabblat it-trattament ta' induzzjoni u konsolidazzjoni b'DARZALEX 16-il mg/kg flimkien ma' bortezomib, thalidomide u dexamethasone (D-VTd) ma' trattament b'bortezomib, thalidomide u dexamethasone (VTd) f'pazjenti b'majeloma multipla li tkunu għadha kemm giet dijanjostikata eligibbli għal ASCT. Il-fażi ta' konsolidazzjoni tat-trattament bdiet wara minimu ta' 30 jum wara ASCT, meta l-pazjent kien irkupra b'mod suffiċjenti u meta ċ-ċelluli tat-trapjant jibdew jikbru u jagħmlu ċelluli f'saħħithom b'mod komplut. F'parti 2, l-individwi b'mill-inqas rispons parzjali (PR, Partial response) sa jum 100 intagħżlu mill-ġdid b'mod arbitrarju fi proporzjon ta' 1:1 għal manteniment b'daratumumab jew osservazzjoni biss. Minn hawn 'il quddiem huma deskritti biss ir-riżultati ta' parti 1.

Bortezomib inġhata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda jew ġol-vini b'doża ta' 1.3 mg/m² erja tas-superfiċje tal-ġisem darbtejn fil-ġimgħa għal ġimagħtejn (jiem 1, 4, 8, u 11) ta' ċikli ripetuti kull 28 jum (4 ġimgħat) ta' induzzjoni tat-trattament (ċikli 1-4) u żewġ ċikli ta' konsolidazzjoni (ċikli 5 u 6) wara ASCT wara ċiklu 4. Thalidomide inġhata mill-ħalq bid-doża ta' 100 mg kuljum matul is-sitt ċikli ta' bortezomib. Dexamethasone (mill-ħalq jew minn ġol-vini) inġhata b'doża ta' 40 mg fil-jiem 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 u 23 taċ-ċikli 1 u 2, u bid-doża ta' 40 mg fil-jiem 1-2 u 20 mg fil-jiem sussegwenti ta' għoti tad-doża (jiem 8, 9, 15, 16) taċ-ċikli 3-4. Dexamethasone 20 mg inġhata fil-jiem 1, 2, 8, 9, 15, 16 f'ċikli 5 u 6. Fil-jiem tal-infuzjoni ta' DARZALEX, id-doża ta' dexamethasone inġhatat minn ġol-vini bhala prodott mediċinali ta' qabel l-infuzjoni. Saru aġġustamenti għal bortezomib, thalidomide u dexamethasone skont l-informazzjoni tal-manifattur dwar kif għandek tippreskrivihom.

Total ta' 1085 pazjent intagħżlu b'mod arbitrarju: 543 għall-grupp ta' D-VTd u 542 għall-grupp ta' VTd. Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi kienu simili bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. Il-medjan tal-età kien 58 (firxa: 22 sa 65) sena. Il-pazjenti kollha kellhom ≤ 65 sena: 43% kienu fil-grupp ta' età ≥ 60-65 sena, 41% kienu fil-grupp ta' età ≥ 50-60 sena u 16% kellhom inqas minn 50 sena. Il-biċċa l-kbira kienu rġiel (59%), 48% kellhom puntegġ ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0, 42% kellhom puntegġ ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 1 u 10% kellhom puntegġ ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 2. Erbghin fil-mija kellhom marda skont is-Sistema Internazzjonali ta' Attribuzzjoni tal-Istadji (ISS, International Staging System) ta' stadju I, 45% kellhom marda b'ISS ta' stadju II u 15% kellhom marda b'ISS ta' stadju III.

L-effikaċja giet evalwata permezz tar-rata ta' rispons sħiħ strett (sCR, *stringent Complete Response*) f'jum 100 wara t-trapjant u PFS.

Tabella 9: Rizultati ta' effikaċja mill-istudju MMY3006^a

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	Valur p^b
Stima tar-rispons jum 100 wara t-trapjant			
Rispons sħiħ strett (sCR, Stringent Complete Response)	157 (28.9%)	110 (20.3%)	0.0010
CR jew aħjar (sCR+CR)	211 (38.9%)	141 (26.0%)	< 0.0001
Rispons parzjali tajjeb jew aħjar (sCR+CR+VGPR)	453 (83.4%)	423 (78.0%)	
Negattività ta' MRD ^{c,d} n(%)	346 (63.7%)	236 (43.5%)	< 0.0001
95% CI (%)	(59.5%, 67.8%)	(39.3%, 47.8%)	
Proporzjon ta' probabbiltà b'95% CI ^e	2.27 (1.78, 2.90)		
Negattività ta' MRD flimkien ma' CR jew aħjar ^c n(%)	183 (33.7%)	108 (19.9%)	< 0.0001
95% CI (%)	(29.7%, 37.9%)	(16.6%, 23.5%)	
Proporzjon ta' probabbiltà b'95% CI ^e	2.06 (1.56, 2.72)		

D-VTd=daratumumab-bortezomib-thalidomide-dexamethasone; VTd=bortezomib-thalidomide-dexamethasone; MRD, minimal residual disease=mard residwu minimu; CI, confidence interval=intervall ta' kunfidenza.

^a Ibbażat fuq il-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata.

^b Valur p mit-test Chi-Squared ta' Cochran Mantel-Haenszel.

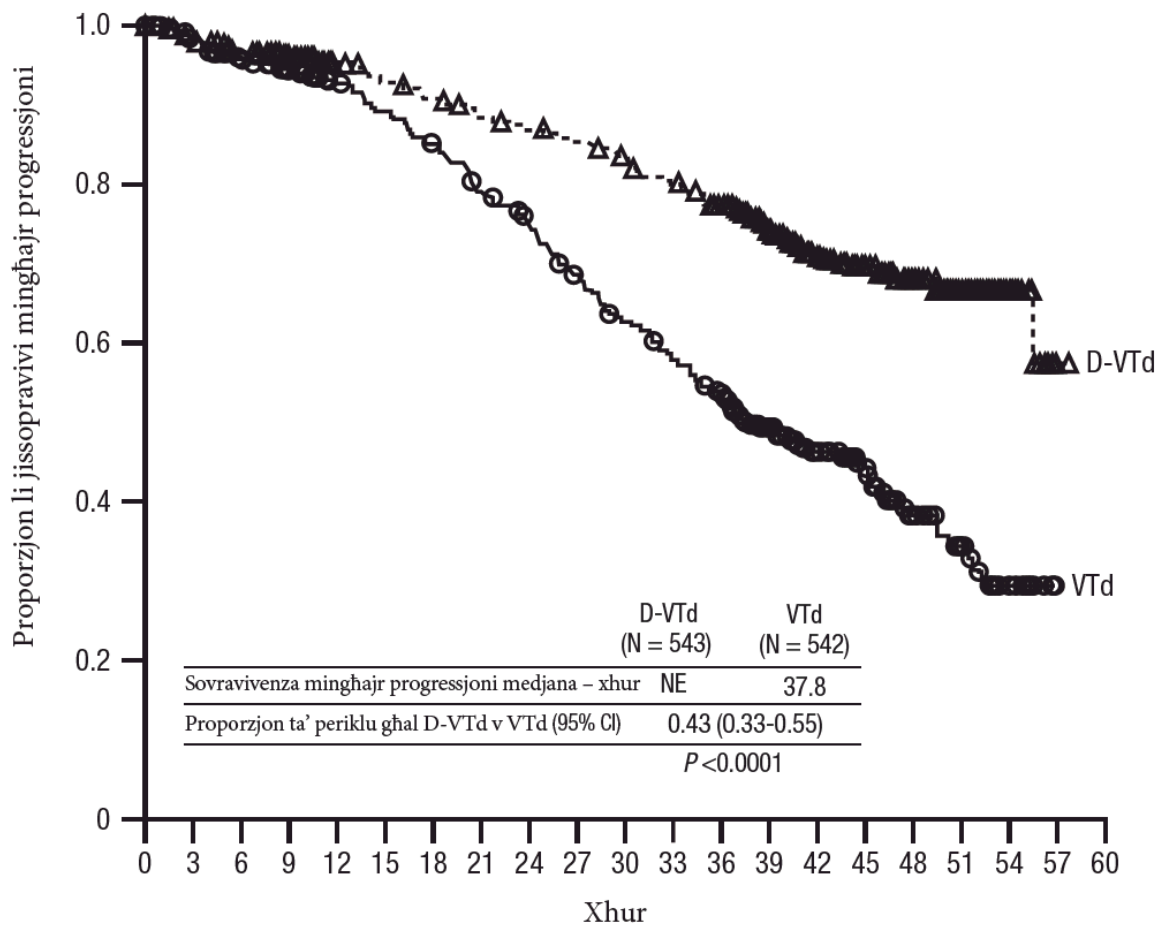
^c Abbażi ta' limitu ta' 10^{-5} .

^d Irrispetivament mir-rispons skont IMWG.

^e Intużat stima Mantel-Haenszel għall-proporzjon ta' probabbiltà komuni għal tabelli stratifikati.

B'sussegwirsi medjan ta' 18.8 xhur l-analiżi primarja ta' PFS b'pazjenti ċċensurati li ntagħzlu b'mod arbitrarju għal manteniment b'daratumumab fit-tieni għażla arbitrarja, fid-data tat-tieni għażla arbitrarja urew HR=0.50; 95% CI: 0.34, 0.75; p=0.0005. Rizultati minn analiżi ta' PFS aġġornat b'sussegwirsi medjan ta' 44.5 xhur b'pazjenti ċċensurati li kienu magħzula b'mod każwali għal manteniment fuq daratumumab fit-tieni għażla każwali, urew HR=0.43; 95% CI: 0.33, 0.55; p < 0.0001. Il-PFS medjan ma ntlahaqx fil-grupp ta' D-VTd u kien ta' 37.8 xhur fil-grupp ta' VTd.

Figura 5: Kurva Kaplan-Meier ta' PFS fl-istudju MMY3006



Nru f'riskju

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

Majeloma multipla li rkadiet/ma wegħbitx għat-trattament

Monoterapija:

L-effikaċja klinika u s-sigurtà ta' monoterapija b'DARZALEX għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li rkadiet jew li ma wegħbitx għat-trattament li t-terapija preċedenti tagħhom kienet tinkludi inibitur tal-protease u sustanza immunomodulatorja u li kienu wrew progressjoni tal-marda fuq l-aħħar terapija, intweriet f'żewġ studji fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża.

Fl-istudju MMY2002, 106 pazjent b'majeloma multipla li rkadiet jew li ma wegħbitx għat-trattament rċievew 16-il mg/kg DARZALEX sakemm kien hemm progressjoni tal-marda. Il-medjan tal-età tal-pazjenti kienet 63.5 sena (firxa, 31 sa 84 sena), 11% tal-pazjenti kellhom età ≥ 75 sena, 49% kienu rġiel u 79% kienu Kawkasiċi. Il-pazjenti kienu rċievew medjan ta' 5 għażliet ta' terapiji preċedenti. Tmenin fil-mija tal-pazjenti kienu rċievew trapjant ta' ċelluli stem awtologi (ASCT - *autologous stem cell transplantation*) qabel. Terapiji preċedenti kienu jinkludu bortezomib (99%), lenalidomide (99%), pomalidomide (63%) u carfilzomib (50%). Fil-linja bażi, 97% tal-pazjenti ma kinux wiegħbu għall-aħħar għażla ta' trattament, 95% ma kinux wiegħbu kemm għal inibitur ta' proteasome (PI) kif ukoll għal sustanza immunomodulatorja (IMiD - *immunomodulatory agent*), 77% ma kinux wiegħbu għal sustanzi alkylating, 63% ma kinux wiegħbu għal pomalidomide u 48% tal-pazjenti ma kinux wiegħbu għal carfilzomib.

Riżultati ta' effikaċja ta' analiżi interim ippjanata minn qabel abbażi tal-valutazzjoni tal-Kumitat Indipendenti ta' Rikonsiderazzjoni (IRC - *Independent Review Committee*) huma ppreżentati f' tabella 10 hawn taht.

Tabella 10: Riżultati ta' effikaċja vvalutati minn IRC għall-istudju MMY2002

Punt finali ta' effikaċja	DARZALEX 16-il mg/kg N=106
Rata ta' rispons totali ¹ (ORR - overall response rate: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	31 (29.2)
95% CI (%)	(20.8, 38.9)
Rispons sħiħ strett (sCR - stringent complete response) [n (%)]	3 (2.8)
Rispons sħiħ (CR - complete response) [n]	0
Rispons parzjali tajjeb ħafna (VGPR - very good partial response) [n (%)]	10 (9.4)
Rispons parzjali (PR - partial response) [n (%)]	18 (17.0)
Rata ta' benefiċċju kliniku (ORR+MR) [n (%)]	36 (34.0)
Medjan tat-tul ta' żmien tar-rispons [xhur (95% CI)]	7.4 (5.5, NE)
Medjan ta' żmien għar-rispons [xhur (firxa)]	1 (0.9; 5.6)

¹ L-iskop finali ta' effikaċja (Kriterji tal-Grupp Internazzjonali ta' Hidma dwar il-Majeloma).

CI (confidence interval)=intervall ta' kunfidenza; NE (not estimable)=ma jistax jiġi stmat; MR (minimal response)=rispons minimu.

Ir-rata ta' rispons totali (ORR - overall response rate) f' MMY2002 kienet simili irrelevanti mit-terapija preċedenti ta' kontra l-majeloma.

F' aġġornament dwar is-sopravivenza b'tul ta' żmien medjan ta' 14.7 xhur ta' segwitu, il-medjan ta' OS kien ta' 17.5 xhur (95% CI: 13.7, ma setax jiġi stmat).

Fl-istudju GEN501, 42 pazjent b' majeloma multipla li rkadiet jew li ma wegħbitx għat-trattament irċievew 16-il mg/kg DARZALEX sakemm kien hemm progressjoni tal-marda. Il-medjan tal-età tal-pazjenti kien 64 sena (firxa, 44 sa 76 sena), 64% kienu rġiel u 76% kienu Kawkasiċi. Il-pazjenti fl-istudju kienu rċievew medjan ta' 4 għażliet preċedenti ta' terapija. Erba' u sebghin fil-mija tal-pazjenti kienu rċievew ASCT qabel. Terapiji preċedenti kienu jinkludu bortezomib (100%), lenalidomide (95%), pomalidomide (36%) u carfilzomib (19%). Fil-linja bażi, 76% tal-pazjenti ma kinux wiegħbu għall-aħħar trattament magħżul, 64% ma kinux wiegħbu kemm għal PI kif ukoll għal IMiD, 60% ma kinux wiegħbu għal sustanzi alkylating, 36% ma kinux wiegħbu għal pomalidomide u 17% ma kinux wiegħbu għal carfilzomib.

Analiżi interim ippjanati minn qabel urew li trattament b' daratumumab bid-doża ta' 16-il mg/kg wassal għal ORR ta' 36% b'CR ta' 5% u VGPR ta' 5%. Iż-żmien medjan għar-rispons kien xahar (firxa: 0.5 sa 3.2). Il-medjan tat-tul ta' żmien tar-rispons ma ntlahaqx (95% CI: 5.6 xhur, ma setax jiġi stmat).

F' aġġornament dwar sopravivenza b'tul ta' żmien medjan ta' 15.2 xhur ta' segwitu, il-medjan ta' OS ma ntlahaqx (95% CI: 19.9 xhur, ma setax jiġi stmat), b'74% tal-individwi baqgħu ħajjin.

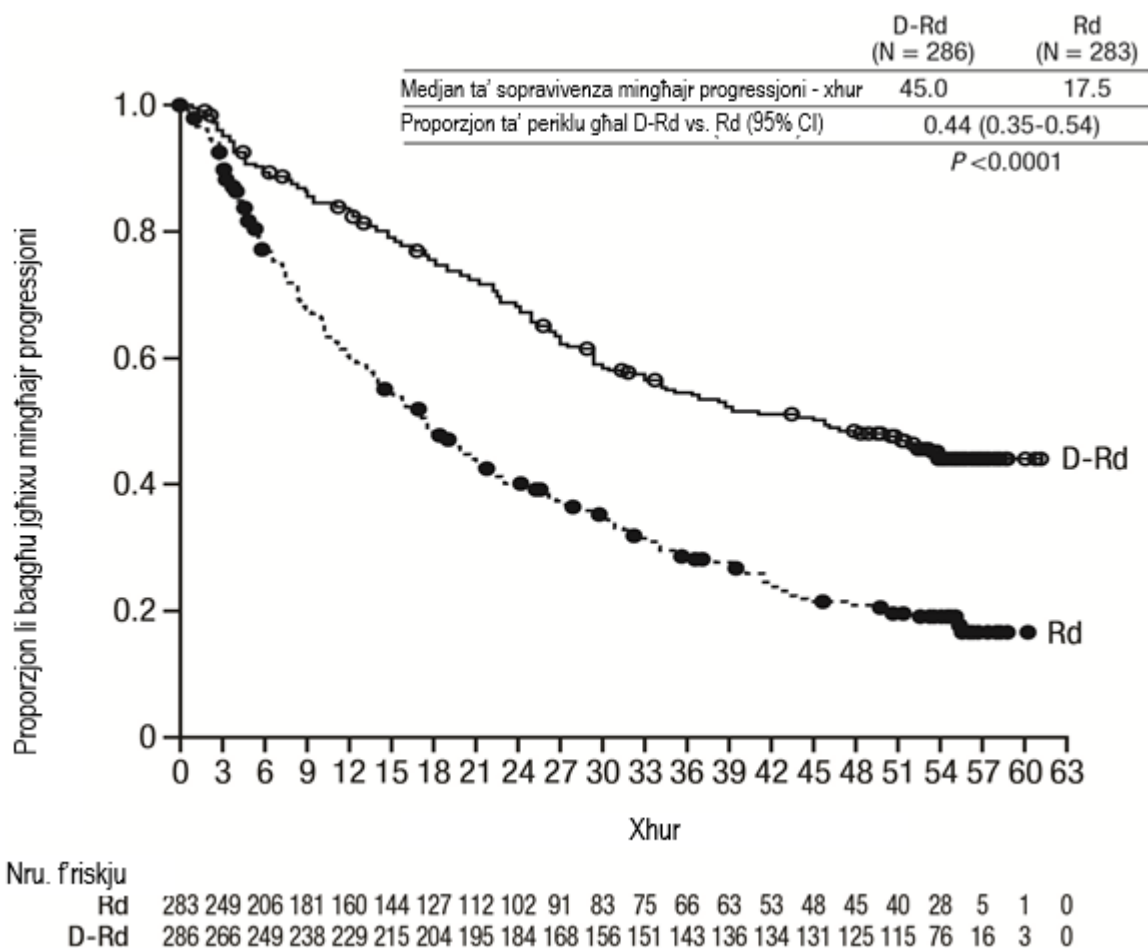
Trattament flimkien ma' lenalidomide

L-istudju MMY3003, studju ta' fażi III kkontrollat b' mod attiv fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti li ntaġħzlu b' mod każwali kienu jafu liema sustanza qed tintuża, qabbel trattament b' DARZALEX 16-il mg/kg flimkien ma' lenalidomide u doża baxxa ta' dexamethasone (DRd) ma' trattament b' lenalidomide u doża baxxa ta' dexamethasone (Rd) f' pazjenti b' mijeloma multipla li tkun irkadiet jew ma wegħbitx għat-trattament li kienu rċievew mill-inqas terapija waħda oħra qabel. Lenalidomide (25 mg darba kuljum mill-ħalq fil-jiem 1-21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum [4 ġimghat]) ingħata ma' doża baxxa ta' dexamethasone ta' 40 mg/ġimgha (jew doża mnaqqsa ta' 20 mg/ġimgha għal pazjenti > 75 sena jew BMI < 18.5). Fil-jiem tal-infużjoni ta' DARZALEX, 20 mg tad-doża ta' dexamethasone ngħatat bħala prodott mediċinali qabel l-infużjoni u l-bqija ngħata fil-jum ta' wara l-infużjoni. It-trattament tkompla fiż-żewġ fergħat sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Total ta' 569 pazjent intagħzlu b'mod każwali; 286 għall-fergħa ta' DRd u 283 għall-fergħa ta' Rd. Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi kienu jixxiebhu bejn il-fergħa ta' DARZALEX u l-fergħa ta' kontroll. Il-medjan tal-età tal-pazjenti kien ta' 65 sena (firxa minn 34 sa 89 sena) u 11% kellhom ≥ 75 sena. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (86%) rċievew PI qabel, 55% tal-pazjenti kienu rċievew ImiD qabel, inkluż 18% tal-pazjenti li kienu rċievew lenalidomide qabel; u 44% tal-pazjenti kienu rċievew kemm PI kif ukoll ImiD qabel. Fil-linja bażi, 27% tal-pazjenti ma wiġbux għall-aħħar trattament li seta' jingħata. Tmintax fil-mija (18%) tal-pazjenti ma wiġbux għal PI biss, u 21% ma wiġbux għal bortezomib. Il-pazjenti li ma wiġbux għal lenalidomide ġew esklużi mill-istudju.

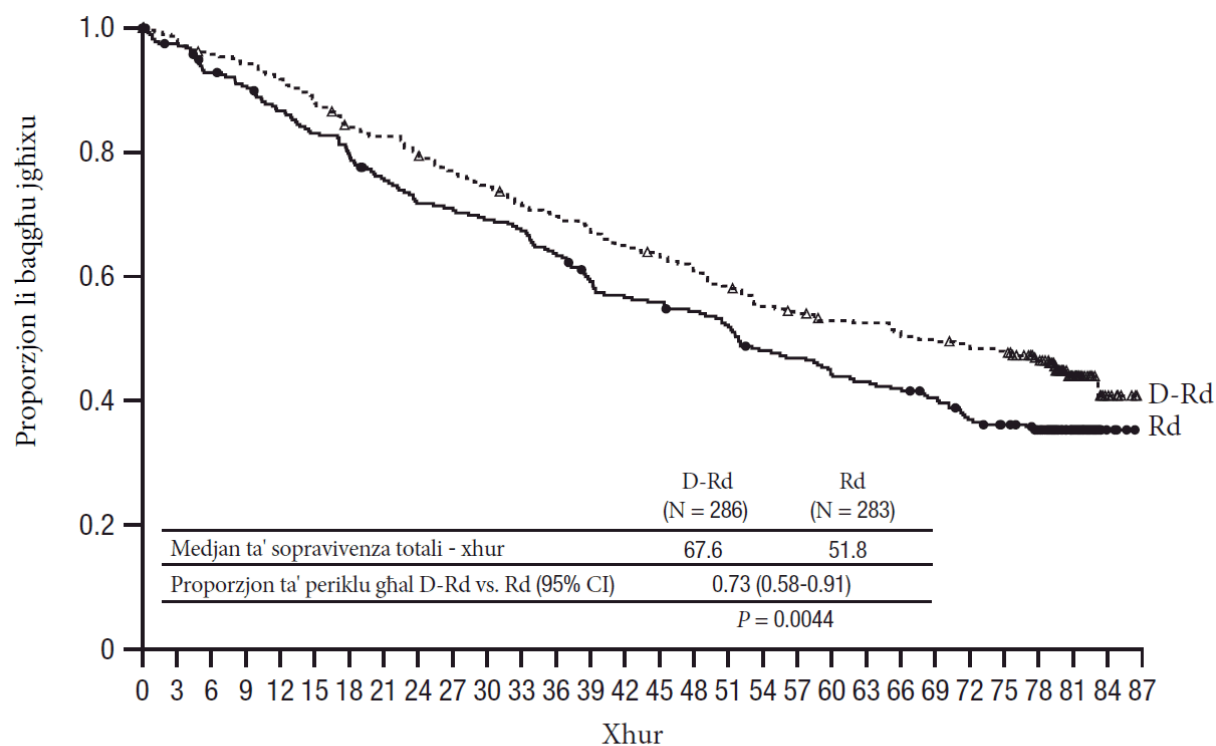
B'medjan ta' segwitu ta' 13.5 xhur, l-analiżi primarja ta' PFS fl-istudju MMY3003 uriet titjib fil-fergħa ta' DRd meta mqabbla mal-fergħa ta' Rd; il-medjan ta' PFS ma kienx intlaħaq fil-fergħa ta' DRd u kien 18.4 xhur fil-fergħa ta' Rd (proporzjon ta' periklu [HR, hazard ratio]=0.37; 95% CI: 0.27, 0.52; $p < 0.0001$). Riżultati ta' analiżi aġġornata ta' PFS wara medjan ta' segwitu ta' 55 xhur komplew juru titjib f'PFS għal pazjenti fil-fergħa ta' DRd meta mqabbla mal-fergħa ta' Rd. Il-medjan ta' PFS kien 45.0 xhur fil-grupp ta' DRd u 17.5 xhur fil-grupp ta' Rd (HR=0.44; 95% CI: 0.35, 0.54; $p < 0.0001$), li jirrapreżenta tnaqqis ta' 56% fir-risku ta' progressjoni tal-marda jew mewt f'pazjenti ttrattati b'DRd (ara figura 6).

Figura 6: Kurva Kaplan-Meier ta' PFS fl-istudju MMY3003



Wara segwitu medjan sa 80 xhur, DRd wera vantaġġ ta' OS fuq il-fergħa ta' Rd (HR=0.73; 95% CI: 0.58, 0.91; $p=0.0044$). L-OS medjan kien ta' 67.6 xhur fil-fergħa ta' DRd u 51.8 xhur fil-fergħa ta' Rd.

Figura 7: Kurva Kaplan-Meier ta' OS fl-istudju MMY3003



Nru. friskju

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

Riżultati addizzjonali ta' effikaċja mill-istudju MMY3003 huma pprezentati f'tabella 11 taht.

Tabella 11: Riżultati addizzjonali ta' effikaċja mill-istudju MMY3003

Numru ta' pazjenti b'rispons li seta' jiġi vvalutat	DRd (n = 281)	Rd (n = 276)
Rispons totali (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	261 (92.9)	211 (76.4)
Valur p ^a	< 0.0001	
Rispons sħiħ strett (sCR, Stringent complete response)	51 (18.1)	20 (7.2)
Rispons sħiħ (CR, Complete response)	70 (24.9)	33 (12.0)
Rispons parzjali tajjeb ħafna (VGPR, Very good partial response)	92 (32.7)	69 (25.0)
Rispons parzjali (PR, Partial response)	48 (17.1)	89 (32.2)
Ħin medjan għar-rispons [xhur (95% CI)]	1.0 (1.0, 1.1)	1.3 (1.1, 1.9)
Tul medjan ta' żmien tar-rispons [xhur (95% CI)]	NE (NE, NE)	17.4 (17.4, NE)
Rata negattiva ta' MRD (95% CI) ^b (%)	21.0 (16.4, 26.2)	2.8 (1.2, 5.5)
Il-proporzjon ta' probabbiltà b'CI ta' 95% ^c	9.31 (4.31, 20.09)	
Valur p ^d	< 0.0001	

DRd=daratumumab-lenalidomide-dexamethasone; Rd=lenalidomide-dexamethasone; MRD, minimal residual disease=mard residwu minimu; CI, confidence interval=intervall ta' kunfidenza; NE, not estimable=ma jistax jiġi stmat.

^a Valur p mit-test Chi-Squared ta' Cochran Mantel-Haenszel.

^b Ibbażata fuq il-popolazzjoni bl-Intenzjoni li tiġi ttrattata u limitu ta' 10⁻⁵.

^c Tintuża l-istima Mantel-Haenszel tal-proporzjon ta' probabbiltà komuni. Proporzjon ta' probabbiltà ta' > 1 jindika vantaġġ għal DRd.

^d Il-valur p huwa minn proporzjon ta' probabbiltà tat-test preċiż ta' Fisher.

Trattament flimkien ma' bortezomib

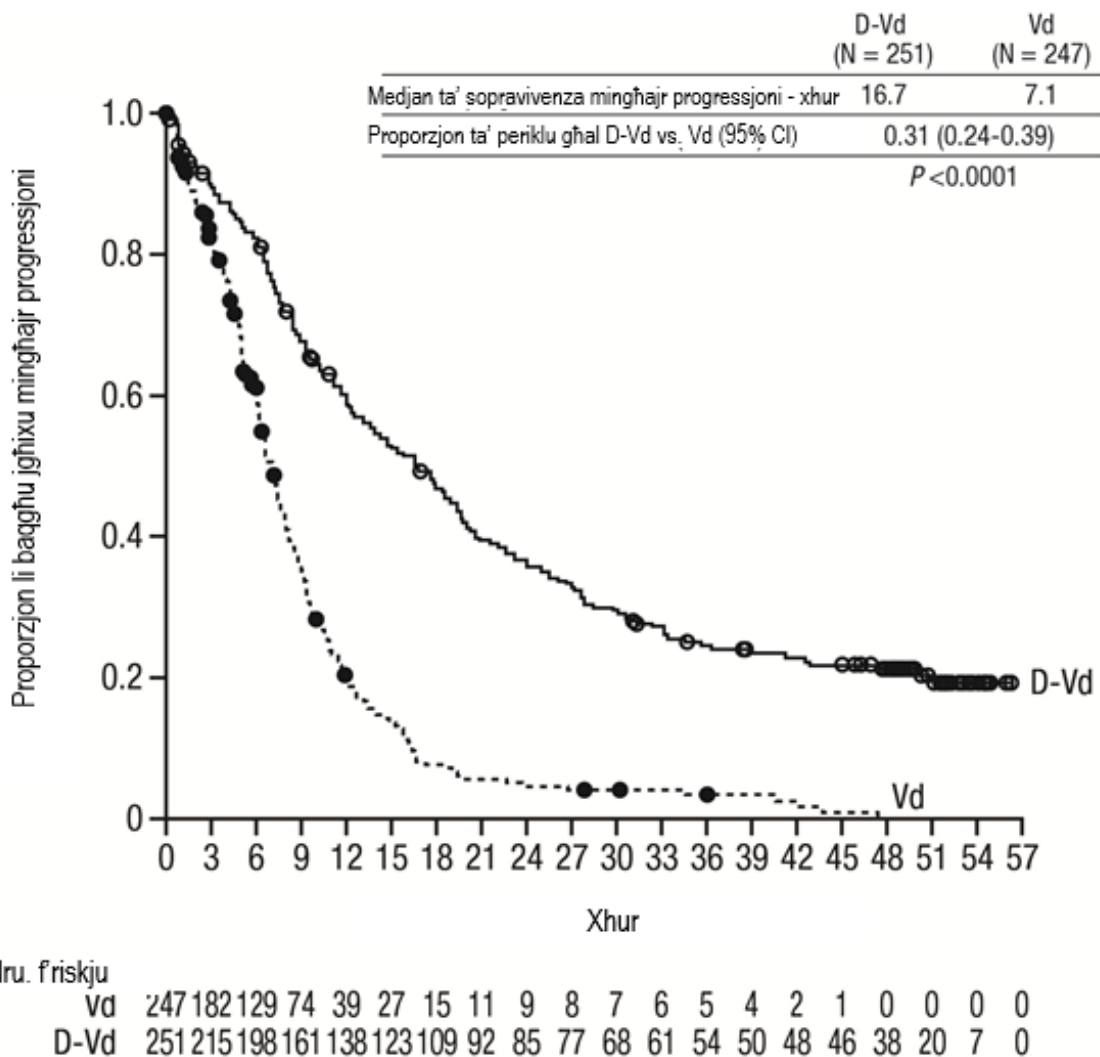
L-istudju MMY3004, prova ta' fażi III, kkontrollata b'mod attiv, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti li ntaġhzu b'mod każwali kienu jafu liema sustanza qed tintuża, qabbel trattament b'DARZALEX 16-il mg/kg flimkien ma' bortezomib u dexamethasone (DVd), ma' trattament b'bortezomib u dexamethasone (Vd) f'pazjenti b'majeloma multipla li kienet irkadiet jew li ma

wegbitx għat-trattament li kienu rċivew mill-inqas terapija waħda oħra qabel. Bortezomib ingħata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda jew injezzjoni fil-vini b'doża ta' 1.3 mg/m² ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem darbtejn fl-ġimgħa għal ġimagħtejn (jiem 1, 4, 8, u 11) ta' ċikli ta' trattament ripetuti ta' 21 jum (3 ġimgħat), għal total ta' 8 ċikli. Dexamethasone ngħata mill-halq bid-doża ta' 20 mg fil-jiem 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, u 12 ta' kull waħda mit-8 ċikli ta' bortezomib (80 mg/fil-ġimgħa għall-ġimgħatejn mit-tliet ġimgħat taċ-ċiklu ta' bortezomib) jew doża mnaqqsa ta' 20 mg/ġimgħa għall-pazjenti > 75 sena, BMI < 18.5, dijabete mellitus li mhijiex ikkontrollata tajjeb jew intolleranza preċedenti għal terapija bl-isterojdi. Fil-jiem tal-infuzjoni ta' DARZALEX, 20 mg tad-doża ta' dexamethasone ngħatat bhala prodott medicinali qabel l-infuzjoni. It-trattament b'DARZALEX tkompla sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Total ta' 498 pazjent intaġħzlu b'mod arbitrarju; 251 għall-fergħa ta' DVd u 247 għall-fergħa ta' Vd. Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi kienu jixxiebhu bejn il-fergħa ta' DARZALEX u l-fergħa ta' kontroll. Il-medjan tal-età tal-pazjenti kien ta' 64 sena (firxa minn 30 sa 88 sena) u 12% kellhom ≥ 75 sena. Disgħa u sittin fil-mija (69%) tal-pazjenti kienu rċivew PI qabel (66% rċivew bortezomib) u 76% tal-pazjenti rċivew IMiD (42% rċivew lenalidomide). Fil-linja bażi, 32% tal-pazjenti ma wiġbux għall-aħħar trattament li setgħa jingħata. Tlieta u tletin fil-mija (33%) tal-pazjenti ma wiġbux għal IMiD biss, u 28% ma wiġbux għal lenalidomide. Il-pazjenti li ma wiġbux għal bortezomib ġew esklużi mill-istudju.

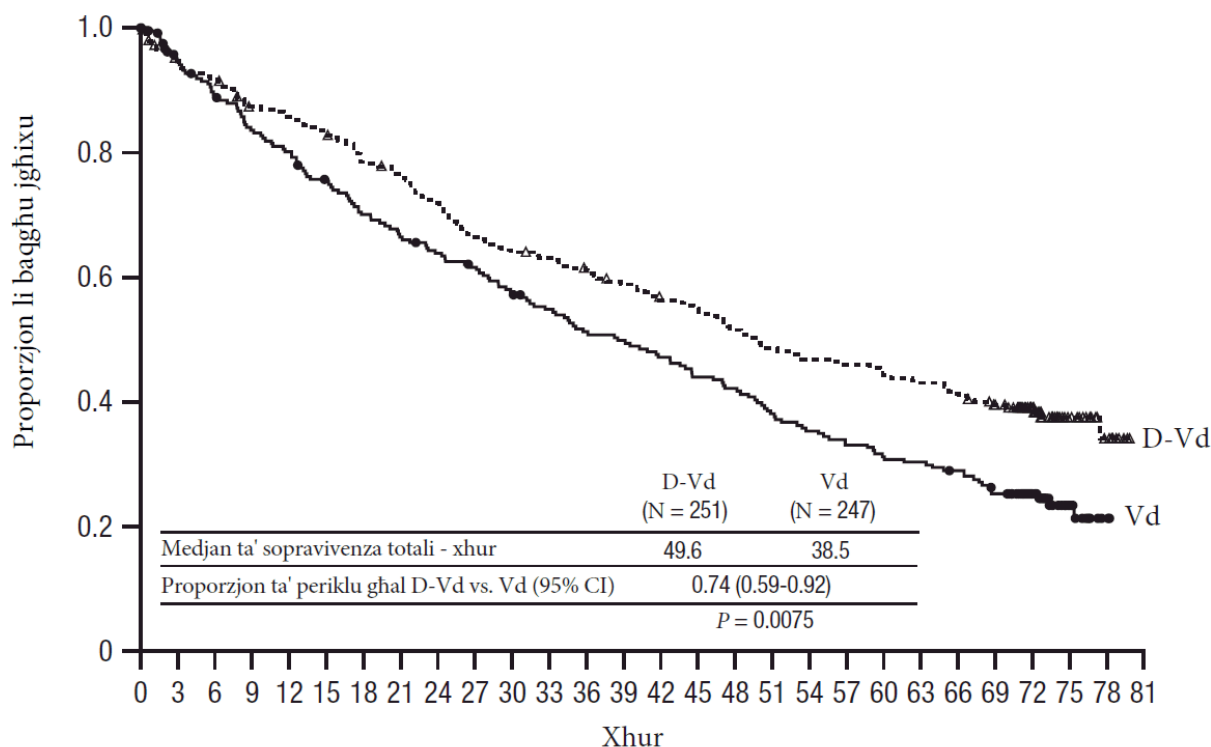
B'medjan ta' segwitu ta' 7.4 xhur, l-analiżi primarja ta' PFS fl-istudju MMY3004 uriet titjib fil-fergħa ta' DVd meta mqabbla mal-fergħa ta' Vd; il-medjan ta' PFS ma kienx intlaħaq fil-fergħa ta' DVd u kien ta' 7.2 xhur fil-fergħa ta' Vd (HR [95% CI]: 0.39 [0.28, 0.53]; valur p < 0.0001). Riżultati ta' analiżi aġġornata ta' PFS wara segwitu medjan ta' 50 xhar komplew juru titjib f'PFS għal pazjenti fil-fergħa ta' DVd meta mqabbla mal-fergħa ta' Vd. Il-medjan ta' PFS kien 16.7 xhur fil-fergħa ta' DVd u 7.1 xhur fil-fergħa ta' Vd (HR [95% CI]: 0.31 [0.24, 0.39]; valur p < 0.0001), li jirrapreżenta tnaqqis ta' 69% fir-riskju ta' progressjoni tal-marda jew mewt fil-pazjenti trattati b'DVd *versus* Vd. (ara figura 8).

Figura 8: Kurva Kaplan-Meier ta' PFS fl-istudju MMY3004



Wara segwitu medjan sa 73 xahar, DVd wera vantaġġ ta' OS fuq il-fergħa ta' Vd (HR=0.74; 95% CI: 0.59, 0.92; *p*=0.0075). L-OS medjan kien ta' 49.6 xhur fil-fergħa ta' DVd u 38.5 xhur fil-fergħa ta' Vd.

Figura 9: Kurva Kaplan-Meier ta' OS fl-istudju MMY3004



Nru. friskju

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

Riżultati addizzjonali ta' effikaċja mill-istudju MMY3004 huma ppreżentati f' tabella 12 taht.

Tabella 12: Riżultati addizzjonali ta' effikaċja mill-istudju MMY3004

Numru ta' pazjenti b'rispons li seta' jiġi vvalutat	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Rispons totali (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	199 (82.9)	148 (63.2)
Valur p ^a	< 0.0001	
Rispons sħiħ strett (sCR, Stringent complete response)	11 (4.6)	5 (2.1)
Rispons sħiħ (CR, Complete response)	35 (14.6)	16 (6.8)
Rispons parzjali tajjeb ħafna (VGPR, Very good partial response)	96 (40.0)	47 (20.1)
Rispons parzjali (PR, Partial response)	57 (23.8)	80 (34.2)
Ħin medjan għar-rispons [xhur (firxa)]	0.9 (0.8, 1.4)	1.6 (1.5, 2.1)
Tul medjan ta' żmien tar-rispons [xhur (95% CI)]	NE (11.5, NE)	7.9 (6.7, 11.3)
Rata negattiva ta' MRD (95% CI) ^b	8.8% (5.6%, 13.0%)	1.2% (0.3%, 3.5%)
Il-proporzjon ta' probabbiltà b'CI ta' 95% ^c	9.04 (2.53, 32.21)	
Valur p ^d	0.0001	

DVd=daratumumab- borteomib-dexamethasone; Vd=borteomib-dexamethasone; MRD, minimal residual disease=mard residwu minimu; CI, confidence interval=intervall ta' kunfidenza; NE, not estimable=ma jistax jiġi smat.

^a Valur p mit-test Chi-Squared ta' Cochran Mantel-Haenszel.

^b Ibażata fuq il-popolazzjoni bl-Intenzjoni li tiġi ttrattata u limitu ta' 10⁻⁵.

^c Tintuża l-istima Mantel-Haenszel tal-proporzjon ta' probabbiltà komuni. Proporzjon ta' probabbiltà ta' > 1 tindika vantaġġ għal DVd.

^d Il-valur p huwa mit-test preċiż ta' Fisher.

Elettrofizjoloġija kardijaka

Daratumumab hija proteina kbira bi probabbiltà baxxa ta' interazzjonijiet joniċi diretti fil-kanal.

L-effett ta' daratumumab fl-intervall QTc ġie evalwat fi studju bit-tikketta tingħaraf għal 83 pazjent

(studju GEN501) b'majeloma multipla li rkadiet u refrattorja wara infużjonijiet b'daratumumab (4 sa 24 mg/kg). Analizi PK-PD lineari mhallta ma indikat l-ebda żieda kbira fl-intervall medju ta' QTcF (i.e. akbar minn 20 ms) f'daratumumab C_{max} .

Popolazzjoni pedjatrika

L-Agenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'DARZALEX f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f'majeloma multipla (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika (PK - pharmacokinetics) ta' daratumumab wara għoti ta' monoterapija b' daratumumab mill-vini giet stmata f'pazjenti b'majeloma multipla li rkadiet jew li ma wegħbitx għat-trattament b'livelli ta' doża minn 0.1 mg/kg sa 24 mg/kg.

Fil-koorti ta' 1 sa 24 mg/kg, l-ogħla konċentrazzjonijiet fis-serum (C_{max}) wara l-ewwel doża żdiedu bejn wieħed u iehor fi proporzjon mad-doża u l-volum ta' distribuzzjoni kien konsistenti mad-distribuzzjoni inizjali għol-kompartiment tal-plażma. Wara l-aħħar infużjoni ta' darba fil-ġimgħa, is- C_{max} żdied b'manjiera aktar minn fi proporzjon mad-doża, b'konsistenza ma' medicini b'dispożizzjoni medjata minn mira. Żidiet fl-AUC kienu aktar minn fi proporzjon mad-doża u t-tneħħija (CL - clearance) naqset ma żieda fid-doża. Dawn l-osservazzjonijiet jissuġġerixxu li CD38 jista' jiġi saturat b'doži ogħla, u wara li dan jiġri l-impatt tat-tneħħija permezz ta' rbit mal-mira jonqos u t-tneħħija ta' daratumumab bejn wieħed u iehor toqrob lejn it-tneħħija lineari ta' IgG1 endoġenu. It-tneħħija naqset ukoll b'ħafna doži, li jista' jkun marbut ma' tnaqqis fil-piż tal-marda tat-tumur.

Il-half-life terminali tiżdied ma' żieda fid-doża u ma' doži ripetuti. L-istima tal-medja (devjazzjoni standard [SD - standard deviation]) tal-half-life terminali ta' daratumumab wara l-ewwel doża ta' 16-il mg/kg kienet 9 (4.3) ijiem. Il-half-life terminali stmata ta' daratumumab wara l-aħħar doża ta' 16-il mg/kg żdiedet iżda għad hemm tagħrif insuffiċjenti għal stima affidabbli. Abbażi ta' analizi ta' PK ta' popolazzjoni, il-medja (SD) tal-half-life assoċjata ma' eliminazzjoni lineari mhux speċifika kienet madwar 18-il jum (9 ijiem); din hija l-half-life terminali li hija mistennija meta jkun hemm saturazzjoni kompluta tat-tneħħija medjata mill-mira u doži ripetuti ta' daratumumab.

Fl-aħħar tal-għoti tad-doża kull ġimgħa għall-iskeda rrakkomandata ta' monoterapija u doża ta' 16-il mg/kg, il-medja (SD) tal-valur tas- C_{max} fis-serum kienet 915 (410.3)-il mikrogramma/mL, madwar 2.9 drabi aktar minn wara l-ewwel infużjoni. Il-medja (SD) tal-konċentrazzjoni fis-serum qabel id-doża (l-aktar baxxa) fl-aħħar tal-perjodu ta' għoti ta' doži kull ġimgħa kienet 573 (331.5) mikrogramma/mL.

Saru erba' analizi PK ta' popolazzjoni biex jiddeskrivu l-karatteristiċi PK ta' daratumumab u biex jivvalutaw l-influenza ta' kovarjati fuq id-dispożizzjoni ta' daratumumab f'pazjenti b'majeloma multipla; analizi 1 (n=223) saret f'pazjenti li rċievew monoterapija b'DARZALEX filwaqt li analizi 2 (n=694), analizi 3 (n=352) u analizi 4 (n=355), saru f'pazjenti b'majeloma multipla li kienu rċievew terapiji ta' kombinazzjoni b'daratumumab. Analysis 2 kienet tinkludi 694 pazjent (n=326 għal lenalidomide-dexamethasone; n=246 għal bortezomib-dexamethasone; n=99 għal pomalidomide-dexamethasone; n=11 għal bortezomib-melphalan-prednisone; u n=12 għal bortezomib-thalidomide-dexamethasone) u analizi 3 kienet tinkludi 352 pazjent (bortezomib-melphalan-prednisone) u analizi 4 kienet tinkludi 355 pazjent (lenalidomide-dexamethasone).

Abbażi tal-analizi PK ta' popolazzjoni ta' monoterapija b'daratumumab (analizi 1), l-istat fiss ta' daratumumab jinkiseb madwar 5 xhur wara l-bidu tal-perjodu ta' għoti tad-doża kull 4 ġimgħat (mal-21 infużjoni), u l-medja (SD) tal-proporzjon tas- C_{max} fl-istat fiss għal C_{max} wara l-ewwel doża kien 1.6 (0.5). Il-medja (SD) tal-volum ta' distribuzzjoni ċentrali huwa 56.98 (18.07) mL/kg.

Tliet analizi PK addizzjonali ta' popolazzjoni (analizi 2, analizi 3 u analizi 4) saru f'pazjenti b'majeloma multipla li rċievew terapiji ta' kombinazzjoni b'daratumumab. Il-profilu tal-konċentrazzjoni

mal-ħin ta' daratumumab kienu jixxiebhu wara t-terapija ta' monoterpija u ta' kombinazzjoni. Il-medja tal-half-life terminali stmata assoċjata ma' tneħħija lineari f'terapija ta' kombinazzjoni kienet madwar 15-23 jum.

Abbaži tal-erba' analiżi PK ta' popolazzjoni (analiżi 1-4) il-piż tal-ġisem ġie identifikat bħala kovarjat sinifikanti b'mod statistiku għat-tneħħija ta' daratumumab. Għalhekk għoti tad-doži abbaži tal-piż tal-ġisem huwa istrateġija xierqa għall-għoti tad-doża għall-pazjenti b'majeloma multipla.

Simulazzjoni tal-farmakokinetika ta' daratumumab saret għall-iskedi rrakkomandati kollha ta' għoti tad-doża f'1309 pazjent b'mijeloma multipla. Ir-riżultati tas-simulazzjoni kkonfermaw li l-għoti maqsum u shiħ tad-doża għall-ewwel doża pprova PK tixxiebah, ħlief għall-profil PK fl-ewwel jum tat-trattament.

Popolazzjonijiet speċjali

Età u sess tal-persuna

Abbaži ta' erba' analiżi individwali ta' PK ta' popolazzjoni (1-4) f'pazjenti li kienu qed jirċievu monoterapija b'daratumumab jew diversi terapiji ta' kombinazzjoni (analiżi 1-4), l-età (firxa: 31-93 sena) ma kellha l-ebda effett importanti b'mod kliniku fuq il-PK ta' daratumumab, u l-esponiment għal daratumumab kien jixxiebah bejn pazjenti iżgħar (b'età < 65 sena, n=518) u pazjenti akbar (li għandhom ≥ 65 sa < 75 sena n=761; li għandhom ≥ 75 sena, n=334).

Is-sess tal-persuna m'affettwax l-esponiment għal daratumumab sa punt rilevanti b'mod kliniku fl-analiżi PK ta' popolazzjoni.

Indeboliment tal-kliewi

Ma saru l-ebda studji formali ta' daratumumab f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Saru erba' analiżi individwali ta' PK ta' popolazzjoni abbaži ta' dejta li kienet diġà teżisti dwar funzjoni tal-kliewi f'pazjenti li kienu qed jirċievu monoterapija b'daratumumab, jew diversi terapiji ta' kombinazzjoni (analiżi 1-4) u kienu jinkludu total ta' 441 pazjent b'funzjoni normali tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina [CRCL - creatinine clearance] ≥ 90 mL/min), 621 b'indeboliment ħafif tal-kliewi (CRCL < 90 u ≥ 60 mL/min), 523 b'indeboliment moderat tal-kliewi (CRCL < 60 u ≥ 30 mL/min), u 27 b'indeboliment sever tal-kliewi jew mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (CRCL < 30 mL/min). Ma kienu osservati l-ebda differenzi importanti b'mod kliniku fl-esponiment għal daratumumab bejn pazjenti b'indeboliment tal-kliewi u dawk b'funzjoni normali tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

Ma saru l-ebda studji formali ta' daratumumab f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Bidliet fil-funzjoni tal-fwied mhumiex probabbli li jkollhom xi effett fuq l-eliminazzjoni ta' daratumumab minħabba li l-molekuli ta' IgG1 bħal daratumumab mhumiex metabolizzati permezz tar-rotta tal-fwied. Saru erba' analiżi individwali ta' PK ta' popolazzjoni f'pazjenti li kienu qed jirċievu monoterapija b'daratumumab jew diversi terapiji ta' kombinazzjoni (Analiżi 1-4), u kienu jinkludu total ta' 1404 pazjent b'funzjoni normali tal-fwied (bilirubin totali [TB, total bilirubin] u aspartate aminotransferase [AST] ≤ l-ogħla limitu tan-normal [ULN, upper limit of normal]) 189 b'indeboliment ħafif tal-fwied (TB 1.0 x sa 1.5 x ULN jew AST > ULN) u 8 pazjenti b'indeboliment moderat (TB > 1.5 x sa 3.0 x ULN; n=7), jew sever (TB > 3.0 x ULN; n=1) tal-fwied. Ma kienu osservati l-ebda differenzi importanti b'mod kliniku fl-esponiment għal daratumumab bejn pazjenti b'indeboliment tal-fwied u dawk b'funzjoni normali tal-fwied.

Razza

Abbaži ta' erba' analiżi individwali ta' PK ta' popolazzjoni f'pazjenti li jew kienu qed jirċievu monoterapija b'daratumumab jew diversi terapiji ta' kombinazzjoni (analiżi 1-4), l-esponiment għal daratumumab kien simili bejn individwi bojod (n=1371) u mhux bojod (n=242).

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Dejta dwar tossikoloġija nkisbet minn studji b'daratumumab fiċ-ċimpanzis u b'sostituzzjoni tal-antikorp anti-CD38 f'xadini cynomolgus. Ma sarux testijiet dwar tossiċità kronika.

Karċinogeniċità u mutageniċità

Ma saru l-ebda studji fl-annimali biex jiddeterminaw il-possibbiltà kanċerogenika ta' daratumumab.

Tossiċità tar-riproduzzjoni

Ma saru l-ebda studji fl-annimali biex jistmaw l-effetti possibbli ta' f' daratumumab fuq ir-riproduzzjoni jew l-iżvilupp.

Fertilità

Ma saru l-ebda studji fl-annimali biex jiddeterminaw l-effetti possibbli fuq il-fertilità fl-irġiel jew fin-nisa.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

L-histidine
L-histidine hydrochloride monohydrate
L-methionine
Polysorbate 20
Sorbitol (E420)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet daww imsemmija f'sezzjoni 6.6

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjetti mhux miftuħa

3 snin.

Wara d-dilwizzjoni

Mill-aspett mikrobijoloġiku, hliet jekk il-metodu li bih jinfetħ/jiġi ddilwit ma jeskludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni bil-mikrobi, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament il-hinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna qabel u waqt l-użu huma r-responsabbiltà ta' min ikun qed jużah u s-soltu ma jkun aktar minn 24 siegħa f'kundizzjonijiet tal-frigġ ta' (2 °C-8 °C) protetti mid-dawl, segwiti minn 15-il siegħa (li jinkludi l-hin tal-infużjoni) f'temperatura (15 °C-25 °C) u dawl ambjentali. Jekk jinħażen fi frigġ, halli s-soluzzjoni tilhaq temperatura ambjentali qabel l-ghoti.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħžen fi frigġ (2 °C-8 °C).
Tpogġihx fil-friza.
Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

5 mL ta' konċentrat fi ħġieġ tat-tip 1 b'tapp elastomeriku u sigill tal-aluminju b'buttuna li tinqala' faċilment li fih 100 mg ta' daratumumab. Daqs tal-pakkett ta' kunjett 1.

20 mL ta' konċentrat fi ħġieġ tat-tip 1 b'tapp elastomeriku u sigill tal-aluminju b'buttuna li tinqala' faċilment li fih 400 mg ta' daratumumab. Daqs tal-pakkett ta' kunjett 1.

DARZALEX huwa fornut ukoll b'ħala pakkett tal-bidu li fih 11-il kunjett: (6 kunjetti x 5 mL + 5 kunjetti x 20 mL).

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Dan il-prodott mediċinali qiegħed biex jintuża darba biss.

Ipprepara s-soluzzjoni għall-infużjoni bl-użu tat-teknika asettika kif ġej:

- Ikkalkula d-doża (mg) u l-volum totali (mL) meħtieġa tas-soluzzjoni ta' DARZALEX u n-numru ta' kunjetti ta' DARZALEX meħtieġa abbażi tal-piż tal-pazjent.
- Iċċekkja li s-soluzzjoni ta' DARZALEX tkun minn bla kulur sa safra. Tużahieq jekk ikun fiha fraq opak, telf ta' kulur jew fraq ieħor.
- Bl-użu tat-teknika asettika, neħhi volum ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni mill-borża/kontenitur tal-infużjoni li huwa daqs il-volum meħtieġ tas-soluzzjoni ta' DARZALEX.
- Iġbed l-ammont meħtieġ ta' soluzzjoni ta' DARZALEX u ddilwixxi għall-volum li suppost billi żżidu ġol-borża/kontenitur tal-infużjoni li fih sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni (ara sezzjoni 4.2). Il-boroż/kontenituri tal-infużjoni għandhom ikunu magħmula mill-polyvinylchloride (PVC), polypropylene (PP), polyethylene (PE) jew minn taħlita ta' polyolefin (PP+PE). Iddilwixxi f'kundizzjonijiet asettici xierqa. Armi kwalunkwe porzjon li jkun għad fadal fil-kunjett.
- Bil-mod aqleb il-borża/kontenitur tal-infużjoni ta' taħt fuq biex thallat is-soluzzjoni. Thawwadhiex.
- Qabel l-ġhoti ifli prodotti mediċinali parenterali għal fraq u telf ta' kulur. Is-soluzzjoni ddilwita tista' tiżviluppa fraq irqiq hafna tal-proteina minn trasparenti sa abjad, minħabba li daratumumab huwa proteina. Tużax jekk ikun osservat fih fraq li jidher opak, telf ta' kulur jew fraq ieħor.
- Minħabba li DARZALEX ma fihx preservattiv, is-soluzzjonijiet iddilwiti għandhom jingħataw fi żmien 15-il siegħa (li jinkludi l-ħin tal-infużjoni) f'temperatura (15 °C-25 °C) u dawl ambjentali.
- Jekk ma jintużawx immedjatament, qabel l-ġhoti, is-soluzzjoni ddilwita tista' tinħażen sa 24 siegħa f'kundizzjonijiet ta' friġġ (2 °C-8 °C) u protetta mid-dawl. Tpoġġihieq fil-friza. Jekk jinħażen fi friġġ, ħalli s-soluzzjoni tilhaq temperatura ambjentali qabel l-ġhoti.
- Aġti s-soluzzjoni ddilwita permezz ta' infużjoni bl-użu ta' sett tal-infużjoni mġammar b'regulator tal-fluss u b'filter fil-pajp, sterili, mhux piroġeniku, li jintrabat ftit mal-proteini magħmul minn polyethersulfone (PES) (daqs tal-por 0.22 jew 0.2 mikrometru). Għandhom jintużaw settijiet tal-ġhoti tal-polyurethane (PU), polybutadiene (PBD), PVC, PP jew PE.
- Tagħtix infużjoni ta' DARZALEX ma' sustanzi oħra fl-istess waqt mill-istess pajp ġol-vina.
- Tahżinx kwalunkwe porzjon tas-soluzzjoni għall-infużjoni mhux użat biex jerga' jintuża. Kull fadal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Mejju 2016
Data tal-aħħar tiġdid: 6 ta' Jannar 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

DARZALEX 1800 mg soluzzjoni għall-injezzjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett ta' 15-il mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni fih 1800 mg ta' daratumumab (120 mg daratumumab f'kull mL).

Daratumumab huwa antikorp monoklonali IgG1 κ uman kontra l-antigen CD38, magħmul f'linja ta' ċelluli mammiferi (Ovarju tal-Ħamster Ċiniż) bl-użu tat-teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunjett ta' 15-il mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni fih 735.1 mg ta' sorbitol (E420).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

Is-soluzzjoni hija minn trasparenti sa tkangi, u minn bla kulur sa safra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Majeloma multipla

DARZALEX huwa indikat:

- flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone jew ma' bortezomib, melphalan u prednisone għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li tkun għadha kemm giet dijanjostikata li ma jkunux eliġibbli għal trapjant awtologu taċ-ċelluli stem.
- flimkien ma' bortezomib, thalidomide u dexamethasone għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li tkun għadha kemm giet dijanjostikata li huma eliġibbli għal trapjant awtologu taċ-ċelluli stem.
- flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone, jew bortezomib u dexamethasone, għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li jkunu rċivew mill-inqas terapija waħda oħra qabel.
- flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li kienu rċivew mill-anqas linja waħda ta' terapija oħra qabel li tinkludi inibitur ta' proteasome u lenalidomide u kienu refrattarji għal lenalidomide, jew li kienu rċivew mill-inqas żewġ terapiji preċedenti li kienu jinkludu lenalidomide u inibitur ta' proteasome u kellhom progressjoni tal-marda waqt jew wara l-aħħar terapija (ara sezzjoni 5.1)
- bhala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li rkadiet jew li ma wegħbitx għat-trattament, li t-terapija tagħhom qabel kienet tinkludi inibitur ta' proteasome u sustanza immunomodulatorja u li wrew progressjoni tal-marda meta kienu fuq l-aħħar terapija tagħhom.

Amilojdosi tal-katina hafifa (AL)

DARZALEX huwa indikat flimkien ma' cyclophosphamide, bortezomib u dexamethasone għat-trattament ta' pazjenti adulti b'amilojdosi AL sistemika li tkun għadha kemm giet dijanjostikata.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-formulazzjoni ta' DARZALEX taħt il-ġilda mhijiex maħsuba biex tingħata minn ġol-vini u għandha tingħata biss permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda, bl-użu tad-dożi speċifikati.

DARZALEX għandu jingħata minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa, u l-ewwel doża għandha tingħata f'ambjent fejn ikunu disponibbli faċilitajiet ta' risuxxitazzjoni.

Huwa importnti li tiċċekkja t-tikketti tal-kunjett biex tiżgura li qed tingħata l-formulazzjoni (il-formulazzjoni ta' ġol-vini jew ta' taħt il-ġilda) u d-doża adattata lill-pazjenti kif ġie ordnat fuq ir-riċetta.

Għall-pazjenti li attwalment ikunu qed jirċievu l-formulazzjoni daratumamab ta' ġol-vini, is-soluzzjoni ta' DARZALEX għal injezzjoni taħt il-ġilda tista' tintuża bħala alternattiva għal formulazzjoni daratumumab ta' ġol vini billi tinbeda fid-doża skedata li jkun imiss.

Għandhom jingħataw prodotti mediċinali qabel u wara biex inaqqsu r-riskju ta' reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni (IRRs, infusion related reactions) b'daratumumab. Ara taħt "Prodotti mediċinali rrakkomandati flimkien miegħu" u sezzjoni 4.4.

Pożoloġija

Mijeloma multipla

L-iskeda tal-ġhoti tad-doża flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone jew pomalidomide u dexamethasone (reġimen ta' ċiklu ta' 4 ġimghat) u għall-monoterapija

Id-doża rrakkomandata hija soluzzjoni ta' 1800mg ta' DARZALEX għal injezzjoni taħt il-ġilda mogħtija fuq madwar 3-5 minuti skont l-iskeda ta' ġhoti tad-dożi li ġejja f'tabella 1.

Tabella 1: Skeda għall-ġhoti tad-dożi ta' DARZALEX flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone (Rd), pomalidomide u dexamethasone (Pd) (reġimen ta' ċiklu ta' 4 ġimghat għall-ġhoti tad-doża) u għall-monoterapija

Ġimghat	Skeda
Ġimghat 1 sa 8	darba fil-ġimgha (total ta' 8 dożi)
Ġimghat 9 sa 24 ^a	kull ġimagħtejn (total ta' 8 dożi)
Ġimgha 25 'il quddiem sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda ^b	kull erba' ġimghat

^a L-ewwel doża tal-iskeda ta' ġhoti ta' doża kull ġimagħtejn tingħata f' ġimgha 9.

^b L-ewwel doża tal-iskeda ta' ġhoti ta' doża kull 4 ġimghat tingħata f' ġimgha 25.

Dexamethasone għandu jingħata bid-doża ta' 40 mg/ġimgha (jew bid-doża mnaqqsa ta' 20 mg/fil-ġimgha għal pazjenti > 75 sena).

Għad-doża u l-iskeda ta' prodotti mediċinali mogħtija flimkien ma' DARZALEX soluzzjoni għall-injezzjoni taħt il-ġilda, ara sezzjoni 5.1 u s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tagħhom.

L-iskeda tal-ġhoti tad-doża flimkien ma' bortezomib, melphalan u prednisone (reġimens ta' ċikli ta' 6 ġimghat)

Id-doża rrakkomandata hija soluzzjoni ta' 1800 mg ta' DARZALEX għal injezzjoni taħt il-ġilda mogħtija fuq madwar 3-5 minuti skont l-iskeda ta' ġhoti tad-dożi li ġejja f'tabella 2.

Tabella 2: L-iskeda tal-ghoti ta' DARZALEX flimkien ma' bortezumib, melphalan u prednisone ([VMP]; reġimen tal-ghoti tad-doża f'cikli ta' 6 ġimghat)

Ġimghat	Skeda
Ġimghat 1 sa 6	kull ġimgha (total ta' 6 doži)
Ġimghat 7 sa 54 ^a	kull tlett ġimghat (total ta' 16-il doża)
Ġimgha 55 'il quddiem sakemm kien hemm progressjoni tal-marda ^b	kull erba' ġimghat

^a L-ewwel doża tal-iskeda tal-ghoti tad-doża kull 3 ġimghat tinghata f'ġimgha 7.

^b L-ewwel doża tal-iskeda tal-ghoti tad-doża kull 4 ġimghat tinghata f'ġimgha 55.

Bortezomib jinghata darbtejn fil-ġimgha fil-ġimghat 1, 2, 4 u 5 għall-ewwel ciklu ta' 6 ġimghat, segwit minn **darba** fil-ġimgha fil-ġimghat 1, 2, 4 u 5 għal tmien cikli oħra ta' 6 ġimghat. Għal informazzjoni dwar id-doża ta' VMP u l-iskeda tad-doża meta jinghata ma' DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taht il-ġilda, ara sezzjoni 5.1.

L-iskeda tal-ghoti tad-doża flimkien ma' bortezumib, thalidomide u dexamethasone (reġimen tal-ghoti tad-doża f'cikli ta' 4 ġimghat) għat-trattament ta' pazienti li jkun għadhom kemm ġew dijanjostikati li jkunu eliġibbli għal trapjant awtologu tač-celluli stem (ASCT, autologous stem cell transplant)

Id-doża rrakkomandata hija 1800 mg ta' DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taht il-ġilda mogħtija fuq madwar 3-5 minuti skont l-iskeda ta' għoti tad-doži li ġejja f'tabella 3.

Tabella 3: L-iskeda tal-ghoti tad-doża ta' DARZALEX flimkien ma' bortezumib, thalidomide u dexamethasone ([VTd]; reġimen tal-ghoti tad-doża f'cikli ta' 4 ġimghat)

Fazi tat-trattament	Ġimghat	Skeda
Induzzjoni	Ġimghat 1 sa 8	kull ġimgha (total ta' 8 doži)
	Ġimghat 9 sa 16 ^a	kull ġimagħtejn (total ta' 4 doži)
Waqqu għal kimoterapija b'doża għolja u ASCT		
Konsolidazzjoni	Ġimghat 1 sa 8 ^b	Kull ġimagħtejn (total ta' 4 doži)

^a L-ewwel doża tal-iskeda tal-ghoti tad-doża kull ġimagħtejn tinghata f'ġimgha 9.

^b L-ewwel doża tal-iskeda tal-ghoti tad-doża kull ġimagħtejn tinghata f'ġimgha 1 meta t-trattament jinbeda mill-ġdid wara ASCT.

Dexamethasone għandu jinghata bid-doża ta' 40 mg fil-jiem 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 u 23 tač-cikli 1 u 2, u bid-doża ta' 40 mg fil-jiem 1-2 u bid-doża ta' 20 mg fil-jiem sussegwenti tal-ghoti tad-doża (jiem 8, 9, 15, 16) tač-cikli 3-4. Dexamethasone 20 mg għandu jinghata fil-jiem 1, 2, 8, 9, 15, 16 fič-cikli 5 u 6.

Għad-doża u l-iskeda ta' prodotti mediċinali mogħtija flimkien ma' DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taht il-ġilda, ara sezzjoni 5.1 u s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tagħhom.

L-iskeda għall-ghoti tad-doża flimkien ma' bortezumib u dexamethasone (reġimen ta' ciklu ta' 3 ġimghat)

Id-doża rrakkomandata hija 1800 mg ta' DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taht il-ġilda mogħtija fuq madwar 3-5 minuti skont l-iskeda ta' għoti tad-doži li ġejja f'tabella 4.

Tabella 4: Skeda għall-ghoti tad-doži ta' DARZALEX flimkien ma' bortezumib u dexamethasone (Vd) (reġimen ta' ciklu ta' 3 ġimghat għall-ghoti tad-doża)

Ġimghat	Skeda
Ġimghat 1 sa 9	darba fil-ġimgha (total ta' 9 doži)
Ġimghat 10 sa 24 ^a	kull tliet ġimghat (total ta' 5 doži)
Ġimgha 25 'il quddiem sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda ^b	kull erba' ġimghat

^a L-ewwel doża tal-iskeda ta' għoti ta' doża kull 3 imghat tinghata f'ġimgha 10.

^b L-ewwel doża tal-iskeda ta' għoti ta' doża kull 4 ġimghat tinghata f'ġimgha 25.

Dexamethasone għandu jingħata bid-doża ta' 20 mg fil-jiem 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 u 12 għall-ewwel 8 ċikli ta' trattament b'bortezomib jew bid-doża mnaqqsa ta' 20 mg/gimgha għal pazjenti > 75 sena, b'piż tal-ġisem inqas minn dak normali (BMI < 18.5), dijabete mellitus mhux ikkonrollata tajjeb jew intolleranza preċedenti għal terapija bl-isterojdi.

Għad-doża u l-iskeda ta' prodotti mediċinali mogħtija flimkien ma' soluzzjoni ta' DARZALEX għal injezzjoni taħt il-ġilda, ara sezzjoni 5.1 u s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tagħhom.

Amiloidosi AL

L-iskeda għall-ghoti tad-doża flimkien ma' bortezomib, cyclophosphamide u dexamethasone (reġimens ta' ċikli ta' 4 gimghat)

Id-doża rakkomandata hija 1800 mg ta' DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda mogħtija fuq madwar 3-5 minuti skont l-iskeda tal-ghoti tad-doži li ġejja f' tabella 5.

Tabella 5: Skeda għall-ghoti tad-doži ta' DARZALEX għal amiloidosi AL flimkien ma' bortezomib, cyclophosphamide u dexamethasone ([VCd]; reġimen ta' ċiklu ta' 4 gimghat għall-ghoti tad-doża)^a

Ġimghat	Skeda
Ġimghat 1 sa 8	kull gimgha (total ta' 8 doži)
Ġimghat 9 sa 24 ^b	kull gimagħtejn (total ta' 8 doži)
Ġimgha 25 'il quddiem sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda ^c	kull erba' gimghat

^a Fl-istudju kliniku, DARZALEX ingħata sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew massimu ta' 24 ċiklu (madwar sentejn) mill-ewwel doża tat-trattament tal-istudju.

^b L-ewwel doża tal-iskeda tal-ghoti tad-doża ta' kull gimagħtejn tingħata f' gimgha 9.

^c L-ewwel doża tal-iskeda tal-ghoti tad-doża ta' kull 4 gimghat tingħata f' gimgha 25.

Għad-doża u l-iskeda tal-prodotti mediċinali mogħtija ma' DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda, ara sezzjoni 5.1 u s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tagħhom.

Doża maqbuża

Jekk doża ppjanata ta' DARZALEX tinqabeż, id-doża għandha tingħata kemm jista' jkun malajr u għal din ir-raġuni l-iskeda tal-ghoti tad-doži għandha tiġi aġġustata, u għandu jinżamm l-intervall tat-trattament.

Modifikazzjonijiet fid-doża

Ma huwa rakkomandat l-ebda tnaqqis fid-doża ta' DARZALEX. Jista' jkun meħtieġ dewmien għall-ghoti tad-doża biex jithalla jsir irkupru tal-ghadd taċ-ċelluli tad-demem f'każ ta' tossiċità ematoloġika (ara sezzjoni 4.4). Għal informazzjoni dwar prodotti mediċinali mogħtija flimkien ma' DARZALEX, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tagħhom.

Fi studji kliniċi, ma kienet meħtieġa l-ebda modifikazzjoni fir-rata jew fid-doża ta' DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda biex jiġu mmaniġġjati l-IRRs.

Prodotti mediċinali rakkomandati flimkien miegħu

Prodott mediċinali qabel l-injezzjoni

Għandhom jingħataw prodotti mediċinali qabel l-injezzjoni (mill-halq jew minn ġol-vini) biex inaqqsu r-riskju ta' IRRs lill-pazjenti kollha minn siegħa – 3 sigħat qabel kull għoti ta' DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda kif ġej:

- Kortikosteroid (li jaħdem fit-tul jew jaħdem b'mod intermedju)
 - Monoterapija:
 - Methylprednisolone 100 mg, jew l-ekwivalenti. Wara t-tieni injezzjoni, id-doża tal-kortikosteroid tista' titnaqqas għal methylprednisolone 60 mg.

- Terapija ta' kombinazzjoni:
Dexamethasone 20 mg (jew ekwivalenti), mogħti qabel kull DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-gilda. Meta dexamethasone jkun il-kortikosteroid speċifiku tal-iskeda fl-isfond, id-doża ta' trattament ta' dexamethasone minflok se sservi bhala prodott mediċinali ta' qabel l-injezzjoni fil-jiem meta jingħata DARZALEX (ara sezzjoni 5.1). Kortikosteroidi addizzjonali speċifiċi għar-regimen fl-isfond (eż. prednisone) m'għandhomx jittieħdu fil-granet tal-għoti ta' DARZALEX meta l-pazjenti jkunu rċivew dexamethasone (jew ekwivalenti) bhala prodott mediċinali qabel l-injezzjoni.
- Mediċini kontra d-deni (paracetamol 650 sa 1000 mg)
- Antiistamina (diphenhydramine 25 sa 50 mg jew l-ekwivalenti mill-ħalq jew mill-vini).

Prodott mediċinali wara l-injezzjoni

Prodotti mediċinali wara l-injezzjoni għandhom jingħataw biex inaqqsu r-riskju ta' IRRs li jdumu biex joħorgu kif ġej:

- Monoterapija:
Kortikosteroid mill-ħalq (20 mg methylprednisolone jew doża ekwivalenti ta' kortikosteroid li jaħdem b'mod intermedju jew fit-tul skont l-istandards lokali) għandu jingħata kuljum fil-jumejn ta' wara l-injezzjonijiet kollha (jinbdew fil-jum ta' wara l-injezzjoni).
- Terapija ta' kombinazzjoni:
Ikkunsidra l-għoti ta' doża baxxa ta' methylprednisolone (≤ 20 mg) mill-ħalq jew l-ekwivalenti tiegħu fil-jum ta' wara l-injezzjoni ta' DARZALEX. Madankollu, jekk fl-isfond jingħata kortikosteroid speċifiku għar-regimen (eż. dexamethasone, prednisone) fil-jum ta' wara l-injezzjoni ta' DARZALEX, jistgħu ma jkunux meħtieġa prodotti mediċinali addizzjonali wara l-injezzjoni (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-pazjent ma jkollux IRRs kbar wara l-ewwel tliet injezzjonijiet, il-kortikosteroidi ta' wara l-injezzjoni (ħlief kwalunkwe kortikosteroidi tar-regimen fl-isfond) jistgħu jitwaqqfu.

B'mod addizzjonali, għall-pazjenti bi storja ta' mard ostruttiv kroniku tal-pulmuni, għandu jitqies l-użu ta' prodotti mediċinali wara l-injezzjoni inkluż mediċini li jwessgħu il-bronki li jaħdmu għal ħin qasir jew għal ħin twil, u kortikosteroidi li jingħibdu man-nifs. Wara l-ewwel erba' injezzjonijiet, jekk il-pazjenti ma jkollux IRRs kbar, dawn il-prodotti mediċinali li jingħataw wara l-injezzjoni li jingħibdu man-nifs jistgħu jitwaqqfu skont kif jidhirlu xieraq it-tabib.

Profilassi għall-attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-herpes zoster

Għandha titqies profilassi għall-prevenzjoni tal-attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-herpes zoster.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Ma saru l-ebda studji formali b' daratumumab f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Abbażi ta' analiżi ta' farmakokinetika (PK - pharmacokinetic) tal-popolazzjoni ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għall-pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Ma saru l-ebda studji formali ta' daratumumab f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Ma huma meħtieġa l-ebda aġġustamenti fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani

Ma huma meqjusa meħtieġa l-ebda aġġustamenti fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' DARZALEX fit-tfal b'età taħt it-18-il sena ma ġewx determinati. Dejta mhux disponibbli.

Piż tal-ġisem (> 120 kg)

Numru limitat ta' pazjenti b'piż tal-ġisem > 120 kg ġew studjati bl-użu tad-doża normali (1800 mg) DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda u l-effikaċja f'dawn il-pazjenti ghadha ma ġietx determinata. Bhalissa ma jista' jiġi rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża abbażi tal-piż tal-ġisem (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-formulazzjoni ta' DARZALEX taħt il-ġilda mhijiex qegħda biex tingħata bħala infużjoni fil-vini u għandha tingħata biss permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda, bl-użu tad-doži speċifikati. Ara sezzjoni 6.6 għal prekawzjonijiet speċjali qabel l-għoti.

Biex tevita li tistadd il-labra, waħhal il-labra tal-injezzjoni ipodermika jew is-sett tal-infużjoni taħt il-ġilda mas-siringa immedjatmanet qabel l-injezzjoni.

Injetta 15-il mL DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda fit-tessut ta' taħt il-ġilda tal-addome madwar 7.5 cm lejn il-lemin jew ix-xellug taż-żokra fuq madwar 3-5 minuti. Tinjettax DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda f'postijiet oħra tal-ġisem minhabba li ma hija disponibbli l-ebda dejta.

Il-postijiet tal-injezzjoni għandhom jinbidlu f'rotazzjoni għal injezzjonijiet suċċessivi.

DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda m'għandu qatt jiġi injettat f'żoni fejn il-ġilda tkun ħamra, imbenġla, sensitiva, iebes jew żoni fejn ikun hemm merk ta' ferita mfejqa.

Waqqaf għal ftit jew naqqas ir-rata ta' għoti jekk il-pazjent iħoss uġiġh. F'każ li l-uġiġh ma jtaffix billi tagħti l-injezzjoni aktar bil-mod, jista' jintgħazel it-tieni post tal-injezzjoni fuq in-naħa opposta tal-addome biex tagħti l-bqija tad-doża.

Matul it-trattament b'DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda, tagħtix prodotti mediċinali oħra għal użu taħt il-ġilda fl-istess post ta' DARZALEX.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni

DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda jista' jikkawża IRRs severi u/jew serji inkluzi reazzjonijiet anaflattiċi. Fi studji kliniċi madwar 9% (74/832) tal-pazjenti kellhom IRR. Il-biċċa l-kbira tal-IRRIs seħhew wara l-ewwel injezzjoni u kienu ta' grad 1-2. IRRs li seħhew b'injezzjonijiet sussegwenti dehru f'1% tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.8).

Il-medjan tal-hin għall-bidu tal-IRRIs wara injezzjoni ta' DARZALEX kien 3.2 sigħat (firxa 0.15-83 siegħa). Il-biċċa l-kbira tal-IRRIs seħhew fil-jum tat-trattament. IRRs imdewma seħhew f'1% tal-pazjenti.

Sinjali u sintomi ta' IRRs jistgħu jinkludu sintomi respiratorji bħal kongestjoni fl-innieher, sogħla, irritazzjoni fil-gerżuma, rinite allergika, tharħir kif ukoll deni, uġiġh fis-sider, prurite, tkexkix ta' bard,

rimettar, dardir, pressjoni baxxa u vista m'cajpra. Sehhew reazzjonijiet severi, inkluzi bronkospazmu, ipoksja, dispnea, pressjoni gholja, takikardija u reazzjonijiet avversi okulari (li jinkludu effużjoni korojdali, majopja akuta u glawkoma akuta tal-angolu maghluq) (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu medikati b'antiistamini, mediċini kontra d-deni, u kortikosteroidi kif ukoll immonitorjati u mogħtija pariri dwar IRRs, speċjalment matul u wara l-ewwel u t-tieni injezzjonijiet. Jekk issehh reazzjoni anafilattika jew isehhu reazzjonijiet ta' theddida għall-ħajja (grad 4), għandha tinbeda kura xierqa ta' emergenza immedjatament. It-terapija b'DARZALEX għandha titwaqqaf immedjatament u b'mod permanenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3).

Biex jitnaqqas ir-riskju ta' IRRs li jdumu biex joħorġu, għandhom jingħataw kortikosteroidi mill-ħalq lill-pazjenti kollha wara injezzjoni ta' DARZALEX (ara sezzjoni 4.2). Pazjenti bi storja ta' mard ta' ostruzzjoni kronika fil-pulmuni jistgħu jkunu jeħtieġu prodotti mediċinali addizzjonali wara l-injezzjoni biex jiġu mmaniġġjati kumplikazzjonijiet respiratorji. Għandu jitqies l-użu ta' prodotti mediċinali wara l-injezzjoni (eż. bronkodilataturi li jaħdmu fuq perjodu qasir u perjodu twil ta' żmien u kortikosteroidi li jingibdu man-nifs) għal pazjenti b'mard kroniku ostruttiv tal-pulmuni. Jekk isehhu sintomi okulari, interrompi l-infużjoni ta' DARZALEX u fittex evalwazzjoni oftalmologika immedjata qabel terġa' tibda DARZALEX (ara sezzjoni 4.2).

Newtropenija/tromboċitopenija

DARZALEX jista' jżid in-newtropenija u t-tromboċitopenija kkaġunati mit-terapija fl-isfond (ara sezzjoni 4.8).

L-għadd sħiħ taċ-ċelluli tad-demmi għandu jiġi mmonitorjat b'mod perijodiku matul it-trattament skont l-informazzjoni tal-manifattur dwar kif it-terapija fl-isfond għandhom jiġu ordnati b'ricetta. Pazjenti b'newtropenija għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' infezzjoni. Jista' jkun meħtieġ dewmien fl-għoti ta' DARZALEX biex l-għadd taċ-ċelluli tad-demmi jithallew jirkupraw. F'pazjenti b'piż aktar baxx tal-ġisem li jkunu qed jirċievu l-formulazzjoni ta' DARZALEX taħt il-ġilda, ġew osservati rati oġhla ta' newtropenija; madankollu, dan ma kienx assoċjat ma' rati oġhla ta' infezzjonijiet serji. Ma huwa rrakkomandat l-ebda tnaqqis fid-doża ta' DARZALEX. Ikkunsidra kura ta' sostenn bi trasfużjonijiet jew fatturi ta' tkabbir.

Interferenza mat-test indirett ta' antiglobulina (test indirett ta' Coombs)

Daratumumab jintrabat ma' CD38 li jinstab f'livelli baxxi fuq iċ-ċelluli ħomor tad-demmi (RBCs - red blood cells) u jista' jwassal għal-test pożittiv indirett ta' Coombs. Test indirett ta' Coombs medjat minn daratumumab jista' jippersisti sa 6 xhur wara l-aħħar għoti ta' daratumumab. Għnadu jiġi rikonoxxut il-fatt li daratumumab marbut ma' RBCs jista' jaħbi l-identifikazzjoni tal-eżistenza ta' antikorpi għal antiġens minuri fis-serum tal-pazjent. Id-determinazzjoni tat-tip ta' demmi ABO u Rh ma jiġux milquta.

Il-pazjenti għandu jittihdilhom it-tip tad-demmi tagħhom u jsirilhom eżami tad-demmi qabel jibdew trattament b'daratumumab. Il-fenotipar għandu jiġi kkonsidrat qabel ma jinbeda t-trattament b'daratumumab skont il-prassi lokali. Il-ġenotipar taċ-ċelluli l-ħomor tad-demmi mhux affettwat minn daratumumab u jista' jsir fi kwalunkwe ħin.

F'każ ta' trasfużjoni ppjanata ċ-ċentri ta' trasfużjoni tad-demmi għandhom jiġu avżati b'din l-interferenza mat-testijiet indiretti ta' antiglobulina (ara sezzjoni 4.5). Jekk tkun tinħtieġ trasfużjoni ta' emergenza, jistgħu jingħataw RBC's li ma jkunux ġew ittestjati għall-kompatibiltà bejn id-donatur u min se jirċievi u li jkunu kompatibbli għal ABO/RhD skont il-prattika tal-bank tad-demmi lokali.

Interferenza mad-determinazzjoni ta' rispons komplut

Daratumumab huwa antikorp monoklonali IgG kappa uman li jista' jiġi rilevat kemm f'analizi ta' elettroforesi ta' proteini fis-serum (SPE, serum protein electrophoresis) u f'immunofissazzjoni (IFE, immunofixation) użati fil-monitoraġġ kliniku ta' proteina M endoġena (ara sezzjoni 4.5). Din

l-interferenza tista' thalli impatt fuq id-determinazzjoni ta' rispons komplut u ta' progressjoni tal-marda f'xi pazjenti bi proteina ta' majeloma IgG kappa.

Riattivazzjoni tal-virus tal-Epatite B (HBV)

Riattivazzjoni tal-virus tal-Epatite B, li f'xi kazijiet kien fatali, gie rrapportat f'pazjenti ttrattati b'DARZALEX. L-iscreening għall-HBV għandu jsir fil-pazjenti kollha qabel il-bidu tat-trattament b'DARZALEX.

Għall-pazjenti bi xhieda ta' seroloġija pożittiva għall-HBV, immonitorja għal sinjali kliniċi u tal-laboratorju ta' riattivazzjoni tal-HBV waqt, u għal mill-inqas sitt xhur wara t-tmiem tat-trattament b'DARZALEX. Immaniġġja l-pazjenti skont il-linji gwida kliniċi attwali. Ikkunsidra konsulta ma' espert fil-marda tal-epatite skont kif ikun indikat b'mod kliniku.

F'pazjenti li jizviluppaw riattivazzjoni tal-HBV waqt li jkunu fuq DARZALEX, waqqaf it-trattament b'DARZALEX u ibda trattament xieraq. Il-bidu mill-ġdid tat-trattament b'DARZALEX f'pazjenti li r-riattivazzjoni tal-HBV tagħhom tkun ikkontrollata b'mod adegwat għandu jiġi diskuss ma' tobbja b'esperjenza fl-immaniġġjar tal-HBV.

Piż tal-ġisem (> 120 kg)

Hemm il-possibiltà ta' effikaċja mnaqqsa b'DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taht il-ġilda f'pazjenti b'piż tal-ġisem > 120 kg (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih sorbitol (E420). Pazjenti b'intolleranza ereditarja għal fructose (HFI, hereditary fructose intolerance) m'għandhomx jingħataw dan il-prodott mediċinali.

Dan il-prodott mediċinali fih ukoll anqas minn 1 mmol (23 mg) ta' sodium f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Bħala antikorp monoklonali IgG1κ, it-tnehhija mill-kliewi u metabolizmu fil-fwied medjat mill-enzimi, ta' daratumumab mhux mibdul huma improbabbli li jirrapprezentaw rotot prinċipali ta' eliminazzjoni. Fil-fatt, varjazzjonijiet fl-enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċina mhumieq mistennija jaffettwaw l-eliminazzjoni ta' daratumumab. Minhabba l-affinità kbira ma' epitope uniku fuq CD38, daratumumab mhuwiew mistenni li jibdel l-enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċina.

Valutazzjonijiet farmakokinetiċi kliniċi b'daratumumab f'formulazzjonijiet minn ġol-vini jew taht il-ġilda u lenalidomide, pomalidomide, thalidomide, bortezomib, melphalan, prednisone, carfilzomib, cyclophosphamide u dexamethasone ma indikaw l-ebda interazzjoni bejn mediċina u oħra li kienet rilevanti b'mod kliniku bejn daratumumab u dawn il-prodotti mediċinali b'molekula żgħira.

Interferenza ma' test indirett ta' antiglobulina (test indirett ta' Coombs)

Daratumumab jintrabat ma' CD38 fuq l-RBCs u jinterferixxi mat-testijiet ta' kompatibiltà, inkluż stħarriġ għal antikorpi u l-kompatibiltà tad-demem tad-donatur u ta' min ikun se jirċevih (ara sezzjoni 4.4). Il-metodi ta' mitigazzjoni tal-interferenza ta' daratumumab jinkludu t-trattament tal-RBCs li jirreaġixxu ma' dithiothreitol (DTT) biex ifixkel l-irbit ma' daratumumab jew metodi oħra lokalment validati. Minhabba li s-sistema tal-grupp tad-demem Kell hija sensitiva wkoll għal trattament b'DTT, għandhom jiġu fornuti unitajiet negattivi għal Kell wara li wiehed ikun eskluda jew identifika alloantikorpi bl-użu ta' RBCs ittrattati b'DTT. Inkella, finotipar jew ġenotipar jistgħu wkoll jiġu kkonidrati (ara sezzjoni 4.4).

Interferenza ma' testijiet ta' elettroforesi ta' proteini fis-serum u immunofissazzjoni

Daratumumab jista' jiġi rilevat f' assaġġi ta' elettroforesi ta' proteini fis-serum (SPE) u immunofissazzjoni (IFE) użati għal monitoraġġ ta' immunoglobulini (proteina M) monoklonali morda. Dan jista' jwassal għal assaġġi pożittivi foloz ta' SPE u IFE f' pazjenti bi proteina ta' majeloma IgG kappa ikollhom impatt fl-istima inizjali ta' risponsi kompluti skont il-kriterji tal-International Myeloma Working Group (IMWG). F' pazjenti b' rispons parzjali persistenti tajjeb hafna, fejn tiġi ssuspettata interferenza minn daratumumab, ikkunsidra l-użu ta' assaġġ IFE validat speċifiku għal daratumumab biex tiddistingwi daratumumab minn kwalunkwe proteina M endoġena li jkun għad fadal fis-serum tal-pazjent, biex tiffacilita d-determinazzjoni ta' rispons shih.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni

Nisa f' età li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament b' daratumumab u għal 3 xhur wara li jitwaqqaf.

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' daratumumab f' nisa tqal. Studji f' animali mhux biżżejjed biex juru xi effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' DARZALEX mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa li jista' jkollhom it-tfal li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Treddigh

Mhux magħruf jekk daratumumab jiġix eliminat fil-ħalib tal-bniedem. Riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax ikun eskluż. Għandha tittiehed deċizjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx/tastjenix mit-trattament b' DARZALEX, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

Ma hija disponibbli l-ebda dejta biex tiddetermina l-effetti possibbli ta' daratumumab fuq il-fertilità fl-irgiel jew fin-nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

DARZALEX m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madanakollu, l-għeja giet rapportata f' pazjenti li kienu qed jieħdu daratumumab u dan għandu jiġi kkunsidrat fis-sewqan jew it-thaddim ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti ta' kwalunkwe grad ($\geq 20\%$ tal-pazjenti) b' daratumumab (fil-formulazzjonijiet jew ta' ġol-vini jew ta' taħt il-ġilda) meta ingħata jew bhala monoterapija jew flimkien ma' trattament ieħor kienu IRRs, għeja, nawsjia, dijarea, stitikezza, deni, sogħla, newtopenija, tromboċitopenija, anemija, edima periferali, newropatija tas-sensazzjoni periferali u infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs. Reazzjonijiet avversi serji kienu sepsis, pulmonite, bronkite, infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs, edima fil-pulmuni, influwenza, deni, deidratazzjoni, dijarea, fibrillazzjoni tal-atriju u sinkope.

Il-profil ta' sigurtà tal-formulazzjoni ta' DARZALEX għal taħt il-ġilda kien jixbah dak tal-formulazzjoni minn ġol-vini ħlief għal rata aktar baxxa ta' IRRs. Fil-fażi III tal-istudju MMY3012,

newtropenija kienet l-unika reazzjoni avversa rrapportata bi frekwenza $\geq 5\%$ oghla għall-formulazzjoni ta' DARZALEX għal taħt il-ġilda meta mqabbel ma' daratumumab minn ġol-vini (grad 3 jew 4: 13% vs 8%, rispettivament).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Tabella 6 tiġbor fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi għall-medicna li seħħew f'pazjenti li kienu qed jirċievu l-formulazzjoni ta' DARZALEX għal taħt il-ġilda jew il-formulazzjoni ta' daratumumab għal ġol-vini.

Id-dejta tirrifletti esponiment għall-formulazzjoni ta' DARZALEX għal taħt il-ġilda (1800 mg) f'639 pazjent b'majeloma multipla (MM). Id-dejta tikludi 260 pazjent minn studju kkontrollat b'mod attiv ta' fażi III (MMY3012) li rċiew DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda bħala monoterapija u 149 pazjent minn studju ta' fażi III ikkontrollat b'mod attiv (MMY3013) li rċiew il-formulazzjoni ta' DARZALEX għal taħt il-ġilda flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone (D-Pd). Id-dejta tirrifletti wkoll tliet studji kliniċi, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża li fihom il-pazjenti rċiew DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda jew bħala monoterapija (N=31, MMY1004 u MMY1008) u MMY2040 li fih il-pazjenti rċiew DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda flimkien ma' bortezumib, melphalan u prednisone (D-VMP, n=67), lenalidomide u dexamethasone (D-Rd, n=65) jew inkella ma' bortezumib, lenalidomide u dexamethasone (D-VRd, n=67). B'mod addizzjonali, id-dejta tirrifletti esponiment għal 193 pazjent b'amilojdosi AL li tkun għadha kemm giet dijanjostikata minn studju ta' fażi III ikkontrollat b'mod attiv (AMY3001) li fih l-pazjenti rċiew formulazzjoni ta' DARZALEX taħt il-ġilda flimkien ma' bortezumib, cyclophosphamide u dexamethasone (D-VCd).

Id-dejta ta' sigurtà tirrifletti wkoll esponiment għal daratumumab minn ġol-vini (16-il mg/kg) f'2324 pazjent b'majeloma multipla inkluż 1910 pazjenti li rċiew daratumumab minn ġol-vini flimkien ma' skedi fl-isfond u 414-il pazjent li rċiew daratumumab minn ġol-vini bħala monoterapija. Reazzjonijiet avversi ta' wara t-tqegħid fis-suq huma inklużi wkoll.

Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$) u rari ħafna ($< 1/10000$). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mnizzla l-ewwel segwiti minn dawk anqas serji.

Tabella 6: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'majeloma multipla u amilojdosi AL ttrattati daratumumab minn ġol-vini jew daratumumab taħt il-ġilda

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza	Incidenza (%)	
			Kwalunkwe grad	Gradi 3-4
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs ^a	Komuni ħafna	37	2
	Pnewmonja ^a		17	10
	Bronkite ^a		14	1
	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	Komuni	6	1
	Influenza		4	1 [#]
	Sepsis ^a		4	3
	COVID-19 ^g		7	4
	Infezzjoni b'ċitomegalovirus ^a	Mhux Komuni	< 1	< 1 [#]
	Riattivazzjoni tal-Virus tal-Epatite B ^a		< 1	< 1
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropenija ^a	Komuni ħafna	39	33
	Tromboċitopenija ^a		29	17
	Anemija ^a		27	12
	Limfopenija ^a		14	11

	Lewkopenija ^a		11	6
Disturbi fis-sistema immuni	Ipogammaglobulinemija	Komuni	2	< 1*
	Reazzjoni anafilattika ^b	Rari	-	-
Disturbi fil-metaboizmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fl-aptit	Komuni hafna	10	1
	Iperglicemija	Komuni	6	3
	Ipoklaċimja		5	1
	Deidratazzjoni		2	1 [#]
Disturbi psikjatriċi	Insomnja	Komuni hafna	15	1 [#]
Nervous system disorders	Newropatija tas-sensazzjoni periferali	Komuni hafna	26	3
	Ugħigh ta' ras		10	< 1 [#]
	Sturdament	Komuni	9	< 1 [#]
	Parestesija		9	< 1
	Sinkope		3	2 [#]
Disturbi fil-qalb	Fibrillazzjoni tal-atrju	Komuni	3	1
Disturbi vaskulari	Pressjoni għolja ^a	Komuni	9	4
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Soghla ^a	Komuni hafna	21	< 1 [#]
	Qtugh ta' nifs ^a		18	2
	Edima fil-pulmuni ^a	Komuni	1	< 1
Disturbi gastrointestinali	Dijarea	Komuni hafna	29	4
	Stitikezza		28	1
	Nawsja		22	1 [#]
	Rimettar		14	1 [#]
	Pankreatite ^a	Komuni	1	< 1
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx	Komuni hafna	10	1 [#]
	Prurite	Komuni	6	< 1 [#]
Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Ugħigh fid-dahar	Komuni hafna	16	2
	Spažmi fil-muskoli		11	< 1 [#]
	Artralġja		10	< 1 [#]
	Ugħigh muskuloskelettriku fis-sider	Komuni	6	< 1 [#]
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Gheja	Komuni hafna	23	4
	Edima periferali ^a		22	1
	Deni		21	1
	Astenja		18	2
	Tkexkix ta' bard	Komuni	8	< 1 [#]
	Reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni ^{d,e}		8	0
Korriment, avvalenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Reazzjonijiet marbuta mal-infuzjoni ^c			
	Daratumumab minn ġol-vini ^f	Komuni hafna	39	5
	Daratumumab taht il-ġilda ^e	Komuni	9	1 [#]

[#] L-ebda grad 4

^a Tindika gabra ta' termini.

^b Abbaži ta' reazzjonijiet avversi wara t-tqeghid fis-suq.

^c Reazzjonijiet marbuta mal-infuzjoni jinkludu termini determinati mill-investigaturi bhala marbuta mal-infuzjoni/injezzjoni ta' daratumumab.

^d Reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni jinkludu termini determinati mill-investigaturi bhala marbuta mal-injezzjoni ta' daratumumab.

^e Frekwenza bbažata fuq studji ta' daratumumab taht il-ġilda biss (N=832).

^f Frekwenza bbažata fuq studji ta' daratumumab minn ġol-vini biss (N=2324).

Nota: Abbaži ta' 3 156 pazjent b'majeloma multipla u amiloidosi AL trattati b'daratumumab minn ġol-vini jew taht il-ġilda.

^g L-inċidenza hija bbažata fuq parti minn sett ikbar ta' pazjenti li rċievew tal-inqas doża waħda ta' trattament tal-istudju fl-1 ta' Frar 2020 jew wara (il-bidu tal-pandemija tal-COVID-19) mill-istudji MMY3003, MMY3006, MMY3008 u MMY3013.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni (IRRs)

Fi studji kliniċi (trattamenti b'monoterapija u b'kombinazzjoni ta' mediċini; N=832) bil-formulazzjoni ta' DARZALEX għal taħt il-ġilda l-inċidenza ta' IRRs ta' kwalunkwe grad kienet ta' 8.2% bl-ewwel injezzjoni ta' DARZALEX (1800 mg, ġimgħa 1), 0.4% bl-injezzjoni ta' ġimgħa 2, u 1.1% b'injezzjonijiet sussegwenti. IRRs ta' grad 3 deheru f'0.8% tal-pazjenti. L-ebda pazjenti ma kellhom IRRs ta' grad 4.

Sinjali u sintomi ta' IRRs jistgħu jinkludu sintomi respiratorji bħal kongestjoni fl-innieher, sogħla, irritazzjoni fil-gerżuma, rinite allergika, tharhir kif ukoll deni, uġiġ fis-sider, prurite, tkexkix ta' bard, rimettar, dardir, vista mċajpra u pressjoni baxxa. Seħħew reazzjonijiet severi, inklużi bronkospażmu, ipoksja, dispnea, pressjoni għolja, takikardija u reazzjonijiet avversi okulari (li jinkludu effużjoni koroidali, majopja akuta u glawkoma akuta tal-angolu magħluq) (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni (ISRs, injection site reactions)

Fi studji kliniċi (N=832) bil-formulazzjoni ta' DARZALEX għal taħt il-ġilda, l-inċidenza ta' reazzjoni ta' kwalunkwe grad fil-post tal-injezzjoni kienet 7.7%. Ma kien hemm l-ebda ISRs ta' grad 3 jew 4. L-aktar ISRs komuni (> 1%) fil-post tal-injezzjoni kienet eritema.

Infezzjonijiet

F'pazjenti b'majeloma multipla li kienu qed jirċievu monoterapija b'daratumumab, l-inċidenza totali ta' infezzjonijiet kienet tixxiebah bejn il-gruppi ta' tal-formulazzjoni ta' DARZALEX taħt il-ġilda (52.9%) *versus* daratumumab minn ġol-vini (50.0%). Infezzjonijiet ta' grad 3 jew 4 wkoll seħħew bi frekwenzi simili bejn il-formulazzjoni ta' DARZALEX għal taħt il-ġilda (11.7%) u daratumumab minn ġol-vini (14.3%). Il-biċċa l-kbira tal-infezzjonijiet setgħu jiġu mmanigġjati u b'mod rari biss wasslu għal-twaqqif tat-trattament. Pnewmonja kienet l-aktar infezzjoni ta' grad 3 jew 4 rrapportata b'mod komuni fl-istudji kollha. Fi studji kkontrollati b'mod attiv, twaqqif mit-trattament minhabba infezzjonijiet seħħ f'1-4% tal-pazjenti. Infezzjonijiet fatali graw l-aktar minhabba pulmonite u sepsi.

F'pazjenti b'majeloma multipla li jkunu qed jirċievu terapija kombinata b'daratumumab minn ġol-vini, ġew irrappurtati li ġejjin:

Infezzjonijiet ta' grad 3 jew 4:

Studji fuq pazjenti li rkadew/li ma rrispondewx għat-trattament: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd: 28%.

Studji fuq pazjenti li kienu għadhom kemm ġew dijanjostikati: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.

Infezzjonijiet ta' grad 5 (fatali):

Studji fuq pazjenti li rkadew/li ma rrispondewx għat-trattament: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%

Studji fuq pazjenti li kienu għadhom kemm ġew dijanjostikati: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%.

F'pazjenti b'majeloma multipla li jkunu qed jirċievu terapija kombinata bil-formulazzjoni ta' DARZALEX minn ġol-vini, ġew irrappurtati li ġejjin:

Infezzjonijiet ta' grad 3 jew 4: DPd: 28%, Pd: 23%

Infezzjonijiet ta' grad 5 (fatali): DPd: 5%, Pd: 3%

Spjegazzjoni: D=daratumumab; Vd=bortezomib-dexamethasone; Rd=lenalidomide-dexamethasone; Pd=pomalidomide-dexamethasone; VMP=bortezomib-melphalan-prednisone; VTd=bortezomib-thalidomide-dexamethasone.

F'pazjenti b'amilojdosi AL li kienu qed jirċievu terapija ta' kombinazzjoni b'formulazzjoni ta' DARZALEX taħt il-ġilda, ġew irrappurtati li ġejjin:

Infezzjonijiet ta' grad 3 jew 4: D-VCd: 17%, VCd: 10%

Infezzjonijiet ta' grad 5: D-VCd: 1%, VCd: 1%

Spjegazzjoni: D=daratumumab; VCd=bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone

Emolizi

Hemm riskju teoretiku ta' emolizi. Monitoraġġ kontinwu għal dan is-sinjali ta' sigurtà se jsir fi studji kliniċi u f'dejta ta' sigurtà ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Disturbi kardijaċi u kardjomajopatija marbuta ma' amilojdosi AL

Il-parti l-kbira tal-pazjenti f'AMY3001 kellhom kardjomajopatija marbuta ma' amilojdosi AL fil-linja bażi (D-VCd 72% vs. VCd 71%). Disturbi kardijaċi ta' grad 3 jew 4 seħħew fi 11% tal-pazjenti D-VCd meta mqabbla ma' 10% tal-pazjenti VCd, filwaqt li disturbi kardijaċi serji seħħew f' 16% vs. 13% ta' pazjenti D-VCd u VCd, rispettivament. Disturbi kardijaċi serji li seħħew f' $\geq 2\%$ tal-pazjenti kienu jinkludu insuffiċjenza kardijaka (D-VCd 6.2% vs. VCd 4.3%), waqfien kardijaku (D-VCd 3.6% vs. VCd 1.6%) u fibrillazzjoni tal-atriju (D-VCd 2.1% vs. VCd 1.1%). Il-pazjenti D-VCd kollha li kellhom disturbi kardijaċi serji jew fatali kellhom kardjomajopatija marbuta ma' amilojdosi AL fil-linja bażi. Għandu jitqies iż-żmien medjan itwal ta' trattament fil-grupp ta' D-VCd meta mqabbel mal-grupp VCd (9.6 xhur vs. 5.3 xhur, rispettivament) meta titqabbel il-frekwenza tad-disturbi kardijaċi bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. Rati ta' incidenza aġġustati għall-esponiment (numru ta' pazjenti b'avveniment għal kull 100 xahar ta' pazjent f'riskju) ta' disturbi kardijaċi totali ta' grad 3 jew 4 (1.2 vs. 2.3), insuffiċjenza kardijaka (0.5 vs. 0.6), waqfien kardijaku (0.1 vs. 0.0) u fibrillazzjoni tal-atriju (0.2 vs. 0.1) kienu kumparabbli mal-grupp D-VCd vs. il-grupp VCd, rispettivament.

B'segwitu medjan ta' 11.4 xhur, imwiet totali (D-VCd 14% vs. VCd 15%) fl-istudju AMY3001 kienu primarjament minhabba kardjomajopatija marbuta ma' amilojdosi AL fiż-żewġ gruppi ta' trattament.

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Fl-istudju ta' fażi III MMY3007, li qabbel it-trattament b'D-VMP ma' trattament b'VMP f'pazjenti b'majeloma multipla li tkun għadha kif giet dijanjostikata li ma jkunux eliġibbli għal trapjant awtologu ta' ċelluli stem, l-analiżi ta' sigurtà tas-sottogrupp ta' pazjenti b'punteġġ ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), kienet konsistenti mal-popolazzjoni globali (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti anzjani

Mit-3549 pazjent li rċiew daratumumab (n=832 taht il-gilda; n=2717 minn ġol-vini) bid-doża rrakkomandata, 38% kellhom età ta' 65 sa anqas minn 75 sena, u 16% kellhom età ta' 75 sena jew aktar. Ma ġew osservati l-ebda differenzi globali fl-effikaċja abbażi tal-età. L-incidenza ta' reazzjonijiet avversi serji kienet oġġla f'pazjenti akbar milli f'pazjenti iżgħar. Fost il-pazjenti b'majeloma multipla li rkadiet u li ma rrispondietx għat-trattament (n=1976), l-aktar reazzjonijiet avversi komuni serji li seħħew aktar frekwenti fl-anzjani (età ≥ 65 sena) kienu pulmonite u sepsis. Fost il-pazjenti b'majeloma multipla li tkun għadha kemm giet dijanjostikata li ma kinux eliġibbli għal trapjant ta' ċelluli stem awtologi (n=777), l-aktar reazzjoni avversa komuni serja li seħħet aktar frekwenti fl-anzjani (età ≥ 75 sena) kienet pulmonite. Fost pazjenti b'amilojdosi AL li tkun għadha kemm giet dijanjostikata (n=193), l-aktar reazzjoni avversa komuni serja li seħħet b'mod aktar frekwenti fl-anzjani (b'età ≥ 65 sena) kienet pulmonite.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi u sinjali

Ma kien hemm l-ebda esperjenza ta' doża eċċessiva fi studji kliniċi.

Trattament

Mhuwiex magħruf antidot speċifiku għal doża eċċessiva ta' daratumumab. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal kwalunkwe sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet avversi u trattament xieraq tas-sintomi għandu jinbeda immedjatament.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali u konjugati ta' antikorpi tal-medicina, inibituri ta' CD38 (Clusters of Differentiation 38), kodiċi ATC: L01FC01.

DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda fiha hyaluronidase rikombinanti uman (rHuPH20). rHuPH20 jaħdem b'mod lokali u temporanju biex jiddizintegra hyaluronan ((HA), glycoaminoglycan li jseħħ b'mod naturali mal-ġisem kollu) fil-matriċi ekstraċellulari tal-ispazju subkutanju billi jaqşam dak li jgħaqqad iż-żewġ zokriet (N-acetylglucosamine u glucuronic acid) li huwa magħmul minnhom HA. rHuPH20 għandu half-life fil-ġilda ta' inqas minn 30 minuta. Il-livelli ta' hyaluronan fit-tessut ta' taħt il-ġilda jerġgħu lura għan-normal fi żmien 24 sa 48 siegħa minhabba l-bijosintesi mgħaġġla ta' hyaluronan.

Mekkanizmu ta' azzjoni

Daratumumab huwa antikorp monoklonali (mAb) IgG1κ uman li jintrabat mal-proteina CD38 espressa fuq is-superfiċje ta' ċelluli f'varjetà ta' tumuri ematoloġiċi malinni, inkluż ċelluli klonali tal-plasma f'majeloma multipla u amilojdosi AL, kif ukoll tipi oħra ta' ċelluli u tessuti. Il-proteina CD38 għandha hafna funzjonijiet bħal ma huma adeżjoni medjata minn riċettur, għoti ta' sinjali u attività enzimatika.

Daratumumab intwera li jinibixxi b'mod potenti t-tkabbir *in vivo* ta' ċelluli tat-tumur li jesprimu CD38. Abbażi ta' studji *in vitro*, daratumumab jista' juża hafna funzjonijiet li jagħtu effetti, li jwasslu għal mewt taċ-ċellula tat-tumur medjata mis-sistema immuni. Dawn l-istudji jissuġġerixxu li daratumumab jista' jinduċi lisi taċ-ċellula tat-tumur permezz ta' ċitotossicità li tiddependi mill-komplement, ċitotossicità medjata miċ-ċellula li tiddependi mill-antikorp, u fagoċite taċ-ċellula li tiddependi mill-antikorp f'ċelluli malinni li jesprimu CD38. Sottosett ta' ċelluli li jissoprimu derivati mill-majeloid (CD38+MDSCs - *myeloid derived suppressor cells*), ċelluli T (CD38+T_{regs}) u ċelluli B li jirregolaw (CD38+B_{regs}) huma jitnaqqsu permezz ta' lisi taċ-ċellula medjata minn daratumumab. Iċ-ċelluli T (CD3+, CD4+, u CD8+) huma magħrufa wkoll li jesprimu CD38 skont l-istadju tal-iżvilupp u l-livell ta' attivazzjoni. Ġew osservati żidiet sinifikanti fl-għadd assolut taċ-ċelluli T CD4+ u CD8+, u fil-perċentwal ta' limfoċiti, fid-demm periferali sħiħ u fil-mudullun tal-għadam bi trattament b'daratumumab. Barra dan, is-sekwenzar tad-DNA tar-riċettur taċ-ċellula T i-verifika li l-klonalità taċ-ċellula T żdiedet bi trattament b'daratumumab, li jindika effetti modulatorji immuni li jistgħu jikkontribwixxu għal rispons kliniku.

Daratumumab induċa apoptosi *in vitro* wara irbit flimkien ta' katini ta' proteini medjat minn Fc. Barra dan, daratumumab immodula l-attività enzimatika ta' CD38, bl-inibizzjoni tal-attività tal-enzima cyclase u l-istimulu tal-attività tal-hydrolase. Is-sinifikanza ta' dawn l-effetti *in vitro* f'ambjent klinik, u l-implicazzjoni tagħhom fuq it-tkabbir tat-tumur, mhumiex mifhuma tajjeb.

Effetti farmakodinamiċi

Iċ-ċellula qattela naturali (NK - Natural killer) u l-għadd taċ-ċelluli T

Ċelluli NK huma magħrufa li jesprimu livelli għoljin ta' CD38 u huma suxxettibbli għal lisi taċ-ċellula medjata minn daratumumab. Tnaqqis fl-għadd assolut u l-perċentwali tat-total taċ-ċelluli NK (CD16+CD56+) u ċelluli NK attivati (CD16+CD56^{dim}) f'demm periferali sħiħ u fil-mudullun tal-għadam ġew osservati bi trattament b'daratumumab. Madankollu l-livelli taċ-ċelluli NK fil-linja bażi jew il-kinetika tat-tnaqqis taċ-ċellula NK ma wrewx assoċjazzjoni mar-rispons kliniku.

Immunogeniċità

F'majeloma multipla u amilojdosi AL pazjenti trattati b'daratumumab għal taħt il-ġilda fi studji kliniċi b'monoterapija u b'kombinazzjoni ta' mediċini, anqas minn 1% tal-pazjenti żviluppaw antikorpi kontra daratumumab li feġġew minhabba l-mediċina.

F'pazjenti b'majeloma multipla u amilojdosi AL, l-incidenta li jfiġġu antikorpi minhabba t-trattament li ma jinnewtralizzawx kontra rHuPH20 kienet 7.3% (55/750) f'pazjenti li jwiegħu monoterapija bil-formulazzjoni DARZALEX għal taħt il-ġilda jew kombinazzjoni bil-formulazzjoni ta' DARZALEX għal taħt il-ġilda. L-antikorpi kontra rHuPH20ma dehrux li impattaw l-esponimenti għal daratumumab. Ir-rilevanza klinika tal-iżvilupp ta' antikorpi kontra daratumumab jew kontra rHuPH20 wara t-trattament bil-formulazzjoni ta' DARZALEX għal taħt il-ġilda mhux magħruf.

Esperjenza klinika b'DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda (formulazzjoni għal taħt il-ġilda)

Monoterapija – majeloma multipla li rkadiet jew li ma wegħbitx għat-trattament

MMY3012, studju ta' fażi III ta' non-inferjorità fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi li ntagħzlu b'mod arbitrarju kienu jafu liema sustanza qed tintuża, qabbel l-effikaċja u s-sigurtà tat-trattament b'DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda (1800 mg) vs. daratumumab minn ġol-vini (16-il mg/kg) f'pazjenti b'majeloma multipla li rkadiet jew li ma wegħbitx għat-trattament li kienu rċievew mill-inqas 3 linji ta' terapija preċedenti inkluż inibitur ta' proteasome (PI, proteasome inhibitor) u sustanza immunomodulatorja (IMiD, immunomodulatory agent) jew li ma wiegħbu b'mod doppju għal PI u IMiD. It-trattament kompli sakemm kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli jew progressjoni tal-marda.

Total ta' 522 pazjent intagħzlu b'mod arbitrarju: 263 għall-grupp tal-formulazzjoni ta' DARZALEX għal taħt il-ġilda u 259 għall-grupp ta' daratumumab minn ġol-vini. Id-demografika fil-linja bażi u l-karatteristiċi tal-marda kienu jixxiebhu bejn iż-żewġ gruppi tat-trattament. Il-medjan tal-età tal-pazjent kien 67 sena (firxa: 33-92 sena), 55% kienu rġiel u 78% kienu Kawkasi. Il-piż medjan kien 73 kg (firxa: 29 – 138 kg). Il-pazjenti kienu rċievew medjan ta' 4 linji preċedenti ta' terapija. Total ta' 51% tal-pazjenti kellhom trapjant awtologu preċedenti taċ-ċellluli staminali (ASCT, autologous stem cell transplant), 100% tal-pazjenti kienu ġew ittrattati kemm b'PI(s) kif ukoll b'IMiD(s) qabel u l-biċċa l-kbira tal-pazjenti ma wiegħbu għal terapija sistemika preċedenti, inklużi kemm PI kif ukoll IMiD (49%).

L-istudju ssodisfa l-iskopijiet finali koprimarji ta' rata totali ta' rispons (ORR, overall response rate) permezz tal-kriterji IMWG ta' rispons (tabella 7) u C_{trough} massimu qabel id-doża taċ-ċiklu 3 jum 1, (ara sezzjoni 5.2).

Tabella 7: Riżultati l-aktar importanti mill-istudju MMY3012

	Daratumumab għal taħt il-ġilda (N=263)	Daratumumab minn ġol-vini (N=259)
Skop finali primarju		
Rispons totali (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) ^a	108 (41.1%)	96 (37.1%)
95% CI (%)	(35.1%, 47.3%)	(31.2%, 43.3%)
Proporzjon tar-rati ta' rispons (95% CI) ^b		1.11 (0.89, 1.37)
CR jew aħjar, n (%)	5 (1.9%)	7 (2.7%)
Rispons parzjali tajjeb hafna (VGPR, Very good partial response)	45 (17.1%)	37 (14.3%)
Rispons parzjali (PR, Partial response)	58 (22.1%)	52 (20.1%)
Skop finali sekondarju		
Reazzjoni marburta mar-rata tal-infuzjoni, n (%) ^c	33 (12.7%)	89 (34.5%)
Sopravivenza mingħajr progressjoni, xhur		
Medjan (95% CI)	5.59 (4.67, 7.56)	6.08 (4.67, 8.31)

Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.99 (0.78, 1.26)
---------------------------------	-------------------

^a Abbaži tal-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata.

^b Valur $p < 0.0001$ mit-test Farrington-Manning għall-ipotesi ta' non-inferjorità.

^c Abbaži tal-popolazzjoni ta' sigurtà. Valur $p < 0.0001$ mit-test Chi-Squared ta' Cochran-Mantel-Haenszel.

Wara sussegwirsi medjan ta' 29.3 xhur, l-OS medjan kien ta' 28.2 xhur (95% CI: 22.8, NE) fil-grupp ta' formulazzjoni ta' DARZALEX li ngħata taħt il-ġilda u 25.6 xhur (95% CI: 22.1, NE) fil-grupp ta' daratumumab li ngħata ġol-vina.

Ir-riżultati dwar sigurtà u tollerabilità, inkluż f'pazjenti b'piż aktar baxx tal-ġisem, kienu konsistenti mal-profil magħruf ta' sigurtà għall-formulazzjoni ta' DARZALEX minn taħt il-ġilda u daratumumab minn ġol-vini.

Riżultati mis-CTSQ, kwestjonarju ta' riżultati rrappurtati mill-pazjent li jistmaw is-sodisfazzjoni tal-pazjenti bit-terapija tagħhom, urew li l-pazjenti li kienu qed jirċievu l-formulazzjoni ta' DARZALEX taħt il-ġilda kellhom sodisfazzjon akbar bit-terapija tagħhom meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu daratumumab minn ġol-vini. Madankollu studji fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti jkun jafu liema mediċina qed tintuża huma sugġett għal influwenza b'mod li ma tkunx ġusta.

Terapiji ta' kombinazzjoni f'majeloma multipla

MMY2040 kien studju li fih kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża li evalwa l-effikaċja u s-sigurtà tal-formulazzjoni ta' DARZALEX 1800 mg taħt il-ġilda:

- flimkien ma' bortezomib, melphalan, u prednisone (D-VMP) f'pazjenti b'majeloma multipla (MM) li tkun għadha kemm giet dijanjostikata li ma jkunux eliġibbli għal trapjant. Bortezomib ingħata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda bid-doża ta' 1.3 mg/m² ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem darbtejn fil-ġimgħa fil-ġimgħat 1, 2, 4 u 5 għall-ewwel ċiklu ta' 6 ġimgħat (ċiklu 1; 8 dozi), segwit minn għoti darba f'ġimgħa fil-ġimgħat 1, 2, 4 u 5 għal tmien ċikli ohra ta' 6 ġimgħat (ċikli 2-9; 4 dozi f'kull ċiklu). Melphalan bid-doża ta' 9 mg/m², u prednisone bid-doża ta' 60 mg/m² ingħataw mill-ħalq fil-jiem 1 sa 4 tad-disa' ċikli ta' 6 ġimgħat (ċikli 1-9). Il-formulazzjoni ta' DARZALEX għal taħt il-ġilda tkomplet sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.
- flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone (D-Rd) f'pazjenti b'MM li tkun irkadjet jew li ma wegħbitx għat-trattament. Lenalidomide (25 mg darba kuljum mill-ħalq fil-jiem 1-21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum [4 ġimgħa]) ingħata flimkien ma' doża baxxa ta' dexamethasone 40 mg/ġimgħa (jew doża mnaqqsa ta' 20 mg/ġimgħa għal pazjenti > 75 sena jew BMI < 18.5). Il-formulazzjoni ta' DARZALEX għal taħt il-ġilda tkomplet sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.
- flimkien ma' bortezomib, lenalidomide, u dexamethasone (D-VRd) f'pazjenti b'MM li tkun għadha kemm giet dijanjostikata li jkun eliġibbli għal trapjant. Bortezomib ingħata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda bid-doża ta' 1.3 mg/m² erja tas-superfiċje tal-ġisem fil-ġimgħat 1 u 2. Lenalidomide ingħata mill-ħalq bi 25 mg darba kuljum fil-jiem 1-14; dexamethasone b'doża baxxa ingħata 40 mg/ġimgħa f'ċikli ta' 3-ġimgħat. Total tat-tul ta' żmien tat-trattament kien 4 ċikli.

Ġew irregistrati total ta' 199 pazjent (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67). Ir-riżultati ta' effikaċja kienu determinati permezz ta' algoritmu tal-kompjuter bl-użu tal-kriterji IMWG. L-istudju ssodisfa l-iskop finali primarju tiegħu ta' ORR għal D-VMP u D-Rd u l-iskop finali primarju ta' VGPR jew ahjar għal D-VRd (ara tabella 8).

Tabella 8: Riżultati ta' effikaċja mill-istudju MMY2040

	D-VMP (n=67)	D-Rd (n=65)	D-VRd (n=67)
Rispons totali (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%)
Rispons sħiħ strett (sCR, stringent complete response)	13 (19.4%)	12 (18.5%)	6 (9.0%)
Rispons sħiħ (CR, complete response)	19 (28.4%)	13 (20.0%)	5 (7.5%)

Rispons parzjali tajjeb hafna (VGPR, very good partial response)	20 (29.9%)	26 (40.0%)	37 (55.2%)
Rispons parzjali (PR, partial response)	8 (11.9%)	10 (15.4%)	17 (25.4%)
VGPR jew aħjar (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-bortezomib-melphalan-prednisone; D-Rd=Daratumumab-lenalidomide-dexamethasone; D-VRd=Daratumumab-bortezomib-lenalidomide-dexamethasone; Daratumumab=formulazzjoni ta' DARZALEX għal taht il-gilda; CI=intervall ta' kunfidenza.

^a Abbaži ta' individwi trattati.

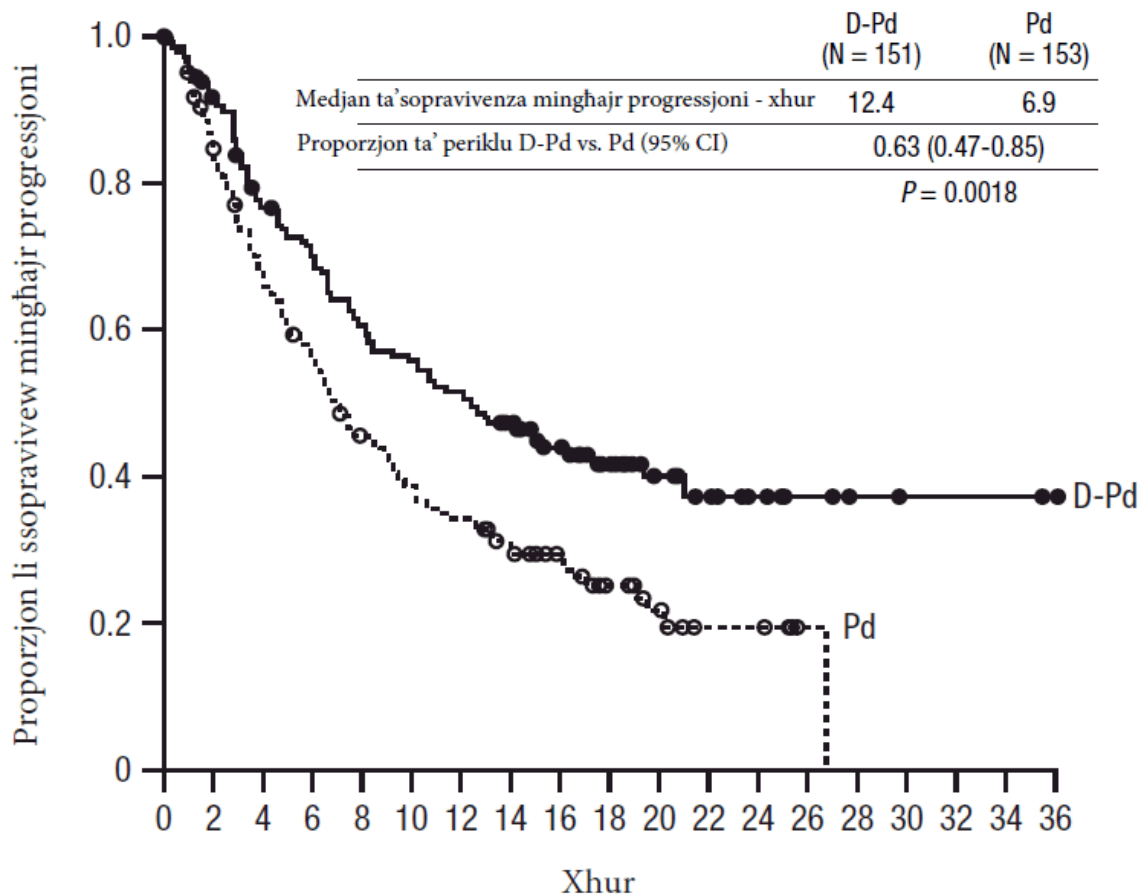
Trattament kombinat b'pomalidomide u dexamethasone (Pd)

L-istudju MMY3013 kien studju ta' faži III, b'għażla arbitrarja, kkontrollat b'mod attiv fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża li qabel it-trattament bil-formulazzjoni ta' DARZALEX taht il-gilda (1800 mg) flimkien ma' pomalidomide u doża baxxa ta' dexamethasone (D-Pd) ma' trattament b'pomalidomide u doża baxxa ta' dexamethasone (Pd) f'pazjenti b'majeloma multipla li kienu rċivew mill-anqas linja waħda ta' terapija preċedenti b'lenalidomide u inibitur ta' proteasome (PI). Pomalidomide (4 mg darba kuljum mill-halq fil-jiem 1-21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum [4 ġimgħat]) ingħata limkien ma' doża baxxa mill-halq jew minn ġol-vini ta' dexamethasone 40 mg/ġimgħa (jew doża mnaqqsa ta' 20 mg/ġimgħa għal pazjenti > 75 sena). Fil-jiem tal-ghoti tal-formulazzjoni ta' DARZALEX taht il-gilda, 20 mg mid-doża ta' dexamethasone ingħatat qabel il-prodott mediċinali u l-kumplement ingħata fil-jum ta' wara l-ghoti. Għal pazjenti li kienu fuq doża mnaqqsa ta' dexamethasone, id-doża kollha ta' 20 mg ingħatat bħala prodott mediċinali qabel l-ghoti tal-formulazzjoni ta' DARZALEX għal taht il-gilda. L-aġġustamenti fid-doża ta' pomalidomide u dexamethasone saru skont l-informazzjoni tal-manifattur dwar kif dawn għandhom jiġu ordnati. It-trattament tkompla fiż-żewġ gruppi sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Total ta' 304 pazjenti intgħażlu b'mod arbitrarju: 151 għall-grupp ta' D-Pd u 153 għall-grupp ta' Pd. Il-pazjenti bi xhieda dokumentata ta' progressjoni tal-marda waqt jew wara l-aħħar reġimen ġew inklużi fl-istudju. Il-pazjenti li kellhom raxx ta' \geq grad 3 matul terapija preċedenti ġew esklużi skont is-Sommarju tal-Karatterisitiċi tal-Prodott ta' pomalidomide. Il-karatterisitiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi kienu jixxiebh u bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. Il-medjan tal-età tal-pazjent kienet 67 sena (firza minn 35 sa 90 sena), 18% kellhom \geq 75 sena, 53% kienu rġiel, u 89% Kawkasiċi. Il-pazjenti kienu rċivew medjan ta' 2 linji ta' terapija qabel. Il-pazjenti kollha rċivew trattament qabel b'inibitur ta' proteasome (PI) u lenalidomide, u 56% tal-pazjenti rċivew trapjant taċ-ċelluli staminali qabel (ASCT). Sitta u disgħin fil-mija (96%) tal-pazjenti rċivew trattament preċedenti b'bortezomib. Il-parti l-kbira tal-pazjenti kienu refrattarji għal lenalidomide (80%), u PI (48%), jew kemm għal immunomodulatur u PI (42%). Hdax fil-mija tal-pazjenti rċivew linja waħda preċedenti ta' terapija; kollha kienu refrattarji għal lenalidomide u 32.4% kienu refrattarji kemm għal lenalidomide kif ukoll għal PI. L-effikaċja ġiet evalwata permezz ta' sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) abbaži tal-kriterji tal-Grupp Internazzjonali ta' Hidma dwar il-Majeloma (IMWG, International Myeloma Working Group).

B'medjan ta' segwitu ta' 16.9 xhur, l-analiżi primarja ta' PFS fl-istudju MMY3013 uriet titjib sinifikanti b'mod statistiku fil-grupp ta' D-Pd meta mqabbel mal-grupp ta' Pd; il-PFS medjan kien 12.4 xhur fil-grupp ta' D-Pd u 6.9 xhur fil-grupp ta' Pd (HR [95% CI]: 0.63 [0.47, 0.85]; valur p = 0.0018), li jirrapreżenta tnaqqis ta' 37% fir-riskju ta' progressjoni tal-marda jew mewt għal pazjenti trattati b'D-Pd *versus* Pd.

Figura 1: Kurva Kaplan-Meier ta' PFS fl-istudju MMY3013



Numru f'Riskju

Pd	153	121	93	79	61	52	46	36	27	17	12	5	5	1	0	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

Ġiet imwettqa analiżi ta' segwitu ppjanata addizzjonali ta' OS wara segwitu medjan ta' 39.6 xhur. Fil-maturità ta' OS ta' 57%, l-OS medjan kien ta' 34.4 xhur fil-fergħa D-Pd u 23.7 xhur fil-fergħa Pd (HR [95% CI]: 0.82 [0.61, 1.11]).

Riżultati addizzjonali ta' effikaċja mill-istudju MMY3013 huma ppreżentati fit-tabella 9 taħt.

Tabella 9: Riżultati ta' effikaċja mill-istudju MMY3013^a

	D-Pd (n=151)	Pd (n=153)
Rispons totali (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)^a	104 (68.9%)	71 (46.4%)
Valur p ^b	< 0.0001	
Rispons sħiħ strett (sCR)	14 (9.3%)	2 (1.3%)
Rispons sħiħ (CR)	23 (15.2%)	4 (2.6%)
Rispons parzjali tajjeb ħafna (VGPR)	40 (26.5%)	24 (15.7%)
Rispons parzjali (PR)	27 (17.9%)	41 (26.8%)
Rata ta' negattività ta' MRD^c n(%)	13 (8.7%)	3 (2.0%)
95% CI (%)	(4.7%, 14.3%)	(0.4%, 5.6%)
Valur p ^d	0.0102	

D-Pd=daratumumab-pomalidomide-dexamethasone; Pd=pomalidomide-dexamethasone; MRD=mard residwu minimu; CI=intervall ta' kunfidenza.

^a abbażi tal-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata.

^b valur p mit-test Chi-Squared ta' Cochran Mantel-Haenszel aġġustat għalfatturi ta' stratifikazzjoni.

^c rata negattiva ta' MRD hija bbażata fuq il-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata u threshold ta' 10⁻⁵.

^d valur p mit-test preċiż ta' Fisher.

F'dawk li rrispondew, iż-żmien medjan għar-rispons kien ta' xahar (firxa: 0.9 sa 9.1 xhur) fil-grupp ta' D-Pd u 1.9 xhur (range: 0.9 sa 17.3 months) fil-grupp ta' Pd. It-tul ta' żmien medjan tar-rispons kien għadu ma ntlahaqx fil-grupp ta' D-Pd (firxa: 1 sa 34.9+ xhur) u kienet 15.9 xhur (firxa: 1+ sa 24.8 xahar) fil-grupp ta' Pd.

Trattament ta' kombinazzjoni b'bortezomib, cyclophosphamide u dexamethasone f'pazjenti b'amilojdosi AL

L-istudju AMY3001, studju ta' fażi III, b'għażla arbitrarja ikkontrollat b'mod attiv, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża, qabbel it-trattament bil-formulazzjoni ta' DARZALEX taħt il-ġilda (1 800 mg) flimkien ma' bortezomib, cyclophosphamide u dexamethasone (D-VCd) ma' trattament b'bortezomib, cyclophosphamide u dexamethasone (VCd) waħdu f'pazjenti b'amilojdosi AL sistemika li tkun għadha kemm għet dijajostikata. L-għażla arbitrarja għet stratifikata permezz tas-Sistema ta' Stadji Kardijaċi ta' amilojdosi AL, tal-pajji li b'mod tipiku joffru trapjant ta' ċelluli stem awtologi (ASCT, autologous stem cell transplant) għal pazjenti b'amilojdosi AL, u tal-fuzjoni tal-kliewi.

Il-pazjenti kollha rreġistrati fl-istudju AMY3001 kellhom amilojdosi AL li kienet għadha kemm għet dijajostikata b'tal-anqas organu wieħed affettwat, mard ematologiku li seta' jitkejjel, Pazjenti bi stadju kardijaku I-IIIa (abbażi tal-Modifika Ewropea tal-istudju kardijaku ta' Mayo tal-2004), u klassi I-IIIa ta' NYHA. Pazjenti bi klassi IIIB u IV ta' NYHA ġew esklużi.

Bortezomib (SC; 1.3 mg/m² ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem), cyclophosphamide (mill-halq jew IV; 300 mg/m² ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem; doża massima 500 mg), u dexamethasone (mill-halq jew IV; 40 mg jew doża mnaqqa ta' 20 mg għall-pazjenti > 70 sena jew indiċi tal-massa tal-ġisem [BMI] < 18.5 jew dawk li għandhom ipovolimja, dijabete mellitus mhux ikkontrollata tajjeb jew intolleranza preċedenti għal terapija bl-isterojdi) ingħataw darba fil-ġimgħa fil-jiem 1, 8, 15, u 22 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum [4-ġimgħat]. Fil-jiem meta ngħatat doża ta' DARZALEX, 20 mg mid-doża ta' dexamethasone ingħatat bħala prodott mediċinali qabel l-injezzjoni u l-kumplement ingħata l-jum ta' wara l-ghoti ta' DARZALEX. Bortezomib, cyclophosphamide u dexamethasone ingħataw għal sitt ċikli ta' 28 jum [4 ġimgħat] fiż-żewġ gruppi ta' trattament, filwaqt li t-trattament b'DARZALEX tkompla sakemm kien hemm progressjoni tal-marda, bidu ta' terapija sussegwenti, jew massimu ta' 24 ċiklu (madwar sentejn) mill-ewwel doża tat-trattament tal-istudju. Aġġustamenti fid-doża għal bortezomib, cyclophosphamide u dexamethasone ġew applikati skont l-informazzjoni tal-manifattur dwar kif għandhom għandhom jiġu ordnati.

Total ta' 388 pazjent intaġġżlu b'mod arbitrarju: 195 għall-fergħa ta' D-VCd u 193 għall-fergħa ta' VCd. Il-karatteristiċi demografici u tal-marda fil-linja bażi kienu jixxiebhu bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. Il-parti l-kbira (79%) tal-pazjenti kellhom mard tal-katina l-hafifa mingħajr. Il-medjan tal-età tal-pazjent kien 64 sena (firxa: 34 sa 87); 47% kellhom ≥ 65 sena; 58% kienu rġiel; 76% Kawkasiċi, 17% Asjatiċi, u 3% Amerikani Afrikani; 23% kellhom amilojdosi AL fl-istudju Klinikum Kardijaku I, 40% kellhom stadju II, 35% kellhom stadju IIIa, u 2% kellhom stadju IIIB. Il-pazjenti kollha kellhom organu wieħed jew aktar affettwati u n-numru medjan ta' organi involuti kien ta' 2 (firxa: 1-6) u 66% tal-pazjenti kellhom 2 organi jew aktar involuti. L-involviment ta' organi vitali kien: kardijaku 71%, renali 59% u epatiku 8%. Pazjenti b'newropatija periferali sensorja ta' grad 2 jew bl-uġiġħ ta' grad 1 ġew esklużi. L-iskop finali primarju ta' effikaċja kienet ir-rata ta' rispons ematologiku sħiħ (HemCR, hematologic complete response) kif determinat mill-valutazzjoni tal-Kumitat ta' Revizjoni Indipendenti abbażi tal-Kriterji Internazzjonali ta' Ftehim. L-istudju AMY3001 wera titjib fil-HemCR fil-grupp ta' D-VCd meta mqabbel mal-grupp ta' VCd. Ir-riżultati tal-effikaċja huma mqassra f'tabella 10.

Tabella 10: Riżultati tal-effikaċja mill-istudju AMY3001^a

	D-VCd (n=195)	VCd (n=193)	Valur P
Rispons ematologiku sħiħ (HemCR), n (%)	104 (53.3%)	35 (18.1%)	< 0.0001 ^b
Rispons parzjali tajjeb hafna (VGPR), n (%)	49 (25.1%)	60 (31.1%)	
Rispons parzjali (PR), n (%)	26 (13.3%)	53 (27.5%)	
VGPR ematologiku jew aħjar (HemCR + VGPR), n (%)	153 (78.5%)	95 (49.2%)	< 0.0001 ^b

Sopravivenza mingħajr deterjorament kbir f'organu (MOD-PFS), Proporzjon ta' periklu b'95% CI ^c	0.58 (0.36, 0.93)	0.0211 ^d
---	-------------------	---------------------

D-VCd=daratumumab-bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone; VCd=bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone.

^a Abbaži tal-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata.

^b Valur p mit-test Chi-Squared ta' Cochran Mantel-Haenszel.

^c MOD-PFS iddefinita bhala progressjoni ematoloġika, deterjorament ta' organu prinċipali (kardjaku jew renali) jew mewt.

^d Valur p nominali minn test log rank weighted ta' probabilità bil-maqlub u ċensura.

Fil-persuni li rrispondew, iż-żmien medjan għal HemCR kien 60 jum (firxa: 8 ijiem sa 299 jum) fil-grupp ta' D-VCd u 85 jum (firxa: 14 sa 340 jum) fil-grupp ta' VCd. Iż-żmien medjan għal VGPR jew aħjar kien ta' 17-il jum (firxa: 5 ijiem sa 336 jum) fil-grupp ta' D-VCd u 25 jum (firxa: 8 sa 171 jum) fil-grupp ta' VCd. It-tul ta' żmien medjan ta' HemCR ma kienx għadu ntlahaq fl-ebda grupp.

Is-segwitu medjan għall-istudju huwa ta' 11.4 xhur. Il-medjan ta' sopravivenza mingħajr progressjoni ta' deterjorament f'organu prinċipali (MOD-PFS, major organ deterioration progression-free survival) ma ntlahaq fl-ebda grupp ta' pazjenti.

Id-dejta ta' sopravivenza globali (OS) ma kinitx matura. Ġie osservat total ta' 56 mewt [n=27 (13.8%) grupp ta' D-VCd vs. n=29 (15%) grupp ta' VCd].

Esperjenza klinika b'konċentrat ta' daratumumab għal soluzzjoni għall-infuzjoni (formulazzjoni minn ġol-vini)

Majeloma multipla li tkun għadha kemm giet dijanjostikata

Kombinazzjoni ta' trattament b'lenalidomide u dexamethasone f'pazjenti li mhumiex eligibbli għal trapjant awtologu ta' ċelluli stem

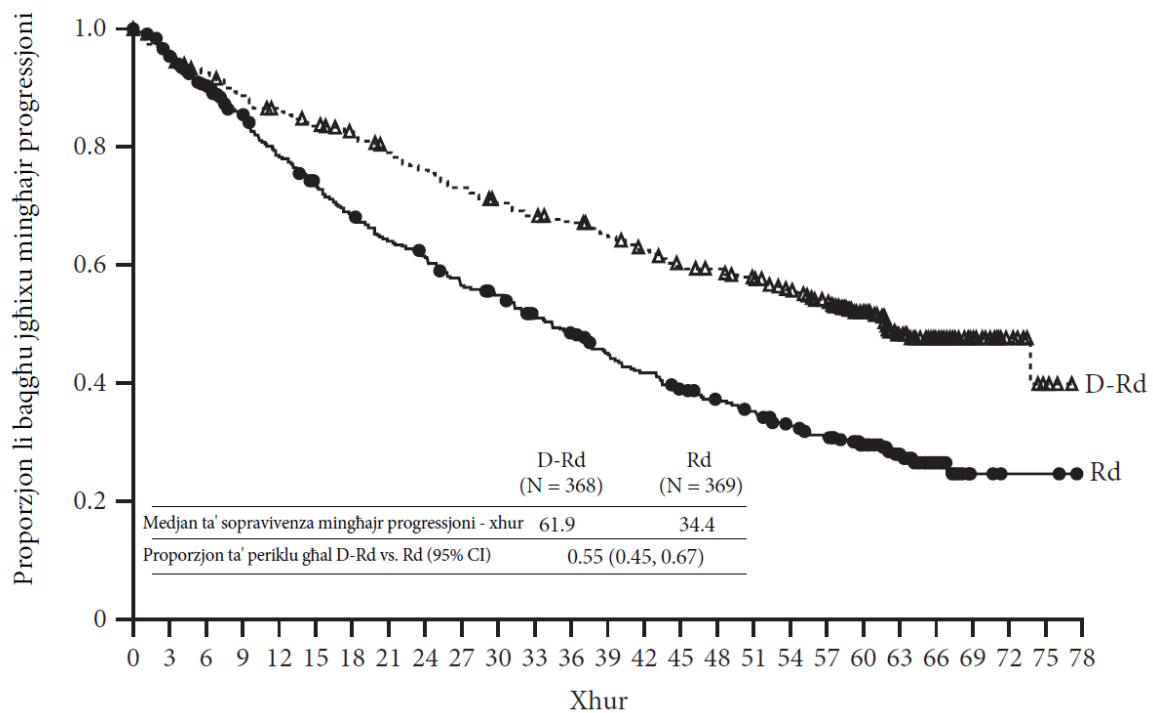
L-istudju MMY3008, studju fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża, arbitrarju, ikkontrollat b'mod attiv ta' fażi III, qabel it-trattament b'daratumumab minn ġol vini 16-il mg/kg flimkien ma' lenalidomide u doża baxxa ta' dexamethasone (DRd) ma' trattament b'lenalidomide u doża baxxa ta' dexamethasone (Rd) f'pazjenti b'majeloma multipla li tkun għadha kemm giet dijanjostikata. Lenalidomide (25 mg darba kuljum mill-ħalq fil-jiem 1-21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum [4 ġimgħat]) ingħata mill-ħalq jew mill-vini ma' doża baxxa dexamethasone 40 mg/ġimgħa (jew doża mnaqqsa ta' 20 mg/ġimgħa għal pazjenti >75sena jiew indiċi tal-massa tal-ġisem [BMI, body mass index] < 18.5). Fil-jiem tal-infuzjoni ta' daratumumab minn ġol vini, id-doża ta' dexamethasone ngħatat bhala prodott mediċinali ta' qabel l-infuzjoni. Aġġustamenti fid-doża ta' lenalidomide u dexamethasone ġew applikati skont l-informazzjoni tal-manifattur dwar l-għoti tal-mediċina b'ricetta. It-trattament tkompla fiż-żewġ fergħat sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Total ta' 737 pazjent intaġħzlu b'mod arbitrarju: 368 għall-fergħa ta' DRd u 369 għall-fergħa ta' Rd. Il-karatteristiċi demografici u tal-linja bażi tal-marda kienu jixxiebhu bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. Il-medjan tal-età kien 73 (firxa: 45-90) sena, b'44% tal-pazjenti b'età ≥ 75 sena. Il-biċċa l-kbira kienu bojod (92%), irġiel (52%), 34% kellhom punteġġ ta' eżekuzzjoni tal-Koperattiva tal-Grupp ta' Onkoloġija tal-Lvant (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group) ta' 0, 49.5% kellhom punteġġ ta' eżekuzzjoni ECOG ta' 1 u 17% kellhom punteġġ ta' eżekuzzjoni ECOG ta' ≥ 2. Sebgha u għoxrin fil-mija kellhom marda fi stadju I skont is-Sistema Internazzjonali tal-iStadju (ISS, International Staging System), 43% kellhom marda fi stadju II u 29% kellhom marda fi stadju III skont ISS. L-effikaċja giet evalwata permezz ta' sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression free survival) ibbażata fuq il-kriterji tal-Grupp Internazzjonali ta' Ħidma fuq il-Majeloma (IMWG, International Myeloma Working Group) u sopravivenza totali (OS, overall survival).

B'segwitu medjan ta' 28 xahar, l-analiżi primarja ta' PFS fi studju MMY3008 wera titjib fil-fergħa DRd meta mqabbla mal-fergħa Rd; il-medjan ta' PFS ma kienx intlahaq fil-fergħa ta' DRd u kien 31.9 xhur fil-fergħa ta' Rd (proporzjon ta' periklu [HR, hazard ratio]=0.56; 95% CI: 0.43, 0.73; p < 0.0001), li jirrapreżenta tnaqqis ta' 44% fir-riskju ta' progressjoni tal-marda jew mewt f'pazjenti ttrattati b'DRd. Riżultati ta' analiżi aġġornata ta' PFS wara segwitu medjan ta' 64 xahar komplew juru

titjib fil-PFS għal pazjenti fil-fergħa DRd meta mqabbla mal-fergħa Rd. Il-PFS medjan kien 61.9 xhur fil-fergħa DRd u 34.4 xhur fil-fergħa Rd (HR=0.55; 95% CI: 0.45, 0.67).

Figura 2: Kurva Kaplan-Meier ta' PFS fl-istudju MMY3008

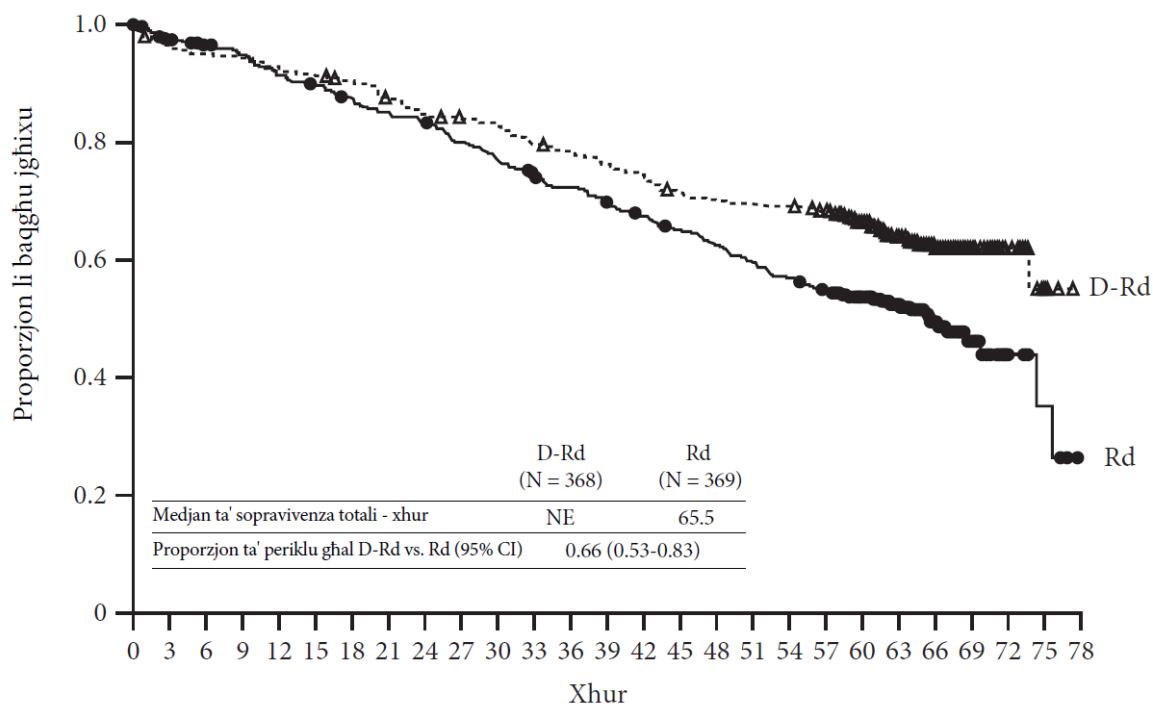


Numru f'Risku

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

B'segwitu medjan ta' 56 xahar, DRd wera vantaġġ fl-OS fuq il-fergħa Rd (HR=0.68; 95% CI: 0.53, 0.86; p=0.0013). Ir-rizultati ta' analiżi aġġornata tal-OS wara medjan ta' 64 xahar komplew juru titjib fl-OS għal pazjenti fil-fergħa DRd meta mqabbla mal-fergħa Rd. L-OS medjan ma kienx miksub fil-fergħa DRd u kien 65.5 xhur fil-fergħa Rd (HR=0.66; 95% CI: 0.53, 0.83).

Figura 3: Kurva Kaplan-Meier ta' OS fl-istudju MMY3008



Numru f'Riskju

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

Rizultati addizzjonali dwar l-effikaċja mill-istudju MMY3008 huma pprezentati fit-tabella 11 taħt.

Tabella 11: Rizultati addizzjonali ta' effikaċja mill-istudju Study MMY3008^a

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Ripons totali (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) ^a	342 (92.9%)	300 (81.3%)
Valur p ^b	< 0.0001	
Rispons sħiħ strett (sCR, stringent complete response)	112 (30.4%)	46 (12.5%)
Rispons sħiħ (CR, complete response)	63 (17.1%)	46 (12.5%)
Rispons parzjali tajjeb ħafna (VGPR, very good partial response)	117 (31.8%)	104 (28.2%)
Rispons parzjali (PR, partial response)	50 (13.6%)	104 (28.2%)
CR jew aħjar (sCR + CR)	175 (47.6%)	92 (24.9%)
Valur p ^b	< 0.0001	
VGPR jew aħjar (sCR + CR + VGPR)	292 (79.3%)	196 (53.1%)
Valur p ^b	< 0.0001	
Rata ta' negattività ta' MRD ^{a,c} n(%)	89 (24.2%)	27 (7.3%)
95% CI (%)	(19.9%, 28.9%)	(4.9%, 10.5%)
Proporzjon ta' probabbiltà b'CI ta' 95% ^d	4.04 (2.55, 6.39)	
Valur p ^e	< 0.0001	

DRd=daratumumab-lenalidomide-dexamethasone; Rd=lenalidomide-dexamethasone; MRD, minimal residual disease=mard residwu minimu; CI, confidence interval=intervall ta' kunfidenza

^a Abbażi tal-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata.

^b Valur p mit-test Chi-Squared ta' Cochran Mantel-Haenszel.

^c Abbażi ta' limitu ta' 10⁻⁵.

^d Qed tintuża stima Mantel-Haenszel tal-proporzjon ta' probabbiltà għal tabelli mhux stratifikati. Proporzjon ta' probabbiltà ta' > 1 jindika vantaġġ għal DRd.

^e Valur p mit-test eżatt ta' Fisher.

F'persuni li rrispondew, il-medjan taż-żmien għar-rispons kien 1.05 xhur (firxa: 0.2 sa 12.1 xhur) fil-grupp DRd u 1.05 xhur (firxa: 0.3 sa 15.3 xhur) fil-grupp ta' Rd. Il-medjan tat-tul ta' żmien ta' rispons ma ntlahaqx fil-grupp ta' DRd u kien 34.7 xhur (95% CI: 30.8, ma jistax jiġi stmat) fil-grupp ta' Rd.

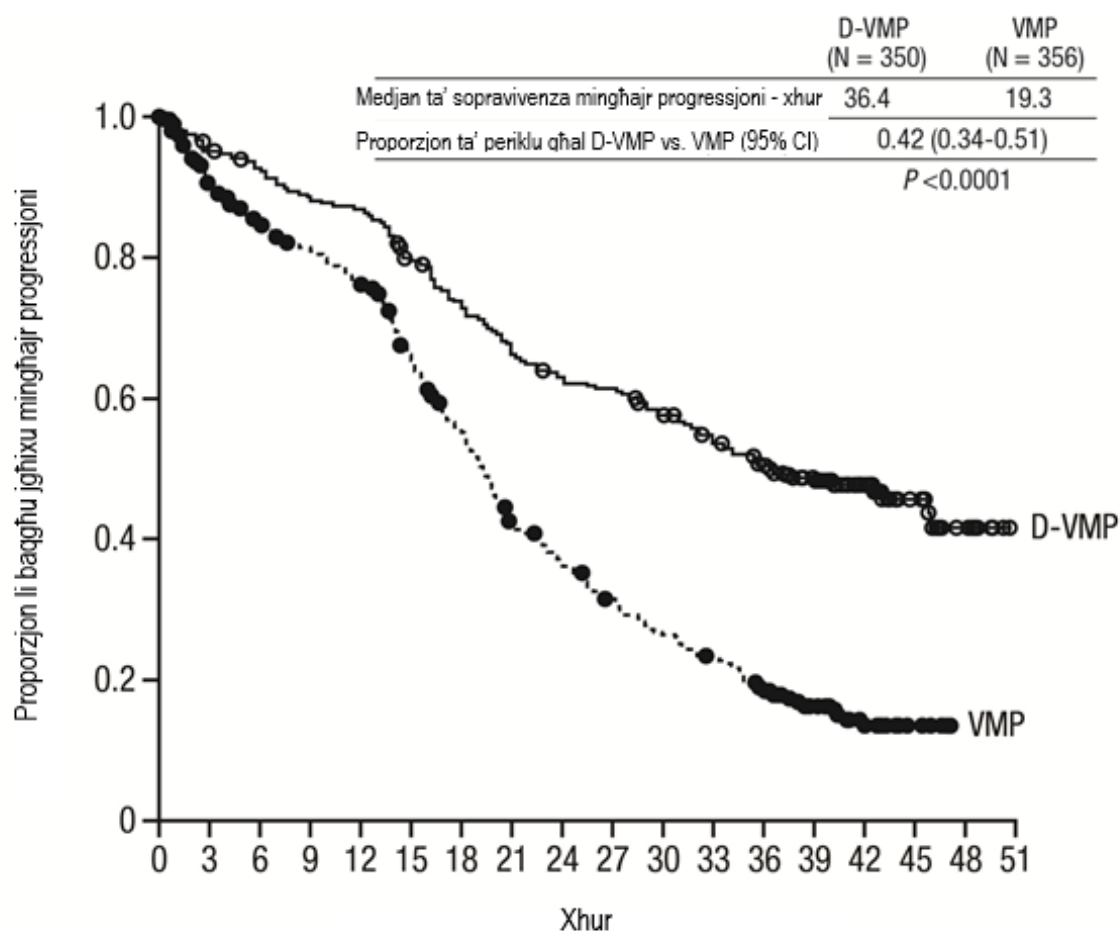
Trattament ta' kombinazzjoni b'bortezomib, melphalan u prednisone (VMP) f'pazjenti li ma jkunux eliġibbli għal trapjant awtologu ta' ċelluli stem

L-istudju MMY3007, studju randomised, ikkontrollat b'mod attiv ta' fażi III, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża, qabel it-trattament b'daratumumab minn ġol vini 16-il mg/kg flimkien ma' bortezomib, melphalan u prednisone (D-VMP), ma' trattament b'VMP f'pazjenti b'majeloma multipla li tkun għadha kemm ġiet dijanjostikata. Bortezomib inġhata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda (SC, subcutaneous) bid-doża ta' 1.3 mg/m² ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem darbtejn fil-ġimgħa fil-ġimgħat 1, 2, 4 u 5 għall-ewwel ċiklu ta' 6 ġimgħat (ċiklu 1; 8 doži), segwit minn għoti darba fil-ġimgħa fil-ġimgħat 1, 2, 4 u 5 għal tmien ċikli oħra ta' 6 ġimgħat (ċikli 2-9; 4 doži f'kull ċiklu). Melphalan bid-doża ta' 9 mg/m², u prednisone bid-doża ta' 60 mg/m² inġhataw mill-ħalq fil-jiem 1 sa 4 tad-disa' ċikli ta' 6 ġimgħat (ċikli 1-9). It-trattament b'daratumumab minn ġol vini tkompla sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Total ta' 706 pazjenti ntaġġzlu b'mod randomised: 350 għall-fergħa ta' D-VMP u 356 għall-fergħa ta' VMP. Il-karatteristiċi demografici u tal-marda fil-linja bażi kienu jixxiebhu bejn iż-żewġ gruppi tat-trattament. Il-medjan tal-età kien 71 (firxa: 40-93) sena, bi 30% tal-pazjenti ≥ 75 sena. Il-maġġoranza kienu bojod (85%), nisa (54%), 25% kellhom punteġġ ta' eżekuzzjoni ECOG ta' 0, 50% kellhom punteġġ ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 1 u 25% kellhom punteġġ ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 2. Il-pazjenti kellhom majeloma IgG/IgA/tal-katina hafifa f'64%/22%/10% tal-każijiet, 19% kellhom marda b'ISS ta' stadju I, 42% kellhom marda b'ISS ta' stadju II, 38% kellhom marda b'ISS ta' stadju III u 84% kellhom ċitoġenetika b'riskju standard. L-effikaċja ġiet ivvalutata permezz ta' PFS ibbażata fuq il-kriterji IMWG u sopravivenza totali (OS, overall survival).

B'segwitu medjan ta' 16.5 xhur, l-analiżi primarja ta' PFS fl-istudju MMY3007 uriet titjib fil-fergħa ta' D-VMP meta mqabbla mal-fergħa ta' VMP; il-medjan ta' PFS ma kienx intlaħaq fil-fergħa ta' D-VMP u kien 18.1 xhur fil-fergħa ta' VMP (HR=0.5; 95% CI: 0.38, 0.65; p < 0.0001). Riżultati ta' analiżi aġġornata ta' PFS wara medjan ta' segwitu ta' 40 xhar komplew juru titjib f'PFS għal pazjenti fil-fergħa ta' D-VMP meta mqabbla mal-fergħa ta' VMP. Il-medjan ta' PFS kien 36.4 xhur fil-fergħa D-VMP u 19.3 xhur fil-fergħa ta' VMP (HR=0.42; 95% CI: 0.34, 0.51; p < 0.0001), li jirrapreżenta tnaqqis ta' 58% fir-riskju ta' progressjoni tal-marda jew mewt f'pazjenti ttrattati b'D-VMP.

Figura 4: Kurva Kaplan-Meier ta' PFS fl-istudju MMY3007

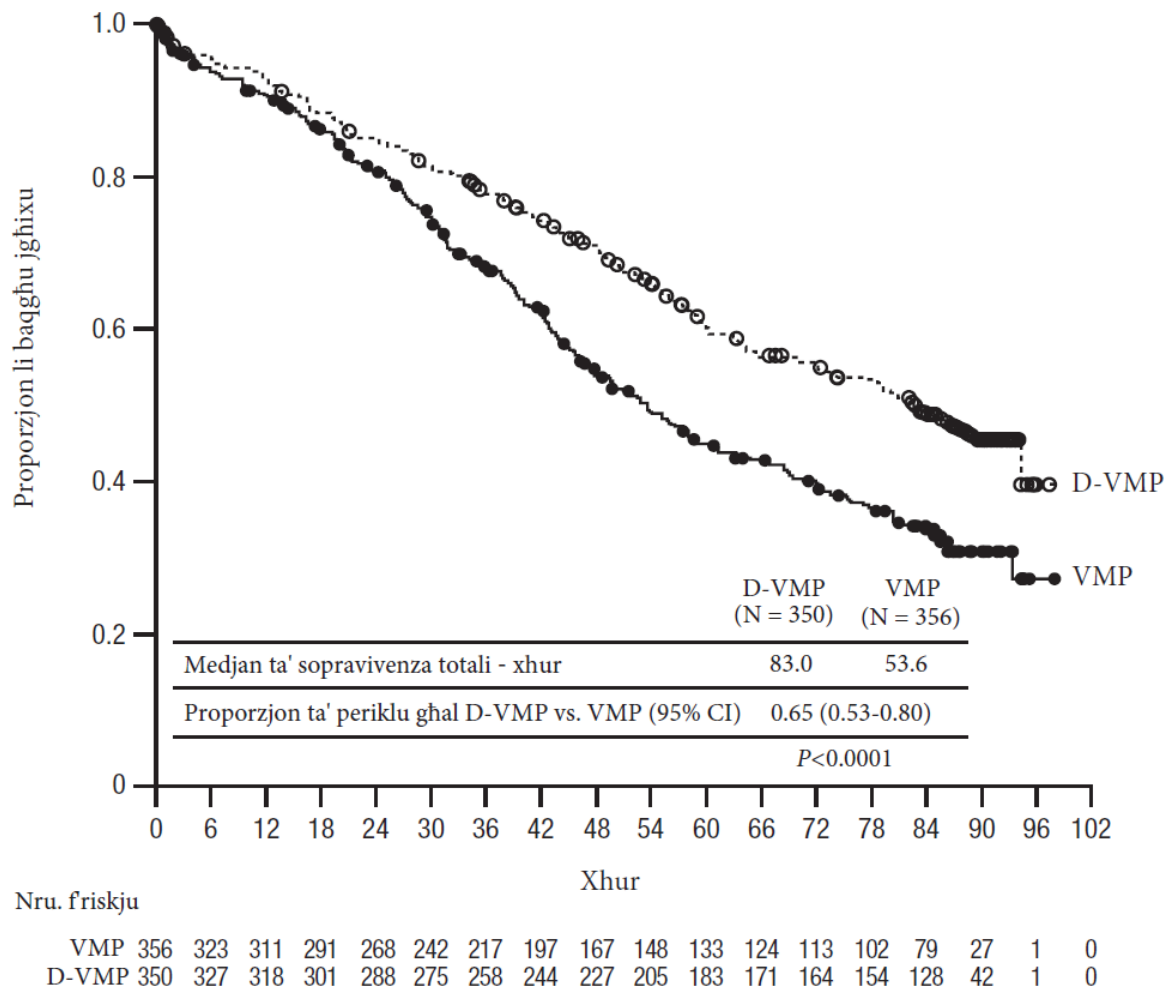


Nru. friskju

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

Wara segwitu medjan sa 40 xahar, D-VMP wera vantaġġ ta' OS fuq il-fergħa ta' VMP (HR=0.60; 95% CI: 0.46, 0.80; *p*=0.0003), li tirrapreżenta tnaqqis ta' 40% fir-riskju ta' mewt f'pazjenti ttrattati fil-fergħa ta' D-VMP. Wara segwitu medjan ta' 87 xahar, l-OS medjan kien ta' 83 xahar (95% CI: 72.5, NE) fil-fergħa ta' D-VMP u 53.6 xhur (95% CI: 46.3, 60.9) fil-fergħa ta' VMP.

Figura 5: Kurva Kaplan-Meier ta' OS fl-istudju MMY3007



Rizultati addizzjonali ta' effikacija mill-istudju MMY3007 huma pprezentati f' tabella 12 taht.

Tabella 12: Rizultati addizzjonali ta' effikacija mill-istudju MMY3007^a

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Rispons totali (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90.9)	263 (73.9)
Valur p ^b	< 0.0001	
Rispons shih strett (sCR, Stringent complete response) [n(%)]	63 (18.0)	25 (7.0)
Rispons shih (CR, Complete response) [n(%)]	86 (24.6)	62 (17.4)
Rispons parzjali tajjeb hafna (VGPR, Very good partial response)	100 (28.6)	90 (25.3)
Rispons parzjali (PR, Partial response) [n(%)]	69 (19.7)	86 (24.2)
Rata ta' negattivita' MRD (95% CI) ^c (%)	22.3 (18.0, 27.0)	6.2 (3.9, 9.2)
Proporzjon ta' probabilita' (Odds Ratio) b'95% CI ^d	4.36 (2.64, 7.21)	
Valur p ^e	< 0.0001	

D-VMP=daratumumab-bortezomib-melphalan-prednisone; VMP=bortezomib-melphalan-prednisone; MRD, minimal residual disease=mard residwali minimu; CI, confidence interval=intervall ta' kunfidenza.

^a Ibbazat fuq il-popolazzjoni bl-intenzjoni li tigi trrattata.

^b Valur p mit-test Chi-Squared ta' Cochran Mantel-Haenszel.

^c Ibbazat fuq limitu ta' 10⁻⁵.

^d Intuzat stima Mantel-Haenszel ghall-proporzjon ta' probabilita' komuni ghal tabelli stratifikati. Proporzjon ta' probabilita' (odds ratio) > 1 jindika vantaqq ghal D-VMP.

^e Valur p mit-test preciz ta' Fisher.

F'dawk li rrispondew, il-medjan taż-żmien għar-rispons kien 0.79 xhur (firxa: 0.4 sa 15.5 xhur) fil-grupp D-VMP u 0.82 xhur (firxa: 0.7 sa 12.6 xhur) fil-grupp ta' VMP. Il-medjan tat-tul ta' żmien tar-rispons ma kienx intlaħaq fil-grupp ta' D-VMP u kien 21.3 xhur (firxa: 18.4, mhux estimabbli) fil-grupp ta' VMP.

Saret analiżi ta' sottogrupp fuq pazjenti li kellhom mill-inqas 70 sena, jew dawk li kellhom bejn 65-69 sena b'puntegġ ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 2, jew li kellhom anqas minn 65 sena b'komorbidità sinifikanti jew b'puntegġ ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Ir-riżultati ta' effikaċja f'dan is-sottogrupp kienu konsistenti mal-popolazzjoni globali. F'dan is-sottogrupp, il-medjan ta' PFS ma ntlahaqx fil-grupp ta' D-VMP u kien 17.9 xhur fil-grupp ta' VMP (HR=0.56; 95% CI: 0.42, 0.75; p < 0.0001). Ir-rata ta' rispons totali kienet 90% fil-grupp ta' D-VMP u 74% fil-grupp ta' VMP (rata ta' VGPR: 29% fil-grupp ta' D-VMP u 26% fil-grupp ta' VMP; CR: 22% fil-grupp ta' D-VMP u 18% fil-grupp ta' VMP; ir-rata ta' sCR: 20% fil-grupp ta' D-VMP u 7% fil-grupp ta' VMP). Ir-riżultati ta' sigurtà ta' dan is-sottogrupp kienu konsistenti mal-popolazzjoni totali. Barra minn hekk, l-analiżi tas-sigurtà ta' sottogruppi ta' pazjenti b'puntegġ ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), kienet ukoll konsistenti mal-popolazzjoni totali.

Trattament ta' kombinazzjoni b'bortezomib, thalidomide u dexamethasone (VTd) f'pazjenti eligibbli għal trapjant taċ-ċelluli stem (ASCT, autologous stem cell transplant)

L-istudju MMY3006, huwa studju b'2 partijiet, arbitrarju, ta' fażi III, ikkontrollat b'mod attiv fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża. Parti 1 qabblet it-trattament ta' induzzjoni u konsolidazzjoni b'daratumumab minn ġol vini 16-il mg/kg flimkien ma' bortezomib, thalidomide u dexamethasone (D-VTd) ma' trattament b'bortezomib, thalidomide u dexamethasone (VTd) f'pazjenti b'majeloma multipla li tkunu għadha kemm giet dijanjostikata eligibbli għal ASCT. Il-fażi ta' konsolidazzjoni tat-trattament bdiet wara minimu ta' 30 jum wara ASCT, meta l-pazjent kien irkupra b'mod suffiċjenti u meta ċ-ċelluli tat-trapjant jibdwew jikbru u jagħmlu ċelluli f'saħħithom b'mod komplut. F'parti 2, l-individwi b'mill-inqas rispons parzjali (PR, Partial response) sa jum 100 intagħzlu mill-ġdid b'mod arbitrarju fi proporzjon ta' 1:1 għal manteniment b'daratumumab jew osservazzjoni biss. Minn hawn 'il quddiem huma deskritti biss ir-riżultati ta' parti 1.

Bortezomib ingħata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda jew minn ġol-vini b'doża ta' 1.3 mg/m² erja tas-superfiċje tal-ġisem darbtejn fil-ġimgħa għal ġimagħtejn (jiem 1, 4, 8, u 11) ta' ċikli ripetuti kull 28 jum (4 ġimgħat) ta' induzzjoni tat-trattament (ċikli 1-4) u żewġ ċikli ta' konsolidazzjoni (ċikli 5 u 6) wara ASCT wara ċiklu 4. Thalidomide ingħata mill-ħalq bid-doża ta' 100 mg kuljum matul is-sitt ċikli ta' bortezomib. Dexamethasone (mill-ħalq jew minn ġol-vini) ingħata b'doża ta' 40 mg fil-jiem 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 u 23 taċ-ċikli 1 u 2, u bid-doża ta' 40 mg fil-jiem 1-2 u 20 mg fil-jiem sussegwenti ta' għoti tad-doża (jiem 8, 9, 15, 16) taċ-ċikli 3-4. Dexamethasone 20 mg ingħata fil-jiem 1, 2, 8, 9, 15, 16 f'ċikli 5 u 6. Fil-jiem tal-infużjoni ta' daratumumab minn ġol vini, id-doża ta' dexamethasone ingħatat minn ġol-vini bhala prodott mediċinali ta' qabel l-infużjoni. Saru aġġustamenti għal bortezomib, thalidomide u dexamethasone skont l-informazzjoni tal-manifattur dwar kif għandek tippreskrivihom.

Total ta' 1085 pazjent intagħzlu b'mod arbitrarju: 543 għall-grupp ta' D-VTd u 542 għall-grupp ta' VTd. Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bazi kienu simili bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. Il-medjan tal-età kien 58 (firxa: 22 sa 65) sena. Il-pazjenti kollha kellhom ≤ 65 sena: 43% kienu fil-grupp ta' età ≥ 60-65 sena, 41% kienu fil-grupp ta' età ≥ 50-60 sena u 16% kellhom inqas minn 50 sena. Il-biċċa l-kbira kienu rġiel (59%), 48% kellhom puntegġ ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0, 42% kellhom puntegġ ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 1 u 10% kellhom puntegġ ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 2. Erbghin fil-mija kellhom marda skont is-Sistema Internazzjonali ta' Attribuzzjoni tal-Istadji (ISS, International Staging System) ta' stadju I, 45% kellhom marda b'ISS ta' stadju II u 15% kellhom marda b'ISS ta' stadju III.

L-effikaċja giet evalwata permezz tar-rata ta' rispons sħiħ strett (sCR, stringent Complete Response) f'jum 100 wara t-trapjant u PFS.

Tabella 13: Rizultati ta' effikaċja mill-istudju MMY3006^a

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	Valur p^b
Stima tar-rispons jum 100 wara t-trapjant			
Rispons sħiħ strett (sCR, Stringent Complete Response)	157 (28.9%)	110 (20.3%)	0.0010
CR jew aħjar (sCR+CR)	211 (38.9%)	141 (26.0%)	< 0.0001
Rispons parzjali tajjeb jew aħjar (sCR+CR+VGPR)	453 (83.4%)	423 (78.0%)	
Negattività ta' MRD ^{c,d} n(%)	346 (63.7%)	236 (43.5%)	< 0.0001
95% CI (%)	(59.5%, 67.8%)	(39.3%, 47.8%)	
Proporzjon ta' probabbiltà b'95% CI ^e	2.27 (1.78, 2.90)		
Negattività ta' MRD flimkien ma' CR jew aħjar ^c n(%)	183 (33.7%)	108 (19.9%)	< 0.0001
95% CI (%)	(29.7%, 37.9%)	(16.6%, 23.5%)	
Proporzjon ta' probabbiltà b'95% CI ^e	2.06 (1.56, 2.72)		

D-VTd=daratumumab-bortezomib-thalidomide-dexamethasone; VTd=bortezomib-thalidomide-dexamethasone; MRD, minimal residual disease=mard residwu minimu; CI, confidence interval=intervall ta' kunfidenza.

^a Ibbażat fuq il-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata.

^b Valur p mit-test Chi-Squared ta' Cochran Mantel-Haenszel.

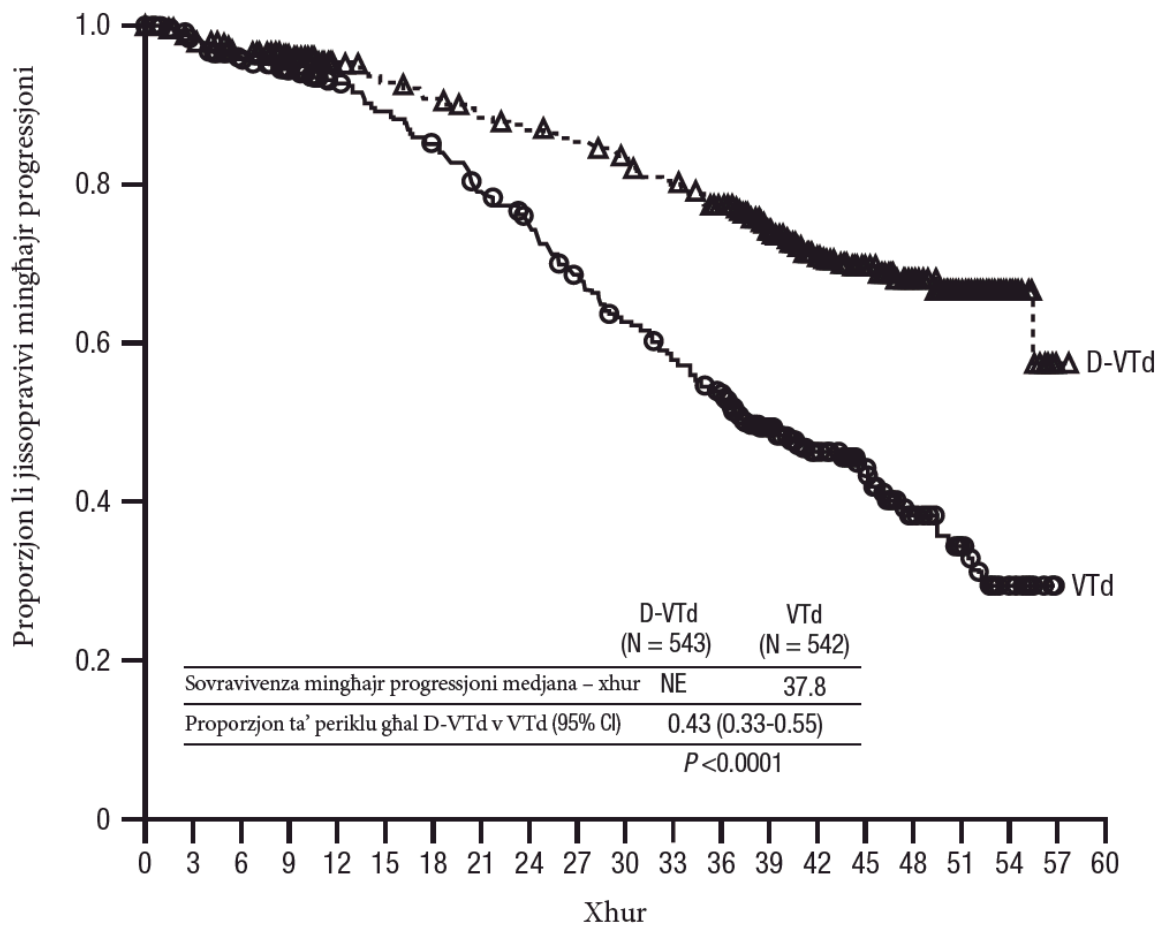
^c Abbażi ta' limitu ta' 10⁻⁵.

^d Irrispetivament mir-rispons skont IMWG.

^e Intużat stima Mantel-Haenszel għall-proporzjon ta' probabbiltà komuni għal tabelli stratifikati.

B'sussegwirsi medjan ta' 18.8 xhur, l-analiżi primarja ta' PFS b'pazjenti ċċensurati li ntagħzlu b'mod arbitrarju għal manteniment b'daratumumab fit-tieni għażla arbitrarja, fid-data tat-tieni għażla arbitrarja urew HR=0.50; 95% CI: 0.34, 0.75; p=0.0005. Rizultati minn analiżi ta' PFS aġġornat b'sussegwirsi medjan ta' 44.5 xhur b'pazjenti ċċensurati li kienu magħzula b'mod każwali għal manteniment fuq daratumumab fit-tieni għażla każwali, urew HR=0.43; 95% CI: 0.33, 0.55; p < 0.0001. Il-PFS medjan ma ntlahaqx fil-grupp ta' D-VTd u kien ta' 37.8 xhur fil-grupp ta' VTd.

Figura 6: Kurva Kaplan-Meier ta' PFS fl-istudju MMY3006



Nru f'riskju

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

Majeloma multipla li rkadiet/ma wegħbitx għat-trattament

Monoterapija:

L-effikaċja klinika u s-sigurtà ta' monoterapija b' daratumumab minn ġol vini għat-trattament ta' pazjenti adulti b' majeloma multipla li rkadiet jew li ma wegħbitx għat-trattament li t-terapija preċedenti tagħhom kienet tinkludi inibitur tal-protease u sustanza immunomodulatorja u li kienu wrew progressjoni tal-marda fuq l-aħħar terapija, intweriet f'żewġ studji fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża.

Fl-istudju MMY2002, 106 pazjent b' majeloma multipla li rkadiet jew li ma wegħbitx għat-trattament rievew 16-il mg/kg daratumumab minn ġol vini sakemm kien hemm progressjoni tal-marda. Il-medjan tal-età tal-pazjenti kienet 63.5 sena (firxa, 31 sa 84 sena), 11% tal-pazjenti kellhom età ≥ 75 sena, 49% kienu rġiel u 79% kienu Kawkasiċi. Il-pazjenti kienu rievew medjan ta' 5 għażliet ta' terapiji preċedenti. Tmenin fil-mija tal-pazjenti kienu rievew trapjant ta' ċelluli stem awtologi (ASCT - autologous stem cell transplantation) qabel. Terapiji preċedenti kienu jinkludu bortezomib (99%), lenalidomide (99%), pomalidomide (63%) u carfilzomib (50%). Fil-linja bażi, 97% tal-pazjenti ma kinux wiegħbu għall-aħħar għażla ta' trattament, 95% ma kinux wiegħbu kemm għal inibitur ta' proteasome (PI) kif ukoll għal sustanza immunomodulatorja (IMiD - immunomodulatory agent), 77% ma kinux wiegħbu għal sustanzi alkylating, 63% ma kinux wiegħbu għal pomalidomide u 48% tal-pazjenti ma kinux wiegħbu għal carfilzomib.

Riżultati ta' effikaċja ta' analiżi interim ippjanata minn qabel abbażi tal-valutazzjoni tal-Kumitat Indipendenti ta' Rikonsiderazzjoni (IRC - Independent Review Committee) huma ppreżentati f' tabella 14 hawn taht.

Tabella 14: Riżultati ta' effikaċja vvalutati minn IRC għall-istudju MMY2002

Punt finali ta' effikaċja	Daratumumab minn ġol vini 16-il mg/kg N=106
Rata ta' rispons totali ¹ (ORR - overall response rate: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	31 (29.2)
95% CI (%)	(20.8, 38.9)
Rispons sħiħ strett (sCR - stringent complete response) [n (%)]	3 (2.8)
Rispons sħiħ (CR - complete response) [n]	0
Rispons parzjali tajjeb ħafna (VGPR - very good partial response) [n (%)]	10 (9.4)
Rispons parzjali (PR - partial response) [n (%)]	18 (17.0)
Rata ta' benefiċċju kliniku (ORR+MR) [n (%)]	36 (34.0)
Medjan tat-tul ta' żmien tar-rispons [xhur (95% CI)]	7.4 (5.5, NE)
Medjan ta' żmien għar-rispons [xhur (firxa)]	1 (0.9; 5.6)

¹ L-iskop finali ta' effikaċja (Kriterji tal-Grupp Internazzjonali ta' Hidma dwar il-Majeloma).

CI (confidence interval)=intervall ta' kunfidenza; NE (not estimable)=ma jistax jiġi stmat; MR (minimal response)=rispons minimu.

Ir-rata ta' rispons totali (ORR - overall response rate) f' MMY2002 kienet simili irrelevanti mit-terapija preċedenti ta' kontra l-majeloma.

F' aġġornament dwar is-sopravivenza b'tul ta' żmien medjan ta' 14.7 xhur ta' segwitu, il-medjan ta' OS kien ta' 17.5 xhur (95% CI: 13.7, ma setax jiġi stmat).

Fl-istudju GEN501, 42 pazjent b'majeloma multipla li rkadiet jew li ma wegħbitx għat-trattament irċiewew 16-il mg/kg daratumumab minn ġol vini sakemm kien hemm progressjoni tal-marda. Il-medjan tal-età tal-pazjenti kien 64 sena (firxa, 44 sa 76 sena), 64% kienu rġiel u 76% kienu Kawkasiċi. Il-pazjenti fl-istudju kienu rċiewew medjan ta' 4 għażliet preċedenti ta' terapija. Erba' u sebghin fil-mija tal-pazjenti kienu rċiewew ASCT qabel. Terapiji preċedenti kienu jinkludu bortezomib (100%), lenalidomide (95%), pomalidomide (36%) u carfilzomib (19%). Fil-linja bażi, 76% tal-pazjenti ma kinux wiegħbu għall-aħħar trattament magħżul, 64% ma kinux wiegħbu kemm għal PI kif ukoll għal IMiD, 60% ma kinux wiegħbu għal sustanzi alkylating, 36% ma kinux wiegħbu għal pomalidomide u 17% ma kinux wiegħbu għal carfilzomib.

Analiżi interim ippjanati minn qabel urew li trattament b' daratumumab bid-doża ta' 16-il mg/kg wassal għal ORR ta' 36% b'CR ta' 5% u VGPR ta' 5%. Iż-żmien medjan għar-rispons kien xahar (firxa: 0.5 sa 3.2). Il-medjan tat-tul ta' żmien tar-rispons ma ntlahaqx (95% CI: 5.6 xhur, ma setax jiġi stmat).

F' aġġornament dwar sopravivenza b'tul ta' żmien medjan ta' 15.2 xhur ta' segwitu, il-medjan ta' OS ma ntlahaqx (95% CI: 19.9 xhur, ma setax jiġi stmat), b'74% tal-individwi baqgħu ħajjin.

Trattament flimkien ma' lenalidomide

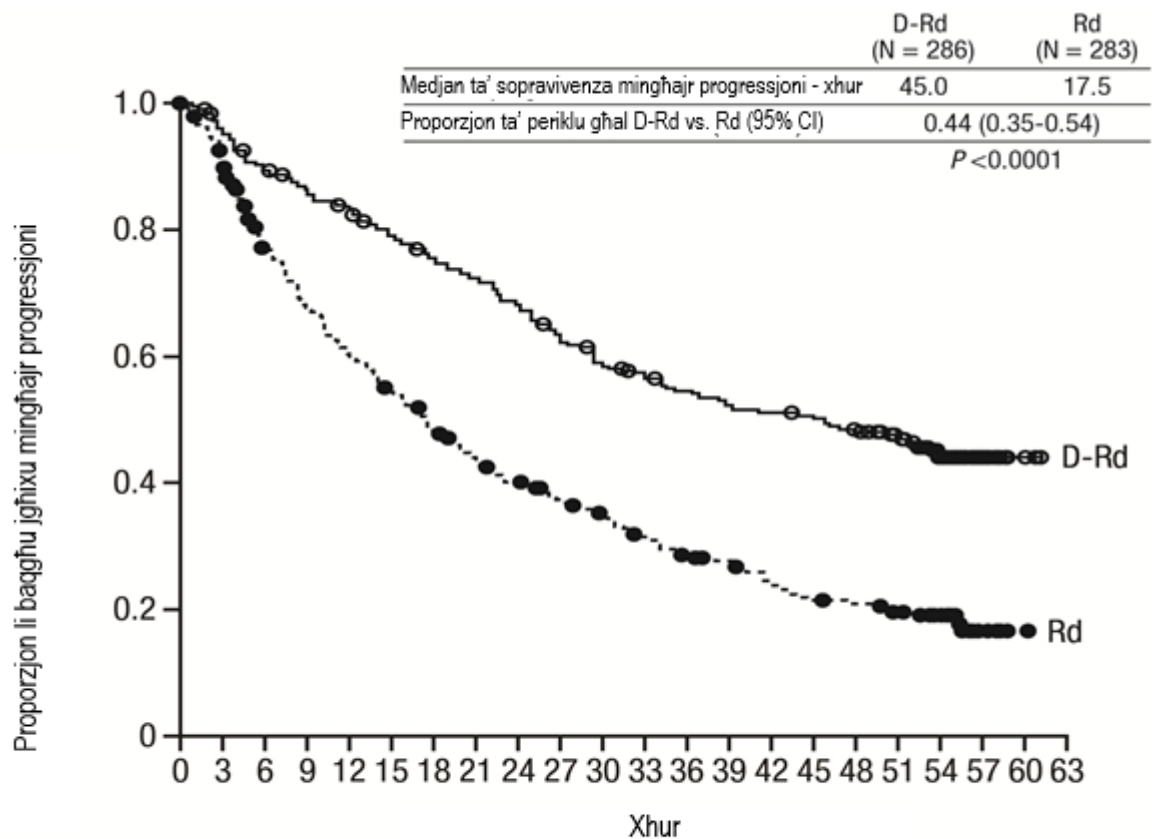
L-istudju MMY3003, prova ta' fażi III kkontrollata b'mod attiv fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti li ntagħzlu b'mod każwali kienu jafu liema sustanza qed tintuża, qabbel trattament b' daratumumab minn ġol vini 16-il mg/kg flimkien ma' lenalidomide u doża baxxa ta' dexamethasone (DRd) ma' trattament b'lenalidomide u doża baxxa ta' dexamethasone (Rd) f' pazjenti b' mijeloma multipla li tkun irkadiet jew ma wegħbitx għat-trattament li kienu rċiewew mill-inqas terapija waħda oħra qabel. Lenalidomide (25 mg darba kuljum mill-ħalq fil-jiem 1-21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum [4 ġimghat]) ingħata ma' doża baxxa ta' dexamethasone ta' 40 mg/ġimgha (jew doża mnaqqsa ta' 20 mg/ġimgha għal pazjenti > 75 sena jew BMI < 18.5). Fil-jiem tal-infuzjoni ta' daratumumab minn ġol vini, 20 mg tad-doża ta' dexamethasone ngħatat bhala prodott medicinali qabel l-infuzjoni u l-

bqija ngħata fil-jum ta' wara l-infuzjoni. It-trattament tkompla fiż-żewġ ferġat sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Total ta' 569 pazjent intaġħzlu b'mod każwali; 286 għall-ferġa ta' DRd u 283 għall-ferġa ta' Rd. Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi kienu jixxiebhru bejn il-ferġa ta' daratumumab minn ġol vini u l-ferġa ta' kontroll. Il-medjan tal-età tal-pazjenti kien ta' 65 sena (firxa minn 34 sa 89 sena) u 11% kellhom ≥ 75 sena. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (86%) rċievew PI qabel, 55% tal-pazjenti kienu rċievew ImiD qabel, inkluż 18% tal-pazjenti li kienu rċievew lenalidomide qabel; u 44% tal-pazjenti kienu rċievew kemm PI kif ukoll ImiD qabel. Fil-linja bażi, 27% tal-pazjenti ma wiġbux għall-ahħar trattament li seta' jingħata. Tmintax fil-mija (18%) tal-pazjenti ma wiġbux għal PI biss, u 21% ma wiġbux għal bortezomib. Il-pazjenti li ma wiġbux għal lenalidomide ġew esklużi mill-istudju.

B'medjan ta' segwitu ta' 13.5 xhur, l-analiżi primarja ta' PFS fl-istudju MMY3003 uriet titjib fil-ferġa ta' DRd meta mqabbla mal-ferġa ta' Rd; il-medjan ta' PFS ma kienx intlaħaq fil-ferġa ta' DRd u kien 18.4 xhur fil-ferġa ta' Rd (proporzjon ta' periklu [HR, hazard ratio]=0.37; 95% CI: 0.27, 0.52; $p < 0.0001$). Riżultati ta' analiżi aġġornata ta' PFS wara medjan ta' segwitu ta' 55 xahar komplew juru titjib f'PFS għal pazjenti fil-ferġa ta' DRd meta mqabbla mal-ferġa ta' Rd. Il-medjan ta' PFS kien 45.0 xahar fil-grupp ta' DRd u 17.5 xahar fil-grupp ta' Rd (HR=0.44; 95% CI: 0.35, 0.54; $p < 0.0001$), li jirrapreżenta tnaqqis ta' 56% fir-risku ta' progressjoni tal-marda jew mewt f'pazjenti ttrattati b'DRd (ara figura 7).

Figura 7: Kurva Kaplan-Meier ta' PFS fl-istudju MMY3003

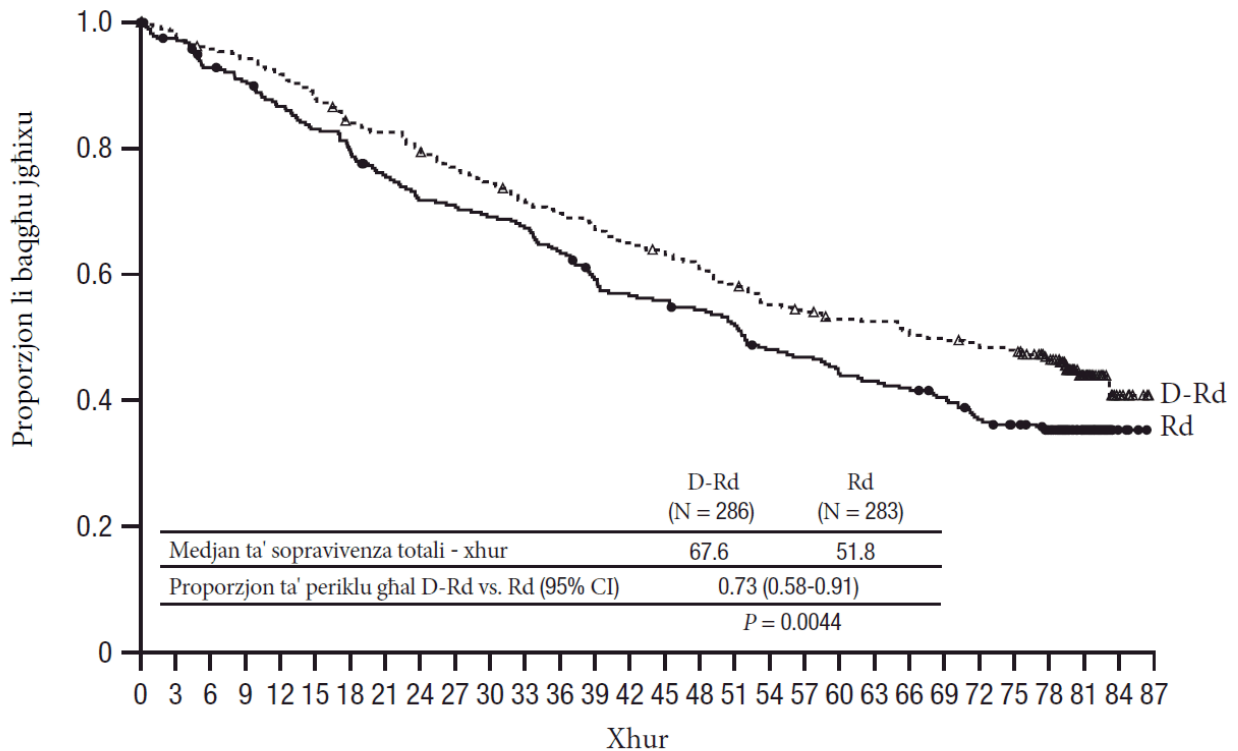


Nru. friskju

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

Wara segwitu medjan sa 80 xahar, DRd wera vantaġġ ta' OS fuq il-ferġa ta' Rd (HR=0.73; 95% CI: 0.58, 0.91; $p=0.0044$). L-OS medjan kien ta' 67.6 xhur fil-ferġa ta' DRd u 51.8 xhur fil-ferġa ta' Rd.

Figura 8: Kurva Kaplan-Meier ta' OS fl-istudju MMY3003



Nru. friskju

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

Riżultati addizzjonali ta' effikaċja mill-istudju MMY3003 huma ppreżentati f' tabella 15 taht.

Tabella 15: Riżultati addizzjonali ta' effikaċja mill-istudju MMY3003

Numru ta' pazjenti b'rispons li seta' jiġi vvalutat	DRd (n = 281)	Rd (n = 276)
Rispons totali (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	261 (92.9)	211 (76.4)
Valur p ^a	< 0.0001	
Rispons sħiħ strett (sCR, Stringent complete response)	51 (18.1)	20 (7.2)
Rispons sħiħ (CR, Complete response)	70 (24.9)	33 (12.0)
Rispons parzjali tajjeb ħafna (VGPR, Very good partial response)	92 (32.7)	69 (25.0)
Rispons parzjali (PR, Partial response)	48 (17.1)	89 (32.2)
Ħin Medjan għar-Rispons [xhur (95% CI)]	1.0 (1.0, 1.1)	1.3 (1.1, 1.9)
Tul Medjan ta' Żmien tar-Rispons [xhur (95% CI)]	NE (NE, NE)	17.4 (17.4, NE)
Rata negattiva ta' MRD (95% CI) ^b (%)	21.0 (16.4, 26.2)	2.8 (1.2, 5.5)
Il-proporzjon ta' probabbiltà b'CI ta' 95% ^c	9.31 (4.31, 20.09)	
Valur p ^d	< 0.0001	

DRd=daratumumab-lenalidomide-dexamethasone; Rd=lenalidomide-dexamethasone; MRD, minimal residual disease=mard residwu minimu; CI, confidence interval=intervall ta' kunfidenza; NE, not estimable=ma jistax jiġi smat.

^a Valur p mit-test Chi-Squared ta' Cochran Mantel-Haenszel.

^b Ibażata fuq il-popolazzjoni bl-Intenzjoni li tiġi trattata u limitu ta' 10⁻⁵.

^c Tintuża l-istima Mantel-Haenszel tal-proporzjon ta' probabbiltà komuni. Proporzjon ta' probabbiltà ta' > 1 jindika vantaġġ għal DRd.

^d Il-valur p huwa minn proporzjon ta' probabbiltà tat-test preċiż ta' Fisher.

Trattament flimkien ma' bortezomib

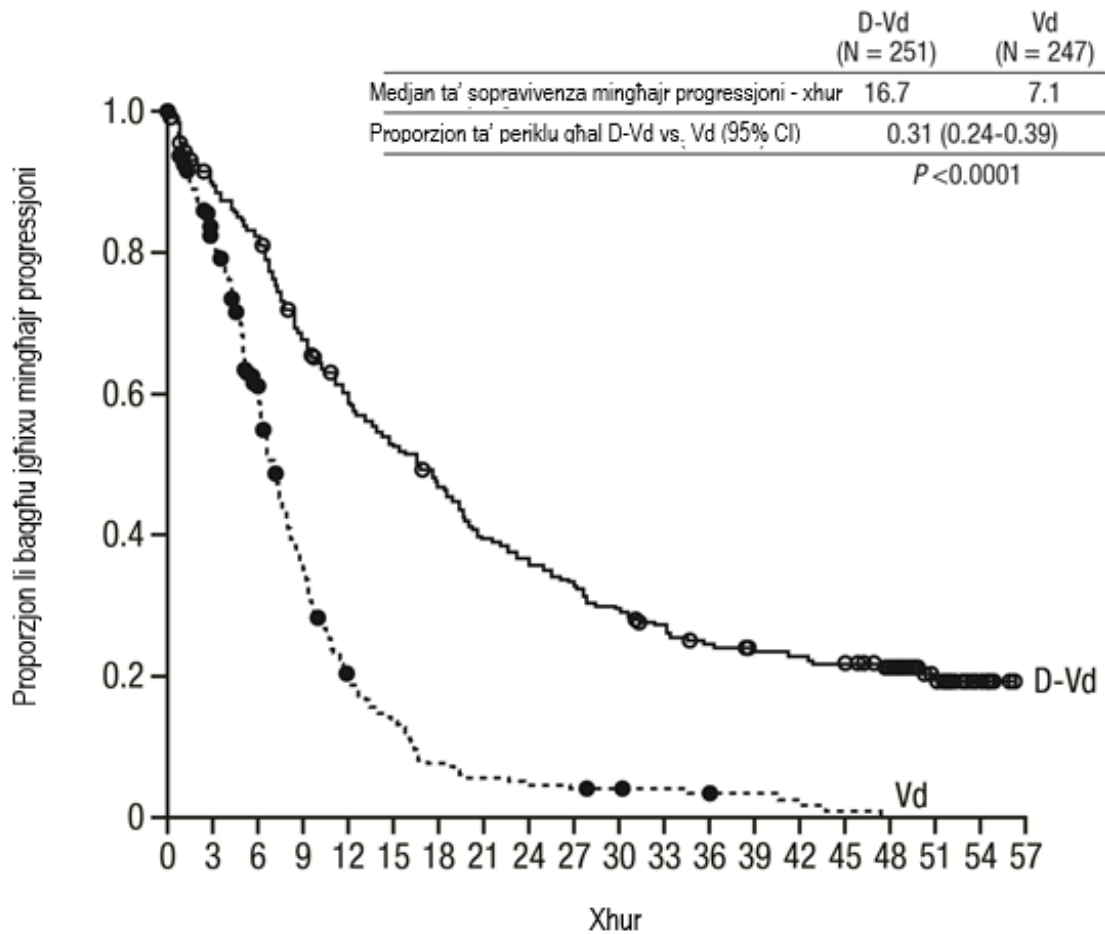
L-istudju MMY3004, studju ta' fażi III, kkontrollat b'mod attiv, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti li ntaġhzu b'mod każwali kienu jafu liema sustanza qed tintuża, qabbel trattament b'daratumumab minn għal vini 16-il mg/kg flimkien ma' bortezomib u dexamethasone (DVD), ma'

trattament b' bortezomib u dexamethasone (Vd) f' pazjenti b' majeloma multipla li kienet irkadiet jew li ma wegħbitx għat-trattament li kienu rċivew mill-inqas terapija waħda oħra qabel. Bortezomib ingħata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda jew injezzjoni fil-vini b' doża ta' 1.3 mg/m² ta' erja tas-superfċje tal-ġisem darbtejn fl-ġimgħa għal ġimagħtejn (jiem 1, 4, 8, u 11) ta' ċikli ta' trattament ripetuti ta' 21 jum (3 ġimgħat), għal total ta' 8 ċikli. Dexamethasone ngħata mill-ħalq bid-doża ta' 20 mg fil-jiem 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, u 12 ta' kull waħda mit-8 ċikli ta' bortezomib (80 mg/fil-ġimgħa għall-ġimgħatejn mit-tliet ġimgħat taċ-ċiklu ta' bortezomib) jew doża mnaqqsa ta' 20 mg/ġimgħa għall-pazjenti > 75 sena, BMI < 18.5, dijabete mellitus li mhijiex ikkontrollata tajjeb jew intolleranza preċedenti għal terapija bl-isterojdi. Fil-jiem tal-infuzjoni ta' daratumumab minn ġol vini, 20 mg tad-doża ta' dexamethasone ngħatat bhala prodott mediċinali qabel l-infuzjoni. It-trattament b' daratumumab minn ġol vini tkompla sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Total ta' 498 pazjent intagħzlu b' mod arbitrarju; 251 għall-fergħa ta' DVd u 247 għall-fergħa ta' Vd. Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi kienu jixxiebhu bejn il-fergħa ta' daratumumab minn ġol vini u l-fergħa ta' kontroll. Il-medjan tal-età tal-pazjenti kien ta' 64 sena (firxa minn 30 sa 88 sena) u 12% kellhom ≥ 75 sena. Disgħa u sittin fil-mija (69%) tal-pazjenti kienu rċivew PI qabel (66% rċivew bortezomib) u 76% tal-pazjenti rċivew IMiD (42% rċivew lenalidomide). Fil-linja bażi, 32% tal-pazjenti ma wiġbux għall-aħħar trattament li setgħa jingħata. Tlieta u tletin fil-mija (33%) tal-pazjenti ma wiġbux għal IMiD biss, u 28% ma wiġbux għal lenalidomide. Il-pazjenti li ma wiġbux għal bortezomib ġew esklużi mill-istudju.

B' medjan ta' segwitu ta' 7.4 xhur, l-analiżi primarja ta' PFS fl-istudju MMY3004 uriet titjib fil-fergħa ta' DVd meta mqabbla mal-fergħa ta' Vd; il-medjan ta' PFS ma kienx intlaħaq fil-fergħa ta' DVd u kien ta' 7.2 xhur fil-fergħa ta' Vd (HR [95% CI]: 0.39 [0.28, 0.53]; valur p < 0.0001). Riżultati ta' analiżi aġġornata ta' PFS wara segwitu medjan ta' 50 xahar komplew juru titjib f' PFS għal pazjenti fil-fergħa ta' DVd meta mqabbla mal-fergħa ta' Vd. Il-medjan ta' PFS kien 16.7 xhur fil-fergħa ta' DVd u 7.1 xhur fil-fergħa ta' Vd (HR [95% CI]: 0.31 [0.24, 0.39]; valur p < 0.0001), li jirrapreżenta tnaqqis ta' 69% fir-riskju ta' progressjoni tal-marda jew mewt fil-pazjenti trattati b' DVd *versus* Vd. (ara figura 9).

Figura 9: Kurva Kaplan-Meier ta' PFS fl-istudju MMY3004

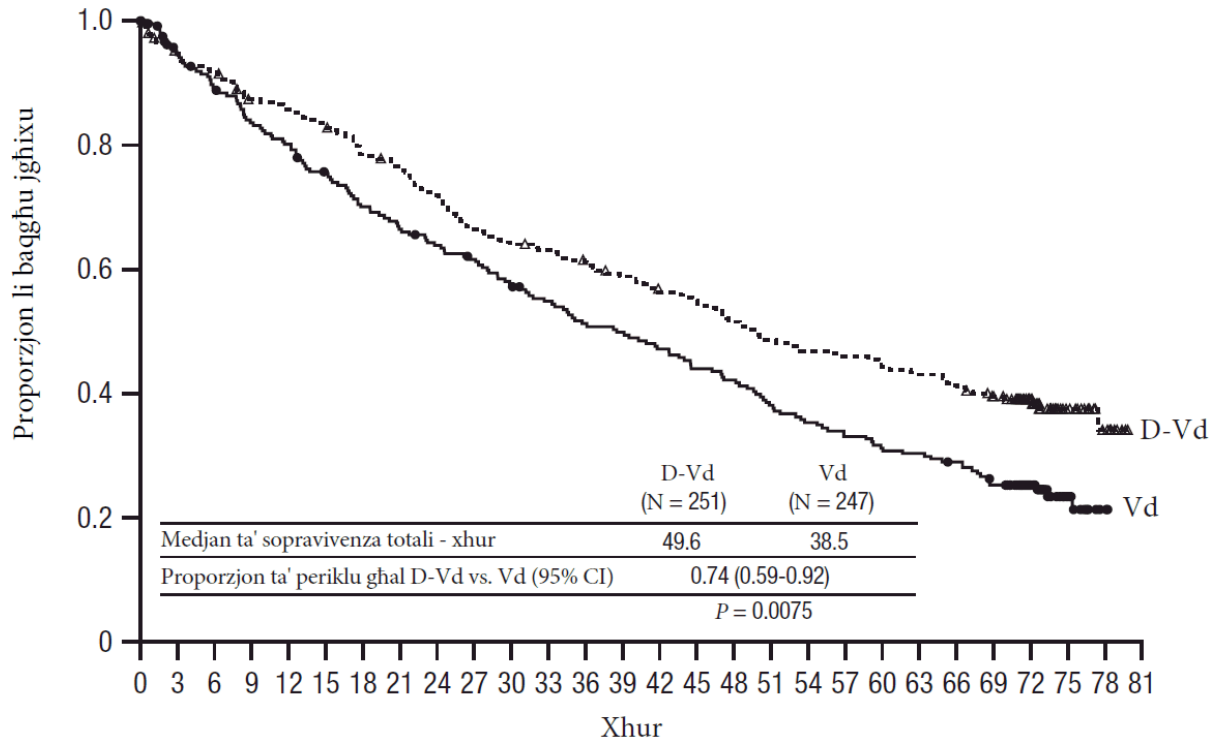


Nru. friskju

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

Wara segwitu medjan sa 73 xahar, DVd wera vantagg ta' OS fuq il-fergħa ta' Vd (HR=0.74; 95% CI: 0.59, 0.92; p=0.0075). L-OS medjan kien ta' 49.6 xhur fil-fergħa ta' DVd u 38.5 xhur fil-fergħa ta' Vd.

Figura 10: Kurva Kaplan-Meier ta' OS fl-istudju MMY3004



Nru. friskju

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

Riżultati addizzjonali ta' effikaċja mill-istudju MMY3004 huma ppreżentati f' tabella 16 taħt.

Tabella 16: Riżultati addizzjonali ta' effikaċja mill-istudju MMY3004

Numru ta' pazjenti b'rispons li seta' jiġi vvalutat	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Rispons totali (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	199 (82.9)	148 (63.2)
Valur p ^a	< 0.0001	
Rispons sħiħ strett (sCR, Stringent complete response)	11 (4.6)	5 (2.1)
Rispons sħiħ (CR, Complete response)	35 (14.6)	16 (6.8)
Rispons parzjali tajjeb ħafna (VGPR, Very good partial response)	96 (40.0)	47 (20.1)
Rispons parzjali (PR, Partial response)	57 (23.8)	80 (34.2)
Ħin medjan għar-rispons [xhur (firxa)]	0.9 (0.8, 1.4)	1.6 (1.5, 2.1)
Tul medjan ta' żmien tar-rispons [xhur (95% CI)]	NE (11.5, NE)	7.9 (6.7, 11.3)
Rata negattiva ta' MRD (95% CI) ^b	8.8% (5.6%, 13.0%)	1.2% (0.3%, 3.5%)
Il-proporzjon ta' probabbiltà b'CI ta' 95% ^c	9.04 (2.53, 32.21)	
Valur p ^d	0.0001	

DVd=daratumumab- bortezomib-dexamethasone; Vd=bortezomib-dexamethasone; MRD, minimal residual disease=mard residwu minimu; CI, confidence interval=intervall ta' kunfidenza; NE, not estimable=ma jistax jiġi smat.

^a Valur p mit-test Chi-Squared ta' Cochran Mantel-Haenszel.

^b Ibbażata fuq il-popolazzjoni bl-Intenzjoni li tiġi ttrattata u limitu ta' 10⁻⁵.

^c Tintuża l-istima Mantel-Haenszel tal-proporzjon ta' probabbiltà komuni. Proporzjon ta' probabbiltà ta' > 1 tindika vantaġġ għal DVd.

^d Il-valur p huwa mit-test preċiż ta' Fisher.

Elettrofizjologija kardijaka

Daratumumab hija proteina kbira bi probabbiltà baxxa ta' interazzjonijiet joniċi diretti fil-kanal. L-effett ta' daratumumab fl-intervall QTc ġie evalwat fi studju bit-tikketta tingħaraf għal 83 pazjent

(studju GEN501) b'majeloma multipla li rkadiet u refrattorja wara infuzjonijiet b'daratumumab (4 sa 24 mg/kg). Analizi PK-PD lineari mhallta ma indikat l-ebda zieda kbira fl-intervall medju ta' QTcF (i.e. akbar minn 20 ms) f'daratumumab C_{max} .

Popolazzjoni pedjatrika

L-Agenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'DARZALEX f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f'majeloma multipla (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

F'pazjenti b'majeloma multipla, l-esponiment għal daratumumab fi studju ta' monoterapija wara l-ghoti rrakkomandat ta' 1800 mg tal-formulazzjoni ta' DARZALEX taħt il-ġilda (kull ġimgħa għal 8 ġimgħat, darbtejn fil-ġimgħa għal 16-il ġimgħa, u kull xahar wara dan) meta mqabbel ma' 16-il mg/kg daratumumab minn ġol-vini għall-istess skeda tad-doża, ma wera l-ebda non-inferiority għall-iskop finali koprimarju ta' C_{trough} massimu (ċiklu 3 jum 1 qabel id-doża), b'medja \pm SD ta' 593 ± 306 $\mu\text{g/mL}$ mqabbla ma' 522 ± 226 $\mu\text{g/mL}$ għal daratumumab minn ġol-vini, bi proporzjon geometriku medju ta' 107.93% (90% CI: 95.74-121.67).

Fi studju ta' kombinazzjoni, AMY3001, f'pazjenti b'amilojdosi AL, is- C_{trough} massima (ċiklu 3 jum 1 qabel id-doża) kienet tixbah dik f'majeloma multipla b'medja \pm SD ta' 597 ± 232 $\mu\text{g/mL}$ wara l-ghoti rrakkomandat ta' 1800 mg tal-formulazzjoni ta' DARZALEX taħt il-ġilda (kull ġimgħa għal 8 ġimgħat, darbtejn fil-ġimgħa għal 16-il ġimgħa, u kull xahar wara dan).

Wara d-doża rrakkomandata ta' 1800 mg DARZALEX soluzzjoni għal-injezzjoni taħt il-ġilda, l-ogħla konċentrazzjonijiet (C_{max}) oġhlew 4.8 darbiet u l-esponiment totali ($AUC_{0-7 \text{ days}}$) żdied 5.4 darbiet mill-ewwel doża sal-aħħar doża ta' kull ġimgħa (it-8th doża). L-ogħla valur tal-inqas konċentrazzjonijiet għal DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda jigu osservati b'mod tipiku fl-aħħar tal-iskedi tal-ghoti td-doża darba f'ġimgħa kemm għal monoterapija kif ukoll għal terapija kombinata.

F'pazjenti b'majeloma multipla, l-inqas konċentrazzjonijiet simulati wara dozi ta' 6 ġimgħat ta' 1800 mg DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda għal terapija kombinata kienu jixbhu dawk ta' monoterapija b'1800 mg DARZALEX soluzzjoni għal taħt il-ġilda.

F'pazjenti b'majeloma multipla, l-esponiment għal daratumumab fi studju ta' kombinazzjoni ma' pomalidomide u dexamethasone (study MMY3013) kien jixbah dak b'monoterapija, bil-medja tal-massimu ta' C_{trough} (ċiklu 3 jum 1 qabel id-doża) \pm SD ta' 537 ± 277 $\mu\text{g/mL}$ wara l-ghoti rrakkomandat ta' 1800 mg ta' soluzzjoni ta' DARZALEX għal injezzjoni taħt il-ġilda (darba fil-ġimgħa għal 8 ġimgħat, darbtejn fil-ġimgħa għal 16-il ġimgħa, kull xahar minn hemm 'il-quddiem).

Assorbiment u distribuzzjoni

Bid-doża rrakkomandata ta' 1800 mg f'pazjenti b'majeloma multipla, il-bijodisponibilità assoluta ta' DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda hija 69%, b'rata ta' assorbiment ta' 0.012 siegħa⁻¹, bl-ogħla konċentrazzjonijiet isehħu mis-70 sat-72 siegħa (T_{max}). Bid-doża rrakkomandata ta' 1800 mg f'pazjenti b'amilojdosi AL, il-bijodisponibilità assoluta ma gietx stmata, il-konstant tar-rata ta' assorbiment kien 0.77 jum⁻¹ (8.31% CV) u l-ogħla konċentrazzjonijiet sehhew f'jum 3.

L-istima medja tal-volum ta' distribuzzjoni mbassar permezz ta' mudell għall-kompartiment ċentrali kienet 5.25 L (36.9% CV) u l-kompartiment periferali (V2) kien 3.78 L, b'monoterapija b'daratumumab, u l-istima medja mudellata tal-volum ta' distribuzzjoni għal V1 kienet 4.36 L (28.0% CV) u għal V2 kienet 2.80 L meta daratumumab inghata flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone f'pazjenti b'majeloma multipla. F'pazjenti b'amilojdosi AL, l-istima tal-volum ta' distribuzzjoni apparenti permezz ta' mudell wara għoti taħt il-ġilda huwa 10.8 L (3.1% CV). Dawn ir-

riżultati jissuggerixxu li daratumumab huwa lokalizzat primarjament fis-sistema vaskulari b'distribuzzjoni limitata fit-tessut ekstravaskulari.

Metaboliżmu u eliminazzjoni

Daratumumab jesibixxi kemm farmakokinetika li tiddependi mill-konċentrazzjoni kif ukoll mill-ħin b'eliminazzjoni lineari u mhux lineari (saturabbli) parallella li hija karatteristika ta' tneħħija medjata mill-mira. Il-valur tal-medja tat-tneħħija stmat permezz ta' mudell PK ta' popolazzjoni ta' daratumumab huwa 4.96 mL/siegħa (58.7% CV) b'monoterapija b'daratumumab u 4.32 mL/siegħa (43.5% CV) meta daratumumab jingħata flimkien ma' pomalidomide u dexamethasone f'pazjenti b'majeloma multipla. F'pazjenti b'amilojdosi AL, it-tneħħija apparenti wara għoti taħt il-ġilda hija 210 mL/kuljum (4.1% CV). Il-medja ġeometrika bbażata fuq mudell għall-half-life assoċjata ma' eliminazzjoni lineari hi 20.4 jum (22.4% CV) b'monoterapija b'daratumumab u 19.7 jum (15.3% CV) meta daratumumab ingħata flimkien ma' with pomalidomide u dexamethasone f'pazjenti b'majeloma multipla u 27.5 jum (74.0% CV) f'pazjenti b'amilojdosi AL. Għar-regimens ta' monoterapija u ta' kombinazzjoni, l-istat fiss jinkiseb f'madwar 5 xhur mid-dożaġġ ta' kull 4 ġimghat bid-doża u l-iskeda rrakkomandata (1800 mg; darba fil-ġimgha għal 8 ġimghat, kull ġimagħtejn għal 16-il ġimgha, imbagħad kull 4 ġimghat wara dan).

Saret analiżi PK ta' popolazzjoni bl-użu ta' dejta minn studji dwar majeloma multipla b'monoterapiji u terapija ta' kombinazzjoni b'DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda u l-esponimenti PK mbassra huma mqassra f'tabella 17.

Tabella 17: L-esponiment għal daratumumab wara għoti tal-formulazzjoni ta' monoterapija b'DARZALEX taħt il-ġilda (1800 mg) jew daratumumab minn ġol-vini (16-il mg/kg) f'pazjenti b'majeloma multipla

Parametri PK	Ċikli	daratumumab taħt il- ġilda Medjan (5 th ; 95 th pesentajl)	daratumumab minn ġol-vini Median (5 th ; 95 th persentajl)
C _{trough} (µg/mL)	Ċiklu 1, 1 ^{el} doża ta' kull ġimgha	123 (36; 220)	112 (43; 168)
	Ċiklu 2, l-aħħar doża ta' kull ġimgha (ċiklu 3 jum 1 C _{trough})	563 (177; 1063)	472 (144; 809)
C _{max} (µg/mL)	Ċiklu 1, 1 ^{el} doża ta' kull ġimgha	132 (54; 228)	256 (173; 327)
	Ċiklu 2, l-aħħar doża ta' kull ġimgha	592 (234; 1114)	688 (369; 1061)
AUC _{0-7 days} (µg/mL•jum)	Ċiklu 1, 1 ^{el} doża ta' kull ġimgha	720 (293; 1274)	1187 (773; 1619)
	Ċiklu 2, l-aħħar doża ta' kull ġimgha	4017 (1515; 7564)	4019 (1740; 6370)

Analiżi PK ta' popolazzjoni, bl-użu ta' dejta minn terapija ta' kombinazzjoni b'DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda f'pazjenti b'amilojdosi AL, saret b'dejta minn 211-il pazjent. Bid-doża rrakkomandata ta' 1800 mg, konċentrazzjonijiet imbassra ta' daratumumab kienu kemxejn oghla, iżda b'mod ġenerali fl-itess firxa, meta mqabbla ma' pazjenti b'majeloma multipla.

Tabella 18: Esponiment għal daratumumab wara għoti tal-formulazzjoni ta' DARZALEX taħt il-ġilda (1800 mg) f'pazjenti b'amilojdosi AL

Parametri PK	Ċikli	Daratumumab taħt il-ġilda Medjan (5 th ; 95 th persentajl)
C _{trough} (µg/mL)	Ċiklu 1, 1 ^{el} doża ta' kull ġimgha	138 (86; 195)
	Ċiklu 2, l-aħħar doża ta' kull ġimgha (ċiklu 3 jum 1 C _{trough})	662 (315; 1037)
C _{max} (µg/mL)	Ċiklu 1, 1 ^{el} doża ta' kull ġimgha	151 (88; 226)
	Ċiklu 2, l-aħħar doża ta' kull ġimgha	729 (390; 1105)

AUC _{0-7 days} ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{jum}$)	Ċiklu 1, 1 ^{el} doża ta' kull ġimgħa	908 (482; 1365)
	Ċiklu 2, l-aħħar doża ta' kull ġimgħa	4855 (2562; 7522)

Popolazzjonijiet speċjali

Età u sess tal-persuna

Abbażi ta' analiżi PK ta' popolazzjoni f'pazjenti (33-92 sena) li jkunu qed jirċievu monoterapija jew diversi terapiji ta' kombinazzjoni, l-età ma kellha l-ebda effett sinifikanti b'mod statistiku fuq il-PK ta' daratumumab. Ma hija meħtieġa l-ebda individwalizzazzjoni għall-pazjenti abbażi tal-età.

Is-sess tal-persuna kellu effett sinifikanti b'mod statistiku fuq il-parametru PK f'pazjenti b'majeloma multipla iżda mhux f'pazjenti b'amilojdosi AL. Ġew osservati esponiment kemmxejn oghla fin-nisa milli fl-irġiel, iżda d-differenza fl-esponiment mhijiex meġjusa sinifikanti b'mod statistiku. Ma hija meħtieġa l-ebda individwalizzazzjoni għall-pazjenti abbażi tas-sess tal-persuna.

Indeboliment tal-kliewi

Saru studji mhux formali bil-formulazzjoni ta' DARZALEX taħt il-ġilda f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Saret analiżi PK ta' popolazzjoni abbażi ta' dejta dwar il-funzjoni preeżistenti tal-kliewi f'pazjenti b'majeloma multipla li kienu qed jirċievu l-formulazzjoni ta' DARZALEX taħt il-ġilda bħala monoterapija jew f'diversi terapiji ta' kombinazzjoni f'pazjenti b'majeloma multipla jew amilojdosi AL. Ma kienu osservati l-ebda differenzi importanti fl-esponiment għal daratumumab bejn pazjenti b'indeboliment tal-kliewi u dawk b'funzjoni normali tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

Ma sarux studji formali bil-formulazzjoni ta' DARZALEX taħt il-ġilda f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Analiżi PK ta' popolazzjoni saret f'pazjenti b'majeloma multipla li kienu qed jirċievu formulazzjoni ta' DARZALEX taħt il-ġilda bħala monoterapija jew f'diversi terapiji ta' kombinazzjoni f'pazjenti b'majeloma multipla u amilojdosi AL. Ma ġew osservati l-ebda differenzi importanti b'mod kliniku fl-esponiment għal daratumumab bejn pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied u indeboliment hafif tal-fwied. Kien hemm biss ftit pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-fwied biex jingibdu konklużjonijiet ta' sinifikat għal dawn il-popolazzjonijiet.

Razza

Abbażi tal-analiżi PK ta' popolazzjoni f'pazjenti li kienu qed jirċievu jew il-formulazzjoni ta' DARZALEX taħt il-ġilda jew diversi terapiji ta' kombinazzjoni, l-esponiment għal daratumumab kien jixxiebah fir-razez kollha.

Piż tal-ġisem

L-ghoti ta' doża dejjem l-istess tal-formulazzjoni ta' DARZALEX 1800 mg taħt il-ġilda bħala monoterapija kiseb esponiment adegwat għas-sottogrupperi tal-piżijiet kollha tal-ġisem. F'pazjenti b'majeloma multipla, il-medja tas-C_{trough} ta' ċiklu 3 jum 1 fis-sottogrupp ta' piż aktar baxx tal-ġisem (≤ 65 kg) kienet 60% oghla u fis-sottogrupp tal-piż tal-ġisem oghla (> 85 kg), 12% lanqas mis-sottogrupp ta' daratumumab minn ġol-vini. F'xi pazjenti b'piż tal-ġisem > 120 kg, ġie osservat esponiment aktar baxx li jista' jwassal għal effikaċja mnaqqsa. Madankollu, din l-osservazzjoni hija bbażata fuq numru limitat ta' pazjenti.

F'pazjenti b'amilojdosi AL, ma kienu osservati l-ebda differenzi fis-C_{trough} f'kull piż tal-ġisem.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Dejta dwar tossikoloġija nkisbet minn studji b'daratumumab fiċ-ċimpanzis u b'sostituzzjoni tal-antikorp anti-CD38 f'xadini cynomolgus. Ma sarux testijiet dwar tossiċità kronika.

Ma saru l-ebda studji fl-annimali biex jiddeterminaw il-possibbiltà kancerogenika ta' daratumumab.

Ma saru l-ebda studji fl-annimali biex jistmaw l-effetti possibli ta' daratumumab fuq ir-riproduzzjoni jew l-iżvilupp jew biex jiddeterminaw effetti possibbli fuq il-fertilità fl-irġiel jew fin-nisa.

Ma saru l-ebda studji dwar il-karċinogeniċità, il-ġenotossiċità jew il-fertilità għal hyaluronidase rikombinanti uman. Ma kien hemm l-ebda effetti fuq it-tessuti riproduttivi u l-funzjoni u l-ebda esponiment sistemiku għal hyaluronidase f'xadini li ngħataw 22000 U/kg/ġimgħa taht il-ġilda (doża 12-il darba oġhla mid-doża tal-bniedem) għal 39 ġimgħa. Minhabba li hyaluronidase huwa l-forma rikombinanti tal-hyaluronidase endoġenu uman, ma huma mistennija l-ebda karċinogeniċità, mutagenesi, jew effetti fuq il-fertilità.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Hyaluronidase rikombinanti uman (rHuPH20)
L-histidine
L-histidine hydrochloride monohydrate
L-methionine
Polysorbate 20
Sorbitol (E420)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jintuża ma' materjali oħra hlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

3 snin.

Matul iż-żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali, il-prodott fil-kunjetti mhux imtaqqbin jista' jinħażen f'temperatura ambjentali ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) għal perjodu wiehed sa 24 siegħa. Ladarba l-prodott jinħareġ mill-frigġ huwa m'għandux jitpoġġa lura fil-frigġ (ara sezzjoni 6.6).

Siringa ppreparata

L-istabilità fiżika u kimika waqt l-użu f'siringa intweriet għal 24 siegħa f'kondizzjonijiet ta' frigġ ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$), segwiti b'mhux iktar minn 12-il siegħa fi $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ u dawl ambjentali. Mill-aspett mikrobijoloġiku, hlief jekk il-metodu li bih jinfetah/jiġi ddilwit ma jeskludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni bil-mikrobi, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament il-hinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna qabel u waqt l-użu huma r-responsabbiltà ta' min ikun qed jużah.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Tpoġġihx fil-friza.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna tal-prodott mediċinali miftuħ (ara sezzjoni 6.3).

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

15-il mL ta' soluzzjoni f'kunjett tal-ħġieġ tat-tip 1 b'tapp elastomeriku u sigill tal-aluminju b'buttuna li tinqala' faċilment li fih 1800 mg ta' daratumumab. Daqs tal-pakkett ta' kunjett 1.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda qiegħed biex jintuża darba biss u huwa lest biex jintuża.

DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda għandu jkun soluzzjoni minn trasparenti sa tkanġi u minn bla kulur sa safra. Tużax jekk ikun fih frak opak, ikollu telf ta' kulur jew ikun fih frak ieħor.

DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda huwa kompatibbli mal-materjal tas-siringa tal-polypropylene jew polyethylene; mas-settijiet tal-infużjoni għal taħt il-ġilda tal-polypropylene, polyethylene, jew polyvinyl chloride (PVC); u mal-labar tal-azzar li ma jissaddadx għat-trasferiment u għall-injezzjoni.

Kunjett mhux miftuħ

Nehhi l-kunjett ta' DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda minn ġol-frigġ (2 °C-8 °C) u ekwilibrah għal temperatura ambjentali (≤ 30 °C). Il-kunjett mhux imtaqqab jista' jinħażen f'temperatura ambjentali u dawl ambjentali għal massimu ta' 24 siegħa fil-kartuna oriġinali biex tilqa' mid-dawl. Żomm bogħod mix-xemx diretta. Thawdux.

Siringa ppreparata

Ipprepara s-siringa tad-doża f'kondizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u validati. Ladarba jiġi trasferit mill-kunjett għal ġos-siringa, aħżen DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda sa 24 siegħa fi frigġ segwiti b'mhux iktar minn 12-il siegħa fi 15 °C-25 °C u dawl ambjentali (ara sezzjoni 6.3). Jekk tkun maħżuna fil-frigġ, ħalli s-soluzzjoni tilhaq temperatura ambjentali qabel l-ġhoti.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1101/004

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Mejju 2016
Data tal-aħħar tiġdid: 6 ta' Jannar 2022

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI MILL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA
TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI MILL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bioloġika attiva

Biogen Inc.
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
North Carolina
27709
L-Istati Uniti

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Alle 1
Hillerod, 3400
Id-Danimarka

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Cork
L-Irlanda

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli mill-ħruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' DARZALEX (daratumumab) f'kull Stat Membru (SM) id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH, Marketing Authorization Holder) għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-materjal edukattiv, bil-għan li jżid l-għarfien dwar ir-Riskju Importanti Identifikat ta' "Interferenza għat-tip tad-demmm (antiġen minuri) (Test Pożittiv Indirett ta' Coombs)" u jipprovdi gwida dwar kif għandha tiġi ġestita.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull SM fejn DARZALEX (daratumumab) jitqiegħed fis-suq, Il-Professjonisti fil-Qasam tal-Kura tas-Saħħa u l-pazjenti li huma mistennija li jippreskrivu, jagħtu u jirċievu l-prodott għandu jkollhom aċċess għal/jew huma provduti b't'hawn taht.

Materjal Edukattiv għall-Professjonisti fil-Qasam tal-Kura tas-Saħħa u l-Banek tad-Demm, għandu jkun fihom l-elementi ewlenien li ġejjin:

- Il-gwida għal Professjonisti fil-Qasam tal-Kura tas-Saħħa u l-Banek tad-Demm, sabiex jingħata parir dwar ir-riskju ta' interferenza għat-tip tad-demmm u kif din tista' tiġi minimizzata.
- Il-Kard t'Allert tal-Pazjent.

Il-Gwida għal Professjonista fil-Qasam tal-Kura tas-Saħħa u l-Banek tad-Demm għandu jkollhom l-elementi ewlenien li ġejjin:

- Il-pazjenti kollha għandu jsirilhom test għat-tip ta' demmm u jiġu skrinjati qabel it-trattament b'daratumumab; inkella l-finotipar jista' jiġi kkonsidrat ukoll.
- Test pożittiv-indirett ta' Coombs b'daratumumab (li jinterferixxi ma' tqabbil inkroċjat ta' demmm) jista' jippersisti għal sa 6 xhur wara l-infużjoni tal-aħħar prodott, għalhekk il-Professjonisti fil-Qasam tal-Kura tas-Saħħa għandhom jirrakomandaw lill-pazjenti sabiex iġorru l-Kard t'Allert tal-Pazjent għal 6 xhur wara li jkun intemm it-trattament.
- Daratumumab imwahħal maċ-Ċelloli Ħomor tad-Demm jista' jimmaskja r-rilevament ta' antikorpi għal antiġeni minuri fis-serum tal-pazjent;
- Id-determinazzjoni tat-tip tad-demmm ABO u Rh tal-pazjent mhux ser jiġu affettwati;
- Il-metodi tal-mitigazzjoni tal-interferenza jinkludu t-trattament ta' ċelloli tad-demmm ħomor bhala reagent b'dithiothreitol (DTT) biex ixxejjel l-irbit ta' daratumumab jew metodi oħra validati lokalment. Peress li s-sistema tal-grupp tad-demmm Kell hija wkoll sensitiva għal trattament b'DTT, unitajiet negattivi għal Kell għandhom jiġu fornuti wara li alloantikorpi jkunu ġew esklużi jew identifikati permezz ta' ċelloli ħomor tad-demmm trattati b'DTT. Inkella, il-ġenotipar għandu jiġi kkonsidrat ukoll.
- F'każ ta' hteġa urġenti għal trasfużjoni, unitajiet ta' ċelloli ħomor tad-demmm kompatibbli ma' ABO/RhD bi tqabbil mhux inkroċjat (non-cross matched ABO/RhD compatible RBC) jistgħu jingħataw, b'mod konformi mal-prassi lokali tal-bank tad-demmm;
- Fil-każ ta' trasfużjoni ppjanata, il-professjonista fil-qasam tal-kura tas-saħħa għandu javża ċ-ċentri dwar l-interferenza ma' testijiet ta' antiglobulin indiretti.
- Referenza għall-hteġa li s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SKP) għandu jiġi kkonsultat.
- Referenza għall-hteġa li tingħata Kard t'Allert tal-Pazjent lill-pazjenti u sabiex dawn jingħataw parir biex jikkonsultaw il-Fuljett ta' Tagħrif (PL -*Package Leaflet*).

Il-Kard t'Allert tal-Pazjent, għandu jkun fiha l-elementi ewlenien li ġejjin:

- Messaġġ ta' twissija għal Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa li qed jitrattaw il-pazjent fi kwalunkwe hin, li jinkludi l-kondizzjonijiet ta' emerġenza, li l-pazjent qed juża DARZALEX

(daratumumab), u li dan it-trattament hu assoċjat ma' Riskju Importanti Identifikat ta' Interferenza għat-tip ta' demm (antiġen minuri) (Test Pożittiv Indirett ta' Coombs) li jista' jippersisti għal sa 6 xhur wara l-aħħar infużjoni tal-prodott, u referenza ċara li l-pazjent għandu jkompli jgħorr miegħu din il-kard għal sa 6 xhur wara tmiem it-trattament;

- Dettalji ta' kuntatt tat-tabib li qed jippreskrivi DARZALEX (daratumumab);
- Referenza għall-bżonn li jiġi kkonsultat il-Fuljett ta' Tagħrif.
- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex tiġi evalwata aktar l-effikaċja ta' daratumumab taħt il-ġilda flimkien ma' cyclophosphamide, bortezomib u dexamethasone għat-trattament ta' pazjenti adulti b'amilojdosi sistema b'katina ħafifa (AL) li tkun għadha kemm giet dijanjostikata, l-MAH għadnu jissottometti ir-riżultati finali ta' OS tal-istudju AMY3001.	Q3 2025

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA GHALL-PAKKETT TAL-BIDU LI FIH 11-IL PAKKETT (BIL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

DARZALEX 20 mg/mL konċentrat għal-soluzzjoni għall-infużjoni
daratumumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' 5 mL ta' konċentrat fih 100 mg ta' daratumumab (20 mg/mL).
Kull kunjett ta' 20 mL ta' konċentrat fih 400 mg ta' daratumumab (20 mg/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-methionine, polysorbate 20, sorbitol (E420), ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Pakkett tal-bidu: 11-il kunjett (6 kunjetti x 5 mL + 5 kunjetti x 20 mL)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu fil-vini wara d-dilwizzjoni.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Thawdux.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1101/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA (100 mg/400 mg) GHAL KUNJETT 1 BHALA PAKKETT
INTERMEDJU/KOMPONENT TAL-PAKKETT TAL-BIDU (MINGHAJR IL-KAXXA L-
BLU)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

DARZALEX 20 mg/mL konċentrat għal-soluzzjoni għall-infużjoni
daratumumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' 5 mL ta' konċentrat fih 100 mg ta' daratumumab (20 mg/mL).
Kull kunjett ta' 20 mL ta' konċentrat fih 400 mg ta' daratumumab (20 mg/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-methionine, polysorbate 20, sorbitol (E420), ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett 1, 100 mg/5 mL
Kunjett 1, 400 mg/20 mL
Komponent ta' pakkett tal-bidu, ma jistax jinbiegħ separat.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu fil-vini wara d-dilwizzjoni.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Thawdux.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friza.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU1/16/1101/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA (100 mg/400 mg) (BIL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

DARZALEX 20 mg/mL konċentrat għal-soluzzjoni għall-infużjoni
daratumumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' 5 mL ta' konċentrat fih 100 mg ta' daratumumab (20 mg/mL).
Kull kunjett ta' 20 mL ta' konċentrat fih 400 mg ta' daratumumab (20 mg/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-methionine, polysorbate 20, sorbitol (E420), ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett 1, 100 mg/5 mL

Kunjett 1, 400 mg/20 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu fil-vini wara d-dilwizzjoni.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Thawdux.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.

Tagħmlux fil-friza.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU1/16/1101/001
EU1/16/1101/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

DARZALEX 20 mg/mL koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
daratumumab
Użu għal ġol-vini wara d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

100 mg/5 mL
400 mg/20 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

DARZALEX 1800 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
daratumumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' 15-il mL fih 1800 mg ta' daratumumab (120 mg/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: hyaluronidase rikombinanti uman (rHuPH20), L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-methionine, polysorbate 20, sorbitol (E420), ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda biss

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Thawdux.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friza.

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1101/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

DARZALEX 1800 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
daratumumab
Użu għal taħt il-ġilda
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

15-il mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

DARZALEX 20 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

daratumumab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew l-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu DARZALEX u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata DARZALEX
3. Kif jinghata DARZALEX
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen DARZALEX
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu DARZALEX u għalxiex jintuża

X'inhu DARZALEX

DARZALEX huwa medicina tal-kanċer li fih is-sustanza attiva daratumumab. Huwa jappartjeni għal grupp ta' medicini li jissejġu "antikorpi monoklonali". Antikorpi monoklonali huma proteini li ġew disinnjati biex jagħrfu u jehlu ma' miri speċifiċi fil-ġisem. Daratumumab ġie disinnjat biex jehel ma' ċelluli tal-kanċer speċifiċi fil-ġisem tiegħek, sabiex is-sistema immunitarja tiegħek tkun tista' teqred iċ-ċelloli tal-kanċer

Għalxiex jintuża DARZALEX

DARZALEX jintuża f'adulti ta' 18-il sena jew aktar, li għandhom tip ta' kanċer msejjaħ "majeloma mutipla". Dan huwa kanċer tal-mudullun tal-ghadam.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata DARZALEX

Inti m'għandekx tinghata DARZALEX

- Jekk inti allergiku għal daratumumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati f'sezzjoni 6).

Tużax DARZALEX jekk dan t'hawn fuq japplika għalik. Jekk m'initx ċert kellem, lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tinghata DARZALEX.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tinghata DARZALEX.

Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni

DARZALEX jiġi mogħti bħala infużjoni (dripp) ġo vina. Qabel u wara kull infużjoni ta' DARZALEX, inti se tinghata medicini li jgħinu biex inaqsu ċ-ċans ta' reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni (ara "Medicini mogħtija waqt trattament b'DARZALEX" f'sezzjoni 3). Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jsehħu waqt l-infużjoni jew fit-3 ijiem ta' wara l-infużjoni.

F'xi każijiet inti jista' jkollok reazzjoni allergika severa li tista' tinkludi nefha fil-wiċċ, fix-xofftejn, fil-ħalq, fl-ilsien jew fil-gerżuma, diffikultà biex tibra' jew tieħu n-nifs jew raxx bil-ħakk (horriqija). Xi reazzjonijiet allergiċi serji u reazzjonijiet severi oħra marbuta mal-infużjoni wasslu għall-mewt.

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk ikollok kwalunkwe waħda mir-reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni jew sintomi relatati elenkati fil-bidu tas-sezzjoni 4.

Jekk ikollok reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni, inti tista' tkun tehtieg mediċini ohra, jew jista' jkun mehtieg li l-infużjoni tingħata aktar bil-mod jew titwaqqaf. Meta dawn ir-reazzjonijiet jgħaddu, jew imorru għall-aħjar, l-infużjoni tista' tinbeda mill-ġdid.

Dawn ir-reazzjonijiet x'aktarx jiġru l-aktar mal-ewwel infużjoni. Jekk inti kellek reazzjoni marbuta mal-infużjoni darba jkun inqas probabbli li terġa' tigrì. It-tabib tiegħek jista' jiddeciedi li ma jużax DARZALEX jekk inti jkollok reazzjoni qawwija għall-infużjoni.

Għadd imnaqqas taċ-ċelluli tad-demmm

DARZALEX jista' jnaqqas l-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demmm li jgħinu biex jiġġieldu infezzjonijiet, u ċelluli tad-demmm imsejha plejtlits li jgħinu d-demmm jagħqad. Għid lill-persuna li tipprovdi l-kura tas-saħħa tiegħek jekk inti tiżviluppa kwalunkwe sintomi ta' infezzjoni bħal deni jew kwalunkwe sintomi ta' tnaqqis fl-għadd tal-plejtlets bħal tbenġil jew ħruġ ta' demmm.

Trasfużjonijiet tad-demmm

Jekk tehtieg infużjoni tad-demmm, inti l-ewwel se jkollok taqgħmel test biex iqabbel it-tip ta' demmm tiegħek. DARZALEX jista' jaffettwa r-riżultati ta' dan it-test tad-demmm. Għid lill-persuna li qed taqgħmel it-test li inti qed tuża DARZALEX.

Epatite B

Għid lit-tabib tiegħek jekk qatt kellek jew bħalissa jista' jkollok infezzjoni bl-epatite B. Dan minhabba li DARZALEX jista' iġieghel il-virus tal-epatite B jsir attiv mill-ġdid. It-tabib tiegħek se jiċċekkjak għal sinjali ta' din l-infezzjoni qabel, waqt u għal xi żmien wara t-ttrattament b'DARZALEX. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok għeja li tmur għall-agħar jew ikollok sfura fil-ġilda jew fl-abjad tal-għajnejn.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix DARZALEX lil tfal jew adolexxenti taht l-età ta' 18-il sena. Dan minhabba li mhux magħruf kif il-mediċina se taffettwhom.

Mediċini ohra u DARZALEX

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qiegħed tiehu, hadt dan l-aħhar jew tista' tiehu xi mediċina ohra. Dan jinkludi mediċini li inti tista' tikseb mingħajr riċetta u mediċini tal-ħxejjex.

Tqala

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir qabel ma tingħata din il-mediċina.

Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tiġi ttrattata b'din il-mediċina, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih. Inti u t-tabib tiegħek se tiddeciedu jekk il-benefiċċu li tiehu l-mediċina huwiex akbar mir-riskju għat-tarbija tiegħek.

Kontraċezzjoni

Nisa li qed jingħataw DARZALEX għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-ttrattament u għal 3 xhur wara t-ttrattament.

Treddigh

Inti u t-tabib tiegħek se tiddeciedu jekk il-benefiċċju tat-treddigh huwiex akbar mir-riskju għat-tarbija tiegħek. Dan minhabba li din il-mediċina tista' tgħaddi fil-ħalib tal-omm u mhuwiex magħruf kif se taffettwa lit-tarbija.

Sewqan u thaddim ta' magni

Għandu mnejn thossok għajjen wara li tiehu DARZALEX li jista' jaffettwa l-hila tiegħek li ssuq jew tuża magni.

DARZALEX fih sorbitol

Sorbitol huwa sors ta' fructose. Jekk inti għandek intolleranza ereditarja għal fructose (hereditary fructose intolerance - HFI), disturb ġenetiku rari, inti m'għandekx tinghata din il-mediċina. Pazjenti b' HFI ma jistgħux ikissru l-fructose, li jista' jikkawża effetti sekondarji serji.

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek qabel ma tinghata din il-mediċina jekk inti għandek HFI.

3. Kif jinghata DARZALEX

Kemm għandu jinghata

It-tabib tiegħek se jaħdem id-doża u l-iskeda tad-doża tiegħek ta' DARZALEX. Id-doża ta' DARZALEX se tiddependi fuq il-piż tal-ġisem tiegħek.

Id-doża tal-bidu tas-soltu ta' DARZALEX hija 16-il mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem. DARZALEX jista' jinghata waħdu jew flimkien ma' mediċini oħra li jintużaw biex jitrattaw majeloma multipla. Meta jinghata waħdu, DARZALEX jinghata kif ġej:

- darba fil-ġimgħa għall-ewwel 8 ġimgħat
- imbagħad darba kull ġimagħtejn għal 16-il ġimgħa
- imbagħad wara dan, darba kull 4 ġimgħat sakemm il-kundizzjoni tiegħek ma tmurx għall-agħar.

Meta DARZALEX jinghata flimkien ma' mediċini oħra it-tabib tiegħek jista' jibdel iż-żmien bejn id-doži kif ukoll kemm-il trattament tirċievi.

Fl-ewwel ġimgħa t-tabib tiegħek jista' jagħtik id-doża ta' DARZALEX maqsuma fuq jumejn konsekuttivi.

Kif tinghata l-mediċina

DARZALEX se jinghatalek minn tabib jew infermier. Huwa jinghata bhala dripp fil-vina ("infużjoni ġol-vini") fuq perjodu ta' diversi sghat.

Mediċini mogħtija waqt trattament b'DARZALEX

Inti tista' tinghata mediċini biex inaqqsu ċ-ċans li inti jaqbdok Hruq ta' Sant'Antnin.

Qabel kull infużjoni ta' DARZALEX inti se tinghata mediċini li jgħinu biex jitnaqqas iċ-ċans ta' reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni. Dawn jistgħu jinkludu:

- mediċini għal reazzjoni allergika (antiistamini)
- mediċini għall-infjammazzjoni (kortikosteroidi)
- mediċini għad-deni (bħal paracetamol).

Wara kull infużjoni ta' DARZALEX inti se tinghata mediċini (bħal kortikosteroidi) biex inaqqsu ċ-ċans ta' reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni.

Persuni bi problemi bit-tehid tan-nifs

Jekk inti għandek problemi bit-tehid tan-nifs, bħal aźma jew Mard Kroniku ta' Ostruzzjoni fil-Pulmuni (COPD - Chronic Obstructive Pulmonary Disease), inti se tinghata mediċini biex tiġbidhom man-nifs li jgħinu għall-problemi tat-tehid tan-nifs tiegħek:

- mediċini li jgħinu l-passaġġi tal-arja jibqgħu miftuħin (mediċini li jwessgħu il-bronki)
- mediċini li jniżzlu n-nefha u jnaqqsu l-irritazzjoni fil-pulmuni tiegħek (kortikosteroidi).

Jekk inti tinghata DARZALEX aktar milli support

Din il-mediċina se tinghatalek mit-tabib jew mill-infermier tiegħek. F'każ improbabbli li inti tinghata wisq (doża eċċessiva) it-tabib tiegħek jiċċekkjak għal effetti sekondarji.

Jekk tinsa l-appuntament tiegħek biex tiegħu DARZALEX

Huwa importanti hafna li inti tmur għall-appuntamenti tiegħek kollha biex taċċerta ruħek li t-trattament tiegħek jaħdem. Jekk tiflew appuntamenti, aghmel iehor kemm jista' jkun malajr.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Reazzjonijiet marbuta mal-infuzjoni

Għid lit-tabib jew l-infermier tiegħek minnufih jekk ikollok xi wiehed mis-sinjali ta' reazzjonijiet marbuta mal-infuzjoni li ġejjin waqt jew fit-3 ijiem ta' wara l-infuzjoni. Inti jista' jkollok bżonn medicini oħra, jew l-infuzjoni jista' jkollha ssir aktar bil-mod jew titwaqqaf.

Dawn ir-reazzjonijiet jinkludu s-sintomi li ġejjin:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- tkexxix ta' bard
- uġiġħ fil-gerżuma, sogħla
- thossok imdadar (nawsja)
- rimettar
- imnieher jieklok, inixxi jew misdud
- thoss qtugħ ta' nifs jew problemi oħra bin-nifs.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- skumdità fis-sider
- sturdament jew mejt (pressjoni baxxa)
- ħakk
- tharhir.

Rari (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 1000):

- reazzjoni allergika severa li tista' tinkludi nefħa fil-wieċ, fix-xofftejn, fl-ilsien jew fil-gerżuma, diffikultà biex tibra' jew tieħu n-nifs jew raxx bil-ħakk (ħorriqija). Ara sezzjoni 2.
- uġiġħ fl-għajjn
- vista mċajpra.

Jekk ikollok xi waħda mir-reazzjonijiet t'hawn fuq marbuta mal-infuzjoni, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih.

Effetti sekondarji oħra

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- deni
- thossok għajjen/a ħafna
- dijarea
- stitikezza
- tnaqqis fl-aptit
- uġiġħ ta' ras
- ħsara fin-nervituri li jistgħu jikkawżaw tingiz, titrix jew uġiġħ
- pressjoni għolja
- spażmi fil-muskoli
- idejn, għekiesi jew saqajn minfuħa
- thossok dghajjef
- uġiġħ fid-dahar
- tkexxix ta' bard
- infezzjoni fil-pulmun (pulmonite)

- bronkite
- infezzjonijiet fil-passaġġi tan-nifs – bħall-immieher, is-sinusis jew il-gerżuma
- numru baxx ta' ċelluli tad-demmm ħomor li jgħorru l-ossigħnu fid-demmm (anemija)
- numru baxx ta' ċelluli tad-demmm bojod li jgħinu biex jiggieldu infezzjonijiet (newtropenija, limfopenija, lewkopenija)
- numru baxx ta' tipi ta' ċelluli tad-demmm imsejha plejtlits li jgħinu biex id-demmm jagħqad (tromboċitopenija)
- tħoss affarijiet mhux tas-soltu fil-ġilda (bħal tingiz jew bħal insetti zghar jigr fuq il-ġilda).

Komuni (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10):

- taħbit irregolari tal-qalb (fibrillazzjoni tal-atriju)
- jingemgha l-fluwidu fil-pulmun li jgegħlek taqta' nifsek
- influwenza
- infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- infezzjoni severa mal-ġisem kollu (sepsis)
- deidratazzjoni
- ħass ħazin
- livell għoli ta' zokkor fid-demmm
- livell baxx ta' kalċju fid-demmm
- livell baxx ta' antikorpi msejha 'immunoglobulini' fid-demmm li jgħinu jitqabdu mal-infezzjonijiet (ipogammaglobulinemija)
- frixa infjammata
- infezzjoni b'tip ta' virus tal-herpes (infezzjoni b'ċitomegalovirus)
- COVID-19.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- fwied infjammata (epatite).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen DARZALEX

DARZALEX se jinħażen fl-isptar jew klinika.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq it-tikketta tal-kunjett wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi friġġ (2 °C-8 °C). Tagħmlux fil-friża.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagħ jew mal-iskart domestiku. Il-professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa se jarmi kwalunkwe medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih DARZALEX

- Is-sustanza attiva hija daratumumab. Millilitru wieħed ta' konċentrat fih 20 mg daratumumab. Kull kunjett ta' konċentrat ta' 5 mL fih 100 mg ta' daratumumab. Kull kunjett ta' konċentrat ta' 20 mL fih 400 mg ta' daratumumab.
- Is-sustanzi l-oħra huma L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-methionine, polysorbate 20, sorbitol (E420), u ilma għall-injezzjonijiet (ara "DARZALEX fih sorbitol f' sezzjoni 2).

Kif jidher DARZALEX u l-kontenut tal-pakkett

DARZALEX huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni u huwa likwidu minn bal kulur sa isfar ċar.

DARZALEX huwa fornut bħala pakkett tal-kartun li jkun fih kunjett 1 tal-ħġieġ.

DARZALEX huwa fornut ukoll bħala pakkett tal-bidu li fih 11-il kunjett: (6 kunjetti x 5 mL + 5 kunjetti x 20 mL).

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Il-Belġju

Il-Manifattur

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

NL-2333 CB Leiden

L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV

Tél/Tel: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.

Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Tel.: +36 1 884 2858

janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S

Tlf: +45 4594 8282

jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD

Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH

Tel: +49 2137 955 955

jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.

Tel: +31 76 711 1111

janssen@jacnl.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

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom(Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'XX/SSSS.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Dan il-prodott mediċinali qiegħed biex jintuża darba biss.

Ipprepara s-soluzzjoni għall-infużjoni bl-użu tat-teknika aseptika kif ġej:

- Ikkalkula d-doża (mg) u l-volum totali (mL) meħtieġa tas-soluzzjoni ta' DARZALEX u n-numru ta' kunjetti ta' DARZALEX meħtieġa abbażi tal-piż tal-pazjent.
- Iċċekkja li s-soluzzjoni ta' DARZALEX tkun minn bla kulur sa safra. Tużah iex jekk ikun fiha fraq opak, telf ta' kulur jew fraq ieħor.
- Bl-użu tat-teknika aseptika, neħhi volum ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni mill-borża/kontenitur tal-infużjoni li huwa daqs il-volum meħtieġ tas-soluzzjoni ta' DARZALEX.
- Iġbed l-ammont meħtieġ ta' soluzzjoni ta' DARZALEX u ddilwixxi għall-volum li suppost billi żżidu fil-borża/kontenitur tal-infużjoni li fih sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni. Il-boroż/kontenituri tal-infużjoni għandhom ikunu magħmula mill-polyvinylchloride (PVC), polypropylene (PP), polyethylene (PE) jew minn taħlita ta' polyolefin (PP+PE). Iddilwixxi f'kundizzjonijiet aseptiċi xierqa. Armi kwalunkwe porzjon li jkun għad fadal fil-kunjett.
- Bil-mod aqleb il-borża/kontenitur tal-infużjoni ta' taħt fuq biex thallat is-soluzzjoni. Thawwadhiex.
- Qabel l-għoti ifli prodotti mediċinali parenterali għal fraq u telf ta' kulur. Is-soluzzjoni ddilwita tista' tiżviluppa fraq irqiq hafna tal-proteina minn trasparenti sa abjad, minhabba li daratumumab huwa proteina. Tużax jekk ikun osservat fih fraq li jidher opak, telf ta' kulur jew fraq ieħor.
- Minhabba li DARZALEX ma fihx preservattiv, is-soluzzjonijiet iddilwiti għandhom jingħataw fi żmien 15-il siegħa (li jinkludi l-hin tal-infużjoni) f'temperatura (15 °C-25 °C) u dawl ambjentali.
- Jekk ma jintużawx immedjatament, qabel l-għoti, is-soluzzjoni ddilwita tista' tinħażen sa 24 siegħa f'kundizzjonijiet ta' frigg (2 °C-8 °C) u protetta mid-dawl. Tpoġġih iex fil-friża.
- Agħti s-soluzzjoni ddilwita permezz ta' infużjoni bl-użu ta' sett tal-infużjoni mghammar b'regulator tal-fluss u b'filter fil-pajp, sterili, mhux piroġeniku, li jintrabat f'it mal-proteini magħmul minn polyethersulfone (PES) (daqqs tal-por 0.22 jew 0.2 mikrometru). Għandhom jintużaw settijiet tal-għoti tal-polyurethane (PU), polybutadiene (PBD), PVC, PP jew PE.
- Tagħtix infużjoni ta' DARZALEX ma' sustanzi oħra fl-istess waqt mill-istess pajp ġol-vina.
- Taħzinx kwalunkwe porzjon tas-soluzzjoni għall-infużjoni mhux użat biex jerġa' jintuża. Kull fadal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Traccabilità

Sabiex titjeb it-traċcabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott li jingħata għandhom jtnizzlu b'mod ċar.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

DARZALEX 1800 mg soluzzjoni għall-injezzjoni daratumumab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew l-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu DARZALEX u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata DARZALEX
3. Kif jingħata DARZALEX
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen DARZALEX
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu DARZALEX u għalxiex jintuża

X'inhu DARZALEX

DARZALEX huwa medicina li fih is-sustanza attiva daratumumab. Huwa jappartjeni għal grupp ta' medicini li jissejju "antikorpi monoklonali". Antikorpi monoklonali huma proteini li ġew disinnjati biex jagħrfu u jehlu ma' miri speċifiċi fil-ġisem. Daratumumab ġie disinnjat biex jeħel ma' ċelluli speċifiċi mhux normali tad-demem fil-ġisem tiegħek, sabiex is-sistema immunitarja tiegħek tkun tista' teqred dawn iċ-ċelloli.

Għalxiex jintuża DARZALEX

DARZALEX jintuża f'adulti ta' 18-il sena jew aktar, li għandhom tip ta' kanċer msejjaħ "majeloma mutipla". Dan huwa kanċer tal-mudullun tal-għadam.

DARZALEX jintuża wkoll f'adulti li għandhom 18-il sena u aktar, li għandhom tip ta' disturb tad-demem imsejjaħ "amilojdosi AL." F'amilojdosi AL, ċelluli mhux normali tad-demem jagħmlu ammont eċċessiv ta' proteini mhux normali li jiġu depożitati f'diversi organi, bil-konsegwenza li dawn l-organi ma jaħdmux sew.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata DARZALEX

Inti m'għandekx tinghata DARZALEX

- Jekk inti allergiku għal daratumumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati f'sezzjoni 6).

Tużax DARZALEX jekk dan t'hawn fuq japplika għalik. Jekk m'initx ċert kellem, lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tinghata DARZALEX.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tinghata DARZALEX.

Reazzjonijiet marbuta mal-injezzjoni

DARZALEX jiġi mogħti bħala injezzjoni taħt il-ġilda bl-użu ta' labra zghira biex tinjetta l-medicina taħt il-ġilda tiegħek. Qabel u wara kull injezzjoni ta' DARZALEX, inti se tinghata medicini li jgħinu biex inaqqsu ċ-ċans ta' reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni (ara "Medicini mogħtija waqt trattament b'DARZALEX" f'sezzjoni 3).

Dawn ir-reazzjonijiet x'aktarx li jiġru l-aktar bl-ewwel injezzjoni u l-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet isehhu fil-jum tal-injezzjoni. Jekk inti kellek reazzjoni marbuta mal-infużjoni darba huwa anqas probabbli li terġa' tiġri. Madankollu, reazzjonijiet li jdumu ma jfiġġu jistgħu jiġru sa 3-4 ijiem wara l-injezzjoni. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li ma jużax DARZALEX jekk inti jkollok reazzjoni qawwija wara l-injezzjoni.

F'xi każijiet inti jista' jkollok reazzjoni allergika severa li tista' tinkludi nefha fil-wiċċ, fix-xofftejn, fil-ħalq, fl-ilsien jew fil-gerżuma, diffikultà biex tibla' jew tieħu n-nifs jew raxx bil-ħakk (ħorriqija). Ara sezzjoni 4.

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk ikollok kwalunkwe waħda mir-reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni jew sintomi relatati elenkati fil-bidu tas-sezzjoni 4. Jekk ikollok reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni, inti tista' tkun teħtieġ mediċini oħra biex titratta s-sintomi tiegħek, jew l-injezzjonijiet jista' jkollhom jitwaqqfu. Meta dawn ir-reazzjonijiet jagħaddu, jew imorru għall-aħjar, l-injezzjoni tista' terġa' tinbeda mill-ġdid.

Għadd imnaqqas taċ-ċelluli tad-demmm

DARZALEX jista' jnaqqas l-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demmm li jgħinu biex jiġġieldu infezzjonijiet, u ċelluli tad-demmm imsejha plejtlits li jgħinu d-demmm jagħqad. Għid lill-persuna li tippovdi l-kura tas-saħħa tiegħek jekk inti tiżviluppa kwalunkwe sintomi ta' infezzjoni bħal deni jew xi sintomi ta' għadd imnaqqas ta' plejtlits bħal tbenġil jew ta' ħruġ ta' demmm.

Trasfużjonijiet tad-demmm

Jekk teħtieġ infużjoni tad-demmm, inti l-ewwel se jkollok taqgħmel test biex iqabbel it-tip ta' demmm tiegħek. DARZALEX jista' jaffettwa r-riżultati ta' dan it-test tad-demmm. Għid lill-persuna li qed tagħmel it-test li inti qed tuża DARZALEX.

Epatite B

Għid lit-tabib tiegħek jekk qatt kellek jew bħalissa jista' jkollok infezzjoni bl-epatite B. Dan minhabba li DARZALEX jista' iġieghel il-virus tal-epatite B jsir attiv mill-ġdid. It-tabib tiegħek se jiċċekkjak għal sinjali ta' din l-infezzjoni qabel, waqt u għal xi żmien wara t-trattament b'DARZALEX. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok għeja li tmur għall-aħjar jew ikollok sfura fil-ġilda jew fl-abjad tal-għajnejn.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix DARZALEX lil tfal jew adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena. Dan minhabba li mhux magħruf kif il-mediċina se taffettwhom.

Mediċini oħra u DARZALEX

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra. Dan jinkludi mediċini li inti tista' tikseb mingħajr riċetta u mediċini tal-ħxejjex.

Tqala

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir qabel ma tingħata din il-mediċina.

Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tiġi ttrattata b'din il-mediċina, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih. Inti u t-tabib tiegħek se tiddeċiedu jekk il-benefiċċu li tieħu l-mediċina huwiex akbar mir-riskju għat-tarbija tiegħek.

Kontraċezzjoni

Nisa li qed jingħataw DARZALEX għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament u għal 3 xhur wara t-trattament.

Treddiġh

Inti u t-tabib tiegħek se tiddeċiedu jekk il-benefiċċju tat-treddiġh huwiex akbar mir-riskju għat-tarbija tiegħek. Dan minhabba li din il-mediċina tista' tgħaddi fil-ħalib tal-omm u mhuwiex magħruf kif se taffettwa lit-tarbija.

Sewqan u thaddim ta' magni

Għandu mnejn thossok għajjen wara li tieħu DARZALEX li jista' jaffettwa l-hila tiegħek li ssuq jew tuża magni.

DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 15-il mL, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda fih sorbitol

Sorbitol huwa sors ta' fructose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti għandek intolleranza għal xi tip ta' zokkor jew jekk ġejt iddijanostikat b'intolleranza ereditarja tal-fructose (HFI - hereditary fructose intolerance), disturb ġenetiku rari fejn persuna ma tistax tkisser il-fructose, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma inti tieħu din il-mediċina.

3. Kif jingħata DARZALEX

Kemm għandu jingħata

Id-doża ta' DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda hija 1800 mg.

DARZALEX jista' jingħata waħdu jew flimkien ma' mediċini oħra li jintużaw biex jittrattaw majeloma multipla, jew ma' mediċini oħra li jintużaw biex jittrattaw amilojdosi AL. DARZALEX is-soltu jingħata kif ġej:

- darba fil-ġimgħa għall-ewwel 8 ġimgħat
- imbagħad darba kull ġimagħtejn għal 16-il ġimgħa
- imbagħad wara dan, darba kull 4 ġimgħat sakemm il-kundizzjoni tiegħek ma tmurx għall-agħar.

Meta DARZALEX jingħata flimkien ma' mediċini oħra it-tabib tiegħek jista' jibdel iż-żmien bejn id-doži kif ukoll kemm-il trattament tirċievi.

Kif tingħata l-mediċina

DARZALEX se jingħatalek minn tabib jew infermier bħala injezzjoni taħt il-ġilda as an injection fuq madwar 3 sa 5 minuti. Huwa jingħata fiż-żona tal-istonku (addome), mhux f'postijiet oħra tal-ġisem, u mhux f'żoni fejn il-ġilda hija hamra, imbenġla, sensitiva jew fejn hemm marki ta' feriti li fiequ.

Jekk thoss uġiġh waqt l-injezzjoni, it-tabib jew l-infermier jista' jwaqqaf l-injezzjoni u jagħtik il-kumpliment tal-injezzjoni f'żona oħra fl-addome.

Mediċini mogħtija waqt trattament b'DARZALEX

Inti tista' tingħata mediċini biex inaqqsu ċ-ċans li inti jaqbdek Ħruq ta' Sant' Antnin.

Qabel kull injezzjoni ta' DARZALEX inti se tingħata mediċini li jgħinu biex jitnaqqas iċ-ċans ta' reazzjonijiet marbuta mal-infuzjoni. Dawn jistgħu jinkludu:

- mediċini għal reazzjoni allergika (antiistamini)
- mediċini għall-infjammazzjoni (kortikosteroidi)
- mediċini għad-deni (bħal paracetamol).

Wara kull injezzjoni ta' DARZALEX inti se tingħata mediċini (bħal kortikosteroidi) biex inaqqsu ċ-ċans ta' reazzjonijiet marbuta mal-infuzjoni.

Persuni bi problemi bit-teħid tan-nifs

Jekk inti għandek problemi bit-teħid tan-nifs, bħal ażma jew Mard Kroniku ta' Ostruzzjoni fil-Pulmuni (COPD - Chronic Obstructive Pulmonary Disease), inti se tingħata mediċini biex tiġbidhom man-nifs li jgħinu għall-problemi tat-teħid tan-nifs tiegħek:

- mediċini li jgħinu l-passaġġi tal-arja jibqgħu miftuħin (mediċini li jwessgħu il-bronki)
- mediċini li jniżzlu n-nefha u jnaqqsu l-irritazzjoni fil-pulmuni tiegħek (kortikosteroidi).

Jekk inti tinghata DARZALEX aktar milli suppost

Din il-medicina se tinghatalek mit-tabib jew mill-infermier tieghek. F'kaz improbabbli li inti tinghata wisq (doża eċċessiva) it-tabib tieghek jiċċekkjak għal effetti sekondarji.

Jekk tinsa l-appuntament tieghek biex tiehu DARZALEX

Huwa importanti hafna li inti tmur għall-appuntamenti tieghek kollha biex taċċerta ruhek li t-trattament tieghek jahdem. Jekk tiflew appuntamenti, aghmel iehor kemm jista' jkun malajr. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina staqsi lit-tabib jew lill-infermier tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Reazzjonijiet marbuta mal-infuzjoni

Għid lit-tabib jew l-infermier tieghek minnufih jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi li ġejjin fi żmien 3-4 ijiem wara l-injezzjoni. Inti jista' jkollok bżonn medicini oħra, jew l-injezzjoni jista' jkollha titwaqqaf b'mod temporanju jew permanenti.

Dawn ir-reazzjonijiet jinkludu s-sintomi li ġejjin:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- tkexkix ta' bard
- uġigh fil-gerżuma, sogħla
- tħossok imdadar (nawsja)
- rimettar
- imnieher jieklok, inixxi jew misdud
- tħoss qtugħ ta' nifs jew problemi oħra bin-nifs.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- skumdità fis-sider
- sturdament jew mejt (pressjoni baxxa)
- ħakk
- tħarhir.

Rari (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 1000):

- reazzjoni allergika severa li tista' tinkludi nefha fil-wiċċ, fix-xofftejn, fl-ilsien jew fil-gerżuma, diffikultà biex tibla' jew tiehu n-nifs jew raxx bil-ħakk (ħorriqija). Ara sezzjoni 2.
- uġigh fl-ġhajn
- vista mċajpra.

Jekk ikollok xi waħda mir-reazzjonijiet t'hawn fuq marbuta mal-infuzjoni, għid lit-tabib jew lill-infermier tieghek minnufih.

Reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni

Reazzjonijiet fil-ġilda fil-post jew qrib il-post tal-injezzjoni (lokali), inkluż reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni, jistgħu jseħhu b'DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taht il-ġilda. Dawn ir-reazzjonijiet huma komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10). Sintomi fil-post tal-injezzjoni jistgħu jinkludu ħmura fil-ġilda, ħakk, nefha, uġigh, tbenġil, raxx u ħruġ ta' demm.

Effetti sekondarji oħra

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- deni

- thossok għajjen/a hafna
- dijarea
- stitikezza
- tnaqqis fl-aptit
- diffiklutà biex torqod
- uġiġh ta' ras
- ħsara fin-nervituri li jistgħu jikkawżaw tingiż, titrix jew uġiġh raxx
- spażmi fil-muskoli
- uġiġh fil-ġogi
- idejn, għekiesi jew saqajn minfuha
- thossok dgħajjef
- uġiġh fid-dahar
- infezzjoni fil-pulmun (pulmonite)
- bronkite
- infezzjonijiet fil-passaġġi tan-nifs – bħall-immieħer, is-sinosis jew il-gerżuma
- numru baxx ta' ċelluli tad-demmm ħomor li jgħorru l-ossigħnu fid-demmm (anemija)
- numru baxx ta' ċelluli tad-demmm bojod li jgħinu biex jiggħieldu infezzjonijiet (newtropenija, limfopenija, lewkopenija)
- numru baxx ta' tipi ta' ċelluli tad-demmm imsejħa plejtlits li jgħinu biex id-demmm jagħqad (tromboċitopenija).

Komuni (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10):

- taħbit irregolari tal-qalb (fibrillazzjoni tal-atrju)
- jingemħa l-fluwidu fil-pulmun li jgħegħlek taqta' nifsek
- infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- infezzjoni severa mal-ġisem kollu (sepsis)
- deidratazzjoni
- livell għoli ta' zokkor fid-demmm
- livell baxx ta' kalċju fid-demmm
- livell baxx ta' antikorpi msejħa 'immunoglobulini' fid-demmm li jgħinu jitqabdu mal-infezzjonijiet (ipogammaglobulinemija)
- thossok stordut
- ħass ħażin
- uġiġh fil-muskolu tas-sider
- influwenza
- tkexkix ta' bard
- ħakk
- thoss affarijiet mhux tas-soltu fil-ġilda (bħal tingiż jew bħal insetti zħar jigħru fuq il-ġilda)
- frixa infjammata
- pressjoni għolja
- COVID-19.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- fwied infjammata (epatite)
- infezzjoni b'tip ta' virus tal-herpes (infezzjoni b'ċitomegalovirus).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mħuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen DARZALEX

DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda se jinħażen fl-isptar jew klinika.

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq it-tikketta tal-kunjett wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigg (2 °C-8 °C). Tagħmlux fil-friza.

Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Il-professionist fil-qasam tal-kura tas-saħħa se jarmi kwalunkwe mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih DARZALEX

- Is-sustanza attiva hija daratumumab. Millilitru wiehed ta' soluzzjoni fih 120 mg daratumumab. Kunjett wiehed ta' 15-il mL soluzzjoni għall-injezzjoni fih 1800 mg ta' daratumumab. Kull kunjett ta' konċentrat ta' 20 mL fih 400 mg ta' daratumumab.
- Is-sustanzi l-oħra huma hyaluronidase rikombinanti uman (rHuPH20), L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-methionine, polysorbate 20, sorbitol (E420), u ilma għall-injezzjonijiet (ara "DARZALEX fih sodium u sorbitol" f' sezzjoni 2).

Kif jidher DARZALEX u l-kontenut tal-pakkett

DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda huwa likwidu minn bla kulur sa isfar ċar.

DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda huwa fornut ukoll bħala pakkett tal-kartun li fih kunjett tal-ħġieg b' doża waħda.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Il-Belġju

Il-Manifattur

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

NL-2333 CB Leiden

L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV

Tél/Tel: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

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

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'XX/SSSS.**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda għandha tingħata minn professjonist fil-qasam mediku.

Biex jiġu evitati żbalji ta' medikazzjoni, huwa importanti li tiċċekkja it-tikketti tal-kunjett biex taċċerta ruhek li l-formulazzjoni adattata (minn ġol-vini jew taħt il-ġilda) d-doża li qed tingħata lill-pazjent hija kif hemm ordnat fuq ir-ricetta. DARZALEX soluzzjoni għall-injezzjoni għandu jingħata biss permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda, bl-użu tad-doża speċifikata. Il-formulazzjoni ta' DARZALEX għal taħt il-ġilda mhijiex qegħda għal għoti minn ġol-vini.

DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda qiegħed biex jintuża darba biss u huwa lest biex jintuża.

- DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda huwa kompatibbli mal-materjal ta' siringa tal-polypropylene jew polyethylene; settijiet tal-infuzjoni għal taħt il-ġilda tal-polypropylene, polyethylene, jew polyvinyl chloride (PVC); u labar tal-azzar li ma jissaddax biex titrasferixxi u tinjetta.
- DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda għandha tkun soluzzjoni minn trasparenti sa tkanġi u minn bla kulur sa safra. Tużahix jekk ikun fiha frak opak, telf ta' kulur jew xi frak ieħor.
- Neħhi l-kunjett ta' DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda mill-frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$) u ekwilibrat għat-temperatura ambjentali ($15^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$). Il-kunjett mhux imtaqqab jista' jinħażen f' temperatura ambjentali u dawl ambjentali għal massimu ta' 24 siegħa fil-kartuna originali biex tilqa' mid-dawl. Żomm fejn ma jintlaħaqx mix-xemx diretta. Thawdux.
- Ipprepara s-siringa tad-doża f'kundizzjonijiet aseptiċi u validati.
- Biex tevita li tistadd il-labra, waħhal il-labra tal-injezzjoni ipodermika jew is-sett tal-infuzjoni għal taħt il-ġilda mas-siringa immedjatament qabel l-injezzjoni.

Hażna tas-siringa ppreparata

- Jekk is-siringa li fiha DARZALEX ma tintużax immedjatament, aħżen is-soluzzjoni ta' DARZALEX sa 24 siegħa fi frigġ segwiti b' mhux iktar minn 12-il siegħa fi $15^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$ u dawl ambjentali. Jekk tkun maħżuna fil-frigġ, halli s-soluzzjoni tilhaq temperatura ambjentali qabel l-għoti.

Għoti

- Injetta 15-il mL DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-ġilda fit-tessut ta' taħt il-ġilda tal-addome madwar 7.5 cm lejn il-lemin jew ix-xellug taż-żokra fuq madwar 3-5 minuti.

Tinjettax DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-gilda f' postijiet oħra tal-gisem minhabba li ma hija disponibbli l-ebda dejta.

- Il-postijiet tal-injezzjoni għandhom jinbidlu f' rotazzjoni għal injezzjonijiet suċċessivi.
- DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-gilda m'għandu qatt jiġi injettat f' żoni fejn il-gilda tkun ħamra, imbengla, sensittiva, iebes jew żoni fejn ikun hemm merk ta' ferita mfejqa.
- Waqqaf għal ftit jew naqqas ir-rata ta' għoti jekk il-pazjent iħoss uġiġħ. F'każ li l-uġiġħ ma jtaffix billi tagħti l-injezzjoni aktar bil-mod, jista' jintgħażel it-tieni post tal-injezzjoni fuq in-naħa opposta tal-addome biex tagħti l-bqija tad-doża.
- Matul it-trattament b'DARZALEX soluzzjoni għal injezzjoni taħt il-gilda, tagħtix prodotti mediċinali oħra għal użu taħt il-gilda fl-istess post ta' DARZALEX.
- Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Traċċabilità

Sabiex titjeb it-traċċabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott li jingħata għandhom jitniżżlu b'mod ċar.