

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DARZALEX 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon de 5 ml conține daratumumab 100 mg (20 mg daratumumab per ml).

Un flacon de 20 ml conține daratumumab 400 mg (20 mg daratumumab per ml).

Daratumumab este un anticorp uman monoclonal anti-CD 38 IgG1κ, produs pe o linie de celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc [CHO]) folosind tehnologia ADN-ului recombinant.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Un flacon de DARZALEX de 5 ml și de 20 ml conține sodiu 0,4 mmol și respectiv 1,6 mmol (9,3 mg și 37,3 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluția este incoloră până la galben.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

DARZALEX este indicat:

- în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă sau cu bortezomib, melfalan și prednison pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.
- în asociere cu bortezomib, talidomidă și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.
- în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă sau cu bortezomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin un tratament anterior.
- în monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant și refractar, care au fost tratați anterior cu un inhibitor de proteazom și un agent imunomodulator și care au înregistrat progresia bolii sub ultimul tratament.

4.2 Doze și mod de administrare

DARZALEX trebuie administrat de un profesionist în domeniul sănătății, într-un mediu unde posibilitatea resuscitării este disponibilă.

Pentru a reduce riscul de reacții legate de perfuzie (RLP), cu daratumumab trebuie administrate medicamente pre- și post-perfuzie. Vezi mai jos „Medicamente recomandate administrate concomitent“, „Managementul reacțiilor legate de perfuzie“ și pct. 4.4.

Doze

Schema de administrare în asociere cu lenalidomida (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni) și în monoterapie

Doza recomandată de DARZALEX este de 16 mg/kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, în conformitate cu următoarea schemă de administrare din Tabelul 1.

Tabelul 1: Schemă de administrare a DARZALEX în asociere cu lenalidomidă (regim de administrare cu ciclu de 4 săptămâni) și monoterapie

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1-8	săptămânal (8 doze în total)
Săptămânile 9-24 ^a	la interval de două săptămâni (8 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii ^b	la interval de patru săptămâni

^a Prima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 9

^b Prima doză din schema de administrare la interval de 4 săptămâni se administrează în săptămâna 25

Pentru doza și schema de administrare a medicamentelor administrate în asociere cu DARZALEX, vezi pct. 5.1 și Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

Schema de administrare în asociere cu bortezomib, melfalan și prednison (regim de tratament cu cicluri a câte 6 săptămâni)

Doza recomandată de DARZALEX este de 16 mg/kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, în conformitate cu următoarea schemă de administrare din Tabelul 2.

Tabelul 2: Schemă de administrare a DARZALEX în asociere cu bortezomib, melfalan și prednison (VMP); regim de administrare cu ciclu de 6 săptămâni)

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1-6	săptămânal (6 doze în total)
Săptămânile 7-54 ^a	la interval de trei săptămâni (16 doze în total)
Din săptămâna 55 până la progresia bolii ^b	la interval de patru săptămâni

^a Prima doză din schema de administrare la interval de 3 săptămâni se administrează în săptămâna 7

^b Prima doză din schema de administrare la interval de 4 săptămâni se administrează în săptămâna 55

Bortezomib se administrează de două ori pe săptămână în săptămânile 1, 2, 4 și 5 pentru primul ciclu de 6 săptămâni, după care se administrează **o dată** pe săptămână în săptămânile 1, 2, 4 și 5 în următoarele opt cicluri de 6 săptămâni. Pentru informații despre doza de VMP și schema de administrare atunci când se asociază cu DARZALEX, vezi pct. 5.1.

Schema de administrare în asociere cu bortezomib, talidomidă și dexametazonă (regimuri de tratament cu cicluri de 4 săptămâni) pentru tratamentul pacienților nou diagnosticați și care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)

Doza recomandată este DARZALEX 16 mg/kg greutate corporală administrată ca perfuzie intravenoasă, conform următoarei scheme de administrare din Tabelul 3.

Tabelul 3: Schemă de administrare a DARZALEX în asociere cu bortezomib, talidomidă și dexametazonă (VTd); regim de administrare cu ciclu de 4 săptămâni)

Etapă de tratament	Săptămâni	Schemă
Inducție	Săptămânile 1-8	săptămânal (8 doze în total)
	Săptămânile 9-16 ^a	la interval de două săptămâni (4 doze în total)
Oprire pentru chimioterapie în doză mare și TACS		
Consolidare	Săptămânile 1-8 ^b	la interval de două săptămâni

^a Prima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 9

^b Prima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 1, odată cu reluarea tratamentului în urma TACS

Pentru doză și schema de tratament pentru medicamentele administrate în asociere cu DARZALEX, vezi pct. 5.1 și Rezumatul caracteristicilor produsului aferent.

Schema de administrare în asociere cu bortezomib (Regimul de tratament cu ciclu de 3 săptămâni)
Doza recomandată de DARZALEX este de 16 mg/kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, în conformitate cu următoarea schemă de administrare din Tabelul 4.

Tabelul 4: Schema de administrare a DARZALEX în asociere cu bortezomib (regim de administrare cu ciclu de 3 săptămâni):

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1-9	săptămânal (9 doze în total)
Săptămânile 10-24 ^a	la interval de trei săptămâni (5 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii ^b	la interval de patru săptămâni

^a Prima doză din schema de administrare la interval de 3 săptămâni se administrează în săptămâna 10

^b Prima doză din schema de administrare la interval de 4 săptămâni se administrează în săptămâna 25

Pentru doza și schema de administrare a medicamentelor utilizate în asociere cu DARZALEX, vezi pct. 5.1 și Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

Rate de perfuzare

După diluare, perfuzia cu DARZALEX trebuie administrată intravenos la rata de perfuzare inițială prezentată în Tabelul 5 de mai jos. Creșterea incrementală a ratei de perfuzare poate fi luată în considerare numai în absența oricăror reacții legate de perfuzie.

Pentru a facilita administrarea, prima doză de 16 mg/kg prescrisă în săptămâna 1 poate fi divizată în două zile consecutive, de exemplu câte 8 mg/kg în ziua 1 și respectiv, în ziua a 2-a, vezi Tabelul 5 de mai jos.

Tabelul 5: Rate de perfuzare pentru administrarea DARZALEX (16 mg/kg)

	Volum după diluare	Rata inițială (prima oră)	Creștere a ratei de perfuzie ^a	Rata maximă
Perfuzia administrată în Săptămâna 1				
<i>Opțiunea 1 (perfuzie în doză unică)</i>				
Săptămâna 1 ziua 1 (16 mg/kg)	1000 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
<i>Opțiunea 2 (perfuzie în doză divizată)</i>				
Săptămâna 1 ziua 1 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
Săptămâna 1 ziua 2 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
Perfuzia din săptămâna 2 (16 mg/kg)^b	500 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
Perfuzii ulterioare (începând cu săptămâna 3, 16 mg/kg)^c	500 ml	100 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră

^a Creșterea incrementală a ratei de perfuzare poate fi luată în considerare numai în absența oricăror reacții legate de perfuzie.

^b Se va utiliza un volum după diluare de 500 ml pentru doza de 16 mg/kg numai în lipsa oricăror RLP în săptămâna anterioară. Altfel, se va utiliza un volum după diluare de 1000 ml.

^c Se va utiliza o rată inițială modificată (100 ml/oră) pentru perfuziile ulterioare (de exemplu, începând cu săptămâna 3) numai în lipsa oricăror RLP în timpul perfuziei anterioare. Altfel, se vor urma în continuare instrucțiunile din tabel pentru rata de perfuzare din săptămâna 2.

Abordarea terapeutică a reacțiilor legate de perfuzie

Înainte de tratamentul cu DARZALEX se vor administra medicamente pre-perfuzie pentru a reduce riscul de RLP.

În cazul în care apar RLP de orice grad/severitate, perfuzia cu DARZALEX se va întrerupe imediat și se vor trata simptomele.

Managementul RLP poate necesita reducerea suplimentară a ratei de perfuzare sau întreruperea tratamentului cu DARZALEX, după cum este prezentat mai jos (vezi pct. 4.4).

- Grad 1-2 (ușoare până la moderate): După ce simptomele reacției dispar, perfuzia trebuie reluată la maximum jumătate din rata la care a apărut RLP. În cazul în care pacientul nu prezintă alte simptome de RLP, creșterea ratei de perfuzare se poate relua treptat la intervalele adecvate din punct de vedere clinic, până la rata maximă de 200 ml/oră (Tabelul 5).
- Gradul 3 (severe): După ce simptomele reacției dispar, se poate avea în vedere reluarea perfuziei la maximum jumătate din rata la care a avut loc reacția. Dacă pacientul nu prezintă simptome suplimentare, creșterea ratei de perfuzare se poate relua treptat la intervalele adecvate (Tabelul 5). Procedura de mai sus se va repeta în cazul reapariției simptomelor de Grad 3. Administrarea DARZALEX se va întrerupe permanent la a treia apariție a unei reacții legate de perfuzie de Grad 3 sau mai mare.
- Gradul 4 (cu potențial letal): Tratamentul cu DARZALEX se va întrerupe definitiv.

Omiterea unei doze

Dacă se omite o doză planificată de DARZALEX, doza trebuie administrată cât mai curând posibil, iar schema de administrare trebuie modificată în consecință, menținându-se intervalul de tratament.

Modificarea dozelor

Nu se recomandă niciun fel de reducere a dozelor de DARZALEX. Poate fi necesară în schimb temporizarea administrării dozei, pentru a permite restabilirea numărului de celule sanguine în caz de toxicitate hematologică (vezi pct. 4.4). Pentru informații despre medicamentele administrate în asociere cu DARZALEX, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător

Medicamente recomandate administrate concomitent

Medicamente administrate înaintea perfuziei

Pentru a reduce riscul de RLP la toți pacienții trebuie administrate medicamente pre-perfuzie cu 1-3 ore înainte de fiecare perfuzie de DARZALEX după cum urmează:

- Corticosteroid (cu acțiune prelungită sau intermediară)
 - Monoterapie:
Metilprednisolon 100 mg sau doza echivalentă, administrat intravenos. După a doua perfuzie, doza de corticosteroid poate fi redusă (metilprednisolon 60 mg administrat oral sau intravenos).
 - Tratament asociat:
Dexametazonă 20 mg (sau echivalent), administrată înainte de fiecare perfuzie cu DARZALEX. Când dexametazona este corticosteroidul specific tratamentului de fond, doza de tratament cu dexametazonă va avea rol de medicament pre-perfuzie în zilele în care se administrează perfuzia cu DARZALEX (vezi pct. 5.1).
Dexametazona se administrează intravenos înainte de prima perfuzie cu DARZALEX, iar administrarea orală poate fi avută în vedere înainte de perfuziile ulterioare. În zilele de perfuzie cu DARZALEX când pacienții iau dexametazonă ca medicament pre-perfuzie, nu trebuie administrați alți corticosteroizi specifici tratamentului de fond (de exemplu, prednison).
- Antipiretice (paracetamol administrat oral între 650 și 1000 mg).
- Antihistaminice (difenhidramină între 25 și 50 mg sau echivalent, cu administrare orală sau intravenoasă).

Medicamente administrate după perfuzie

Medicamentele administrate după perfuzie au rolul de a reduce riscul de RLP și se administrează astfel:

Monoterapie:

În prima și a doua zi după toate perfuziile trebuie să se administreze pacienților corticosteroizi pe cale orală (20 mg metilprednisolon sau doza echivalentă a unui corticosteroid cu acțiune intermediară sau prelungită, în conformitate cu standardele locale).

Tratament asociat:

Se poate administra pe cale orală o doză mică de metilprednisolon (≤ 20 mg) sau echivalent, în prima zi după perfuzia cu DARZALEX. Totuși, dacă în prima zi după perfuzia cu DARZALEX se administrează un corticosteroid specific tratamentului de fond (de exemplu, dexametazonă, prednison), există posibilitatea ca alte medicamente administrate după perfuzie să nu mai fie necesare (vezi pct. 5.1).

În plus, la pacienții cu antecedente de boală pulmonară obstructivă cronică, trebuie luată în considerare utilizarea unor medicamente post-perfuzie, inclusiv bronhodilatatoare cu durată scurtă și lungă de acțiune, precum și corticosteroizi inhalatori. După primele patru perfuzii, în cazul în care pacientul nu prezintă RLP majore, aceste medicamente inhalatorii post-perfuzie se pot întrerupe, la latitudinea medicului.

Profilaxia reactivării virusului herpes zoster

Trebuie luată în considerare profilaxia anti-virală pentru prevenirea reactivării virusului herpes zoster.

Categorii speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii specifice cu daratumumab la pacienți cu insuficiență renală. Pe baza analizelor farmacocinetice (FC) populaționale nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii specifice cu daratumumab la pacienți cu insuficiență hepatică. Pe baza analizelor FC populaționale, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct 5.2).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct.5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea DARZALEX la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi pct.5.1).

Mod de administrare

DARZALEX se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă după diluare cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă. Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții legate de perfuzie

DARZALEX poate cauza RLP grave, inclusiv reacții anafilactice (vezi pct. 4.8).

Toți pacienții trebuie monitorizați pe întreaga durată a administrării perfuziei în vederea identificării RLP. Pentru pacienții care prezintă RLP de orice grad, monitorizarea trebuie continuată în perioada post-perfuzie până la dispariția simptomelor.

În cadrul studiilor clinice, RLP au fost raportate la aproximativ jumătate din toți pacienții tratați cu DARZALEX.

Majoritatea RLP au apărut la prima perfuzie și au fost de gradul 1-2 (vezi pct. 4.8). Patru la sută dintre toți pacienții au avut o RLP la mai mult de o perfuzie. Au apărut reacții severe, inclusiv bronhospasm, hipoxie, dispnee, hipertensiune arterială, edem laringian și edem pulmonar. Simptomele au inclus preponderent congestie nazală, tuse, iritație faringiană, frisoane, vărsături și greață. Simptomele mai puțin întâlnite au fost wheezing, rinită alergică, pirexie, disconfort toracic, prurit și hipotensiune arterială (vezi pct. 4.8).

Înainte de tratamentul cu DARZALEX, pacienților trebuie să li se administreze antihistaminice, antipiretice și corticosteroizi pentru a reduce riscul de RLP. Perfuzia cu DARZALEX trebuie întreruptă în cazul în care apar RLP de orice severitate, iar managementul medical/tratamentul de susținere pentru RLP trebuie instituit în funcție de necesități. La reluarea perfuziei, rata de perfuzare trebuie redusă pentru pacienții cu RLP de gradul 1, 2 sau 3. Dacă apare o reacție anafilactică legată de administrarea perfuziei sau cu potențial letal (Gradul 4), trebuie inițiată imediat procedura adecvată de resuscitare de urgență. Tratamentul cu DARZALEX trebuie întrerupt imediat și definitiv (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Pentru a reduce riscul de RLP întârziate, tuturor pacienților trebuie să li se administreze corticosteroizi pe cale orală după perfuziile cu DARZALEX. În plus, la pacienții cu antecedente de boală pulmonară obstructivă cronică trebuie avută în vedere utilizarea unor medicamente post-perfuzie (de exemplu corticosteroizi inhalatori, bronhodilatatoare cu durată scurtă sau lungă de acțiune) pentru tratamentul complicațiilor respiratorii în cazul în care acestea apar (vezi pct. 4.2).

Neutropenie/Trombocitopenie

DARZALEX poate accentua neutropenia și trombocitopenia indusă de tratamentul de fond (vezi pct. 4.8).

Pe durata tratamentului se va monitoriza periodic numărul total de elemente figurate ale sângelui, conform informațiilor de prescriere ale producătorului pentru tratamentele de fond. Pacienții cu neutropenie trebuie monitorizați pentru a se identifica orice semn de infecție. Temporalizarea administrării de DARZALEX poate fi necesară pentru a permite refacerea numărului de celule sanguine. Nu se recomandă niciun fel de reducere a dozelor de DARZALEX. Trebuie avut în vedere tratamentul de susținere cu transfuzii sau factori de creștere.

Interferența cu testul antiglobulinic indirect (testul Coombs Indirect)

Daratumumab se leagă la CD38 prezent la niveluri scăzute în hematii (RBC) și poate duce la un rezultat pozitiv la testul Coombs indirect. Rezultatul pozitiv la testul Coombs indirect mediat de daratumumab poate persista timp de până la 6 luni după ultima perfuzie cu daratumumab. Trebuie recunoscut faptul că daratumumab legat la RBC poate masca detectarea anticorpilor la antigene minore în serul pacientului. Nu sunt afectate determinarea grupei sanguine și a Rh-ului.

Pacienților trebuie să li se determine grupa sanguină și Rh înainte începerii tratamentului cu daratumumab. Fenotiparea poate fi luată în considerare înainte începerii tratamentului cu daratumumab, în conformitate cu practica locală. Determinarea genotipului hematiilor nu este influențată de tratamentul cu daratumumab și poate fi efectuată în orice moment.

În cazul unei transfuzii planificate trebuie să înștiințați centrele de transfuzii de sânge despre această interferență cu testele indirecte antiglobulinice (vezi pct. 4.5). Dacă este necesară o transfuzie în regim de urgență, se pot administra RBC compatibile ABO/RhD, fără test pentru detectarea compatibilității încrucișate, conform practicii băncilor de sânge locale.

Interferența cu determinarea răspunsului complet

Daratumumab este un anticorp monoclonal IgG1 kappa care poate fi detectat atât prin testul de electroforeză a proteinelor serice (EPS), cât și prin testul de imunofixare (IFE), folosit pentru monitorizarea clinică a proteinei-M endogenă (vezi pct. 4.5). Această interferență poate impacta determinarea unui răspuns complet sau progresiei bolii la pacienții cu mielom de proteină IgG kappa.

Reactivare a virusului hepatitei B (VHB)

Reactivarea virusului hepatitei B, în unele cazuri letală, a fost raportată la pacienți cărora li s-a administrat DARZALEX. Testul screening pentru VHB trebuie efectuat la toți pacienții înainte de inițierea tratamentului cu DARZALEX.

La pacienții cu dovezi de serologie HIV pozitivă, se monitorizează semnele clinice și de laborator care reflectă reactivarea VHB pe parcursul tratamentului și timp de minimum șase luni după încheierea tratamentului cu DARZALEX. Abordarea terapeutică a pacienților se va realiza în conformitate cu ghidurile clinice în vigoare. Se va avea în vedere solicitarea unei consultații efectuate de către un medic specializat în tratamentul hepatitei B, după cum este indicat clinic.

La pacienții în cazul cărora se constată reactivarea VHB pe parcursul tratamentului cu DARZALEX, se suspendă administrarea DARZALEX și se instituie tratamentul adecvat. Reluarea tratamentului cu DARZALEX la pacienții a căror reactivare a VHB este controlată în mod corespunzător trebuie discutată cu medicii specializați în tratamentul VHB.

Excipienți

Fiecare flacon de 5 ml și de 20 ml de DARZALEX conține sodiu 0,4 mmol și respectiv, 1,6 mmol (9,3 mg și 37,3 mg). Aceste cantități reprezintă echivalentul a 0,46% și 1,86% din cantitatea maximă zilnică de sodiu de 2 g pentru un adult, recomandată de OMS.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Fiind un anticorp monoclonal IgG1κ, este puțin probabil ca excreția renală și metabolizarea mediată de enzima hepatică a daratumumab intact să reprezinte căi importante de eliminare. Așadar, nu se anticipează ca variațiile la nivelul enzimelor cu rol în metabolizarea medicamentelor să afecteze eliminarea daratumumab. Având afinitate ridicată la un epitop unic pe CD38, nu se anticipează ca daratumumab să aibă potențialul de a modifica enzimele cu rol în metabolizarea medicamentelor.

Evaluările farmacocinetice din perspectivă clinică ale daratumumab în asociere cu lenalidomidă, pomalidomidei, talidomidei, bortezomibului și dexametazonei nu au relevat interacțiuni medicamentoase relevante clinic între daratumumab și aceste medicamente cu greutate moleculară mică.

Interferența cu testul antiglobulinic indirect (testul Coombs indirect)

Daratumumab se leagă de CD38 exprimat în hematii și interferează cu testele de compatibilitate, care includ screening-ul pentru anticorpi și de compatibilitate încrucișată (vezi pct 4.4). Metodele de reducere a interferențelor cauzate de daratumumab includ tratarea RBC cu ditiotritol (DTT) pentru a împiedica legarea daratumumab sau alte metode locale validate. Deoarece sistemul grupei sanguine Kell este de asemenea sensibil la tratamentul DTT, trebuie furnizate unități Kell negative după excluderea sau identificarea alo-anticorpilor utilizând RBC tratate cu DTT. În mod alternativ, fenotiparea sau genotiparea poate fi, de asemenea, luată în considerare (vezi pct. 4.4).

Interferența cu testele de electroforeză a proteinelor serice și de imunofixare

Daratumumab poate fi detectat prin testele de electroforeză a proteinelor serice (EPS) și imunofixare (IFS), folosite pentru monitorizarea bolilor cu imunoglobuline monoclonale (proteina M). Acest lucru poate duce la un rezultat fals pozitiv al testelor EPS și IFS la pacienții cu proteină mielomului IgG kappa, cu impact asupra evaluării inițiale a răspunsurilor complete, conform criteriului Grupului Internațional de Lucru pentru Mielom (IMWG). La pacienții cu răspuns parțial foarte bun persistent, în cazul în care există suspiciuni de interferență cu daratumumab, trebuie luată în considerare utilizarea unui test IFS validat specific pentru daratumumab pentru a distinge daratumumab de orice reziduuri de proteină M endogenă din serul pacientului, facilitând astfel evaluarea corectă a unui răspuns complet.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile cu potențial fertil/Contracepția

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe parcursul și timp de 3 luni după încetarea tratamentului cu daratumumab.

Sarcina

Nu sunt disponibile date la om sau animale pentru a evalua riscul utilizării daratumumab în timpul sarcinii. Este cunoscut faptul că după primul trimestru de sarcină anticorpii monoclonali IgG1 traversează placenta. Prin urmare, daratumumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiile tratamentului pentru mamă sunt considerate mai importante decât riscurile potențiale pentru făt. În cazul în care pacienta rămâne gravidă în timp ce urmează tratament cu acest medicament, aceasta trebuie informată despre riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă daratumumab este excretat în laptele uman sau animal. IgG maternel se excretă în laptele uman, dar nu intră în circulația neonatală și a nou-născuților/sugarului în cantități considerabile deoarece acestea sunt degradate la nivelul tractului gastro-intestinal și nu sunt absorbite.

Nu se cunoaște efectul daratumumab asupra nou-născuților/sugarilor. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe tratamentul cu DARZALEX ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului pentru mamă.

Fertilitate

Nu sunt disponibile date pentru a determina efectele potențiale ale daratumumab asupra fertilității la bărbați sau femei (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

DARZALEX nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, în cazul pacienților în tratament cu daratumumab, a fost raportată fatigabilitate și acest lucru trebuie luat în considerare atunci când conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse de orice grad $\geq 20\%$ au fost RLP, fatigabilitate, greață, diaree, constipație, pirexie, dispnee, tuse, neutropenie, trombocitopenie, anemie, edem periferic, astenie, neuropatie senzorială periferică și infecții ale căilor respiratorii superioare. Reacțiile adverse severe care s-au înregistrat au fost septicemie, pneumonie, bronșită, infecții ale căilor respiratorii superioare, edem pulmonar, gripă, pirexie, deshidratare, diaree și fibrilație atrială.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 6 prezintă pe scurt reacțiile adverse care au apărut la pacienții tratați cu DARZALEX. Datele reflectă expunerea la DARZALEX (16 mg/kg) a 2066 de pacienți cu mielom multiplu, din care 1910 de pacienți au fost tratați cu DARZALEX în asociere cu tratament de fond și 156 de pacienți au fost tratați cu DARZALEX în monoterapie. Sunt incluse, de asemenea, și reacțiile adverse apărute după punerea pe piață a medicamentului.

În studiul MMY3006, numărul celulelor CD34+ produse a fost mai mic în brațul de tratament cu D-VTd comparativ cu brațul de tratament cu VTd arm (mediana: D-VTd: $6,3 \times 10^6/\text{kg}$; VTd $8,9 \times 10^6/\text{kg}$) iar dintre cei care au finalizat mobilizarea, numărul de pacienți cărora li s-a administrat plerixafor a fost mai mare în grupul de tratament cu D-VTd comparativ cu cei din brațul cu VTd (D-VTd: 21,7%; VTd: 7,9%). Ratele de grefare și de reconstituire hematopoietică au fost similare în rândul subiecților transplantați din brațele de tratament cu D-VTd și cu VTd (D-VTd: 99,8%; VTd: 99,6%, conform

evaluării prin recuperarea de neutrofile $> 0,5 \times 10^9/l$, leucocite $> 1,0 \times 10^9/l$ și trombocite $> 50 \times 10^9/l$ fără transfuzie).

Categoriile de frecvență sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

Tabelul 6: Reacții adverse la pacienții cu mielom multiplu tratați cu DARZALEX 16 mg/kg

Aparate, sisteme, organe	Reacție adversă	Frecvența	Frecvența (%)	
			Toate gradele	Gradele 3-4
Infecții și infestări	Pneumonie ^a	Foarte frecvente	16	10
	Bronșită ^a		17	2
	Infecții ale căilor respiratorii superioare ^a		41	3
	Infecții ale tractului urinar	Frecvente	8	1
	Gripă		5	1*
	Septicemie ^a		4	4
	Infecție cu citomegalovirus ^a		1	<1*
	Reactivare a virusului hepatitei B ^b	Mai puțin frecvente	-	-
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie ^a	Foarte frecvente	44	39
	Trombocitopenie ^a		31	19
	Anemie ^a		27	12
	Limfopenie ^a		14	11
	Leucopenie ^a		12	6
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție anafilactică ^b	Rare	-	-
Tulburări metabolice și de nutriție	Apetit scăzut	Foarte frecvente	12	1
	Hiperglicemie	Frecvente	7	3
	Hipocalcemie		6	1
	Deshidratare		3	1*
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzorială periferică	Foarte frecvente	32	3
	Parestezie		11	< 1
	Cefalee		12	<1*
Tulburări cardiace	Fibrilație atrială	Frecvente	4	1
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială ^a	Foarte frecvente	10	5
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse ^a	Foarte frecvente	25	<1*
	Dispnee ^a		21	3
	Edem pulmonar ^a	Frecvente	1	<1
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Foarte frecvente	32	4
	Constipație		33	1
	Greață		26	2*
	Vărsături		16	1*
	Pancreatită ^a	Frecvente	1	1
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere de spate	Foarte frecvente	18	2
	Spasme musculare		14	<1*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Foarte frecvente	26	4
	Edem periferic ^a		26	1
	Pirexie		23	2

	Astenie		21	2
	Frisoane	Frecvente	9	<1*
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Reacție legată de perfuzie ^c	Foarte frecvente	40	4

* Nicio reacție de Grad 4

^a Indică o grupare de termeni

^b Reacție adversă după punerea pe piață a medicamentului

^c Reacția legată de perfuzie include termenii determinați de investigatori ca având legătură cu perfuzia, vezi mai jos

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții legate de perfuzie (RLP)

În studiile clinice (monoterapie și tratamente asociate; N=2066), incidența RLP de orice grad a fost de 37% la prima perfuzie (16 mg/kg, săptămâna 1) de DARZALEX, 2% la perfuzia din săptămâna 2 și cumulativ 6% la perfuziile ulterioare. Mai puțin de 1% dintre pacienți au prezentat o RLP de Gradul 3/4 la administrarea perfuziei în săptămâna 2 sau la perfuziile ulterioare.

Valoarea mediană a timpului până la apariția unei reacții a fost de 1,5 ore (interval cuprins între 0 și 72,8 ore). Incidența cazurilor de modificare a perfuziei ca urmare a reacțiilor a fost de 36%. Valoarea mediană a duratelor perfuziilor de 16 mg/kg pentru perfuziile din săptămâna 1, săptămâna 2 și perfuziile ulterioare a fost de aproximativ 7, 4 și respectiv, 3 ore.

RLP severe au inclus bronhospasm, dispnee, edem laringian, edem pulmonar, hipoxie și hipertensiune arterială. Alte RLP au inclus: congestie nazală, tuse, frisoane, iritație faringiană, vărsături și greață (vezi pct. 4.4).

Atunci când administrarea de DARZALEX a fost întreruptă în contextul TACS (Studiul MMY3006) pentru o perioadă mediană de 3,75 luni (intervalul cuprins între 2,4 și 6,9 luni), la momentul reluării tratamentului cu DARZALEX, incidența RLP a fost de 11% la prima perfuzie după TACS. Rata de perfuzare/volumul după diluare utilizat la reluarea tratamentului a fost cel utilizat pentru ultima perfuzie cu DARZALEX efectuată înainte de întreruperea din cauza TACS. RLP apărute la reluarea tratamentului cu DARZALEX după TACS au corespuns din punct de vedere al simptomelor și al severității (grad 3/4: <1%) celor raportate în studiile anterioare în săptămâna 2 sau la următoarele perfuzii.

În studiul MMY1001, pacienților care au primit tratament asociat cu daratumumab (n=97) li s-a administrat prima doză de 16 mg/kg de daratumumab în săptămâna 1, divizată pe parcursul a două zile, de exemplu, câte 8 mg/kg în ziua 1 și respectiv, în ziua a 2-a. Incidența RLP de orice grad a fost 42%, 36% dintre pacienți prezentând RLP în ziua 1 din săptămâna 1, 4% în ziua a 2-a din săptămâna 1 și 8% la perfuziile ulterioare. Durata mediană până la debutul unei reacții a fost de 1,8 ore (interval: între 0,1 și 5,4 ore). Incidența cazurilor de întrerupere a perfuziilor din cauza reacțiilor a fost de 30%. Duratele mediane ale perfuziilor au fost 4,2 ore pentru săptămâna 1 ziua 1, 4,2 ore pentru săptămâna 1 ziua 2 și 3,4 ore pentru perfuziile ulterioare.

Infecții

La pacienți cărora li s-a administrat DARZALEX în tratament asociat s-au raportat infecții de Gradul 3 sau 4 după cum urmează:

În studiile la pacienții cu boală recidivantă/refractară: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 27%, Rd: 23%; DPd: 28%).

În studiile la pacienți recent diagnosticați: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.

Pneumonia a fost infecția severă (Grad 3 sau 4) raportată cel mai frecvent în cadrul studiilor. În studiile controlate activ, cazurile de întrerupere a tratamentului din cauza infecțiilor a avut loc la 1-4% dintre pacienți. Infecțiile letale au fost, în principal, determinate de pneumonie și septicemie.

La pacienții cărora li s-a administrat terapia combinată cu DARZALEX, infecțiile letale (Grad 5) s-au raportat după cum urmează:

În studiile efectuate la pacienții cu boală recidivantă/refractară: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%.

În studiile efectuate la pacienți recent diagnosticați: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; D-VTd: 0%, VTd: 0%.

Legenda: D=daratumumab; Vd=bortezomib-dexametazonă; Rd=lenalidomidă-dexametazonă; Pd=pomalidomidă-dexametazonă; VMP=bortezomib-melfalan-prednison; VTd=bortezomib-talidomidă-dexametazonă.

Hemoliză

Există un risc teoretic de hemoliză. Monitorizarea continuă a acestui senal de siguranță va fi realizată în studiile clinice și supravegherea după punerea pe piață.

Alte categorii speciale de pacienți

În studiul clinic de fază III MMY3007, care a comparat tratamentul cu D-VMP cu tratamentul cu VMP la pacienții cu mielom multiplu nou diagnosticați care nu sunt eligibili pentru transplantul autolog de celule stem, analiza de siguranță a subgrupului de pacienți cu scor de performanță ECOG de 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84), a fost în concordanță cu populația generală (vezi pct. 5.1).

Pacienți vârstnici

Dintre cei 2459 de pacienți cărora li s-a administrat DARZALEX în doza recomandată, 38% aveau 65 – 75 ani, iar 15% aveau 75 de ani sau mai mult. Nu au fost observate diferențe generale privind eficacitatea în funcție de vârstă. Incidența reacțiilor adverse grave a fost mai mare la vârstnici decât la pacienții mai tineri. Printre pacienții cu mielom multiplu recidivat și refractar (n = 1213), cele mai frecvente reacții adverse grave care au apărut mai frecvent la vârstnici (≥ 65 ani) au fost pneumonia și septicemia. Printre pacienții cu mielom multiplu recent diagnosticat, care sunt neeligibili pentru transplantul autolog de celule stem (n = 710), cea mai frecventă reacție adversă gravă care a apărut la vârstnici (≥ 75 ani) a fost pneumonia.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat mai jos.

România

Agencia Națională a Medicamentului și a
Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome și semne

Nu au existat cazuri de supradozaj în studiile clinice. În cadrul unui studiu clinic au fost administrate intravenos doze de până la 24 mg/kg.

Abordare terapeutică

Nu se cunoaște un antidot specific pentru supradozajul cu daratumumab. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru orice semne sau simptome ale reacțiilor adverse și trebuie instituit imediat un tratament simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice, anticorpi monoclonali, codul ATC: L01XC24

Mecanism de acțiune

Daratumumab este un anticorp monoclonal (AcM) uman IgG1 κ care se leagă de proteina CD38 exprimată în procent ridicat pe suprafața celulelor tumorale ale mielomului multiplu, precum și în alte tipuri de celule și țesuturi, la diferite valori. Proteina CD38 are mai multe funcții, cum este adeziunea mediata de receptor, activitate de semnalizare și enzimatică.

S-a demonstrat că daratumumab inhibă puternic *in vivo* creșterea celulelor tumorale cu expresie de CD38. Pe baza studiilor *in vitro*, daratumumab poate utiliza mai multe funcții efectoare, ducând la moartea celulelor tumorale mediata imun. Aceste studii sugerează că în tumorile maligne cu expresie de CD38, daratumumab poate induce liza celulelor tumorale prin citotoxicitate dependentă de complement, citotoxicitate mediata celular dependentă de anticorpi, și fagocitoză celulară dependentă de anticorpi în tumorile cu expresie de CD38. Un subset al celulelor supresoare derivate din mieloid (CD38+MDSCs), celulele T reglatoare (CD38+T_{regs}) și celulele B (CD38+B_{regs}) sunt reduse de liza celulei mediata de daratumumab. Se cunoaște de asemenea că limfocitele T (CD3+, CD4+ și CD8+) exprimă CD38 în funcție de stadiul de dezvoltare și de gradul activării. În contextul tratamentului cu daratumumab au fost observate creșteri semnificative ale numărului absolut de limfocite T CD4+ și CD8+ și ale procentajului de limfocite în sângele integral periferic și în măduva osoasă. În plus, secvențierea ADN-ului receptorului limfocitului T a confirmat creșterea clonalității limfocitului T în condițiile tratamentului cu daratumumab, indicând efecte imunomodulatoare care pot contribui la răspunsul clinic.

Daratumumab a indus apoptoza *in vitro*, după reticularea mediata de Fc. În plus, daratumumab a modulat activitate enzimatică a CD38, inhibând activitatea ciclazei și stimulând activitatea hidrolazei. Semnificația acestor efecte *in vitro* în context clinic, precum și implicațiile asupra creșterii tumorale, nu sunt bine înțelese.

Efecte farmacodinamice

Numărul de celule natural killer (NK) și de celule T

Este cunoscut faptul că celulele NK au o expresie crescută de CD38 și sunt sensibile la liza celulară mediata de daratumumab. În contextul tratamentului cu daratumumab a fost observată scăderea numărului absolut și a procentelor de celule NK totale (CD16+ CD56+) și celule NK activate (CD16+ CD56^{dim}) în sângele periferic și măduva osoasă. Cu toate acestea, valorile inițiale ale celulelor NK nu au demonstrat o asociere cu răspunsul clinic.

Imunogenitatea

La pacienții cărora li s-a administrat daratumumab intravenos în studiile clinice, mai puțin de 1% dintre aceștia au dezvoltat anticorpi anti-daratumumab ca urmare a tratamentului.

Eficacitate și siguranță clinică

Mielom multiplu nou diagnosticat

Tratament asociat cu lenalidomidă și dexametazonă la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplantul autolog cu celule stem:

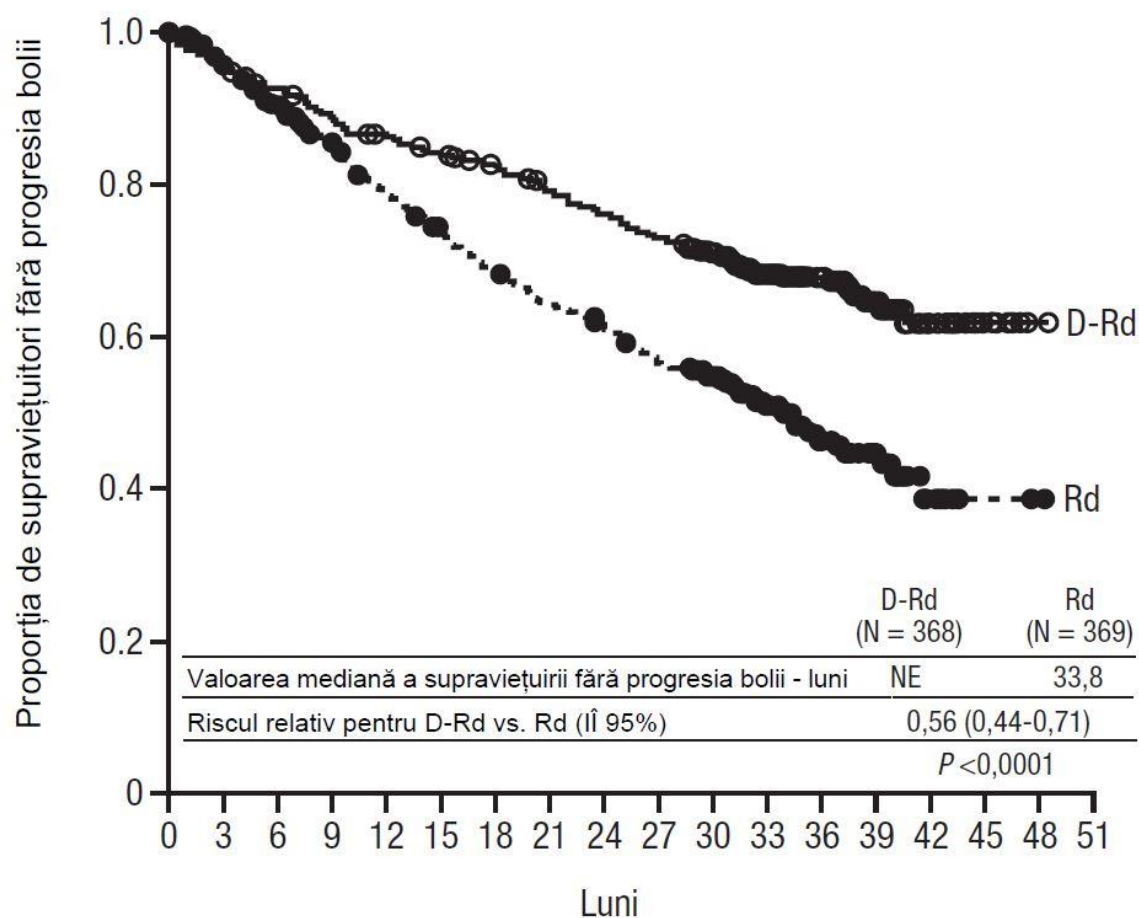
Studiul MMY3008, un studiu de fază III, deschis, randomizat, controlat cu tratament activ, a comparat tratamentul cu DARZALEX 16 mg/kg în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă în doză redusă (DRd) cu tratamentul cu lenalidomidă și dexametazonă în doză redusă (Rd) la pacienți cu mielom multiplu recent diagnosticat. Lenalidomida [25 mg o dată pe zi pe cale orală în zilele 1-21 ale ciclului repetat de 28 de zile (4 săptămâni)] a fost administrată în asociere cu dexametazonă 40 mg/săptămână sub formă de doză redusă pe cale orală sau injecție intravenoasă (sau o doză redusă 20 mg/săptămână la pacienții cu vârsta >75 de ani sau cu indicele de masă corporală (IMC) <18,5). În zilele de administrare a DARZALEX în perfuzie, doza de dexametazonă s-a administrat ca medicament înaintea perfuziei. Dozele de lenalidomidă și dexametazonă au fost ajustate în conformitate cu

informațiile producătorului privind prescrierea. Tratamentul a continuat în ambele brațe de studiu, până când s-a înregistrat progresia bolii sau un grad de toxicitate inacceptabil.

A fost randomizat un total de 737 de pacienți: 368 pentru brațul de tratament cu DRd și 369 pentru brațul cu Rd. Caracteristicile demografice și cele ale bolii la momentul inițial au fost similare între cele două grupuri de tratament. Vârsta mediană a pacienților a fost de 73 de ani (interval cuprins între 45 și 90 de ani), iar 44% dintre pacienți au avut vârsta ≥ 75 de ani. Majoritatea pacienților au fost caucazieni (92%), de sex masculin (52%), 34% au avut un scor de performanță ECOG (Grupul Estic de Cooperare în Oncologie) de 0, 49,5% au avut scor de performanță ECOG 1, iar 17% au avut un scor de performanță ECOG ≥ 2 . Douăzeci și șapte la sută dintre pacienți erau în stadiul I conform Sistemului Internațional de Stadializare (ISS), 43% în stadiul II ISS și 29% în stadiul III ISS. Eficacitatea a fost evaluată pe baza supraviețuirii fără progresia bolii (SFP), pe baza criteriilor Grupului Internațional de Lucru pentru Mielom (IMWG).

Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) în Studiul MMY3008 a prezentat o îmbunătățire în brațul DRd comparativ cu brațul Rd; valoarea mediană a SFP nu a fost atinsă în brațul DRd și a fost de 31,9 luni în brațul Rd [riscul relativ (RR)=0,56; ÎI 95%: 0,43, 0,73; $p < 0,0001$], reprezentând o reducere de 44% a riscului de progresie a bolii sau deces la pacienții tratați cu DRd. Rezultatele unei analize SFP actualizate efectuate la aproximativ 9 luni de la data inițială de centralizare a datelor clinice au continuat să demonstreze o îmbunătățire a SFP pentru pacienții din brațul DRd comparativ cu brațul Rd. Valoarea mediană a SFP nu a fost atinsă în brațul DRd și a fost de 33,8 luni în brațul Rd (RR=0,56; ÎI 95%: 0,44, 0,71; $p < 0,0001$).

Figura 1: Curba Kaplan-Meier pentru SFP din Studiul MMY3008



Pacienți cu risc

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

Rezultate suplimentare privind eficacitatea din Studiul MMY3008 sunt prezentate în Tabelul 7 de mai jos.

Tabelul 7: Rezultate suplimentare legate de eficacitate din studiul MMY3008^a

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Răspuns global (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	342 (92,9%)	300 (81,3%)
Valoarea p ^b	<0,0001	
Răspuns complet riguros (sCR)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Răspuns complet (CR)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Răspuns parțial foarte bun (VGPR)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Răspuns parțial (PR)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
CR sau mai bun (sCR + CR)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
Valoarea p ^b	<0,0001	
VGPR sau mai bun (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
Valoarea p ^b	<0,0001	
Rata negativă a BMR ^{a,c} n(%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
ÎI 95% (%)	(19,9%, 28,9%)	(4,9%, 10,5%)
Raportul probabilităților cu ÎI 95% ^d	4,04 (2,55, 6,39)	
Valoarea p ^e	<0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomidă-dexametazonă; Rd= lenalidomidă-dexametazonă; BMR=boală minimă reziduală; ÎÎ=interval de încredere

- ^a Bazată pe populația în intenție de tratament
- ^b Valoarea p provine dintr-un test Chi pătrat Cochran Mantel-Haenszel
- ^c Bazată pe pragul de 10^{-5} .
- ^d Se utilizează o estimare Mantel-Haenszel a raportului generic al probabilităților. Un raport al probabilităților > 1 indică un avantaj pentru DRd.
- ^e Valoarea p provine dintr-un test exact al lui Fisher.

La pacienții care au răspuns la tratament, valoarea mediană a timpului până la obținerea răspunsului a fost de 1,05 de luni (interval: 0,2 -15,3 luni) în grupul Rd. Valoarea mediană a duratei răspunsului nu a fost atinsă în grupul DRd și a fost de 34,7 luni (ÎÎ 95%: 30,8, nu s-a putut estima) în grupul Rd.

Tratament asociat cu bortezomib, melfalan și prednison (VMP) la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplantul autolog cu celule stem:

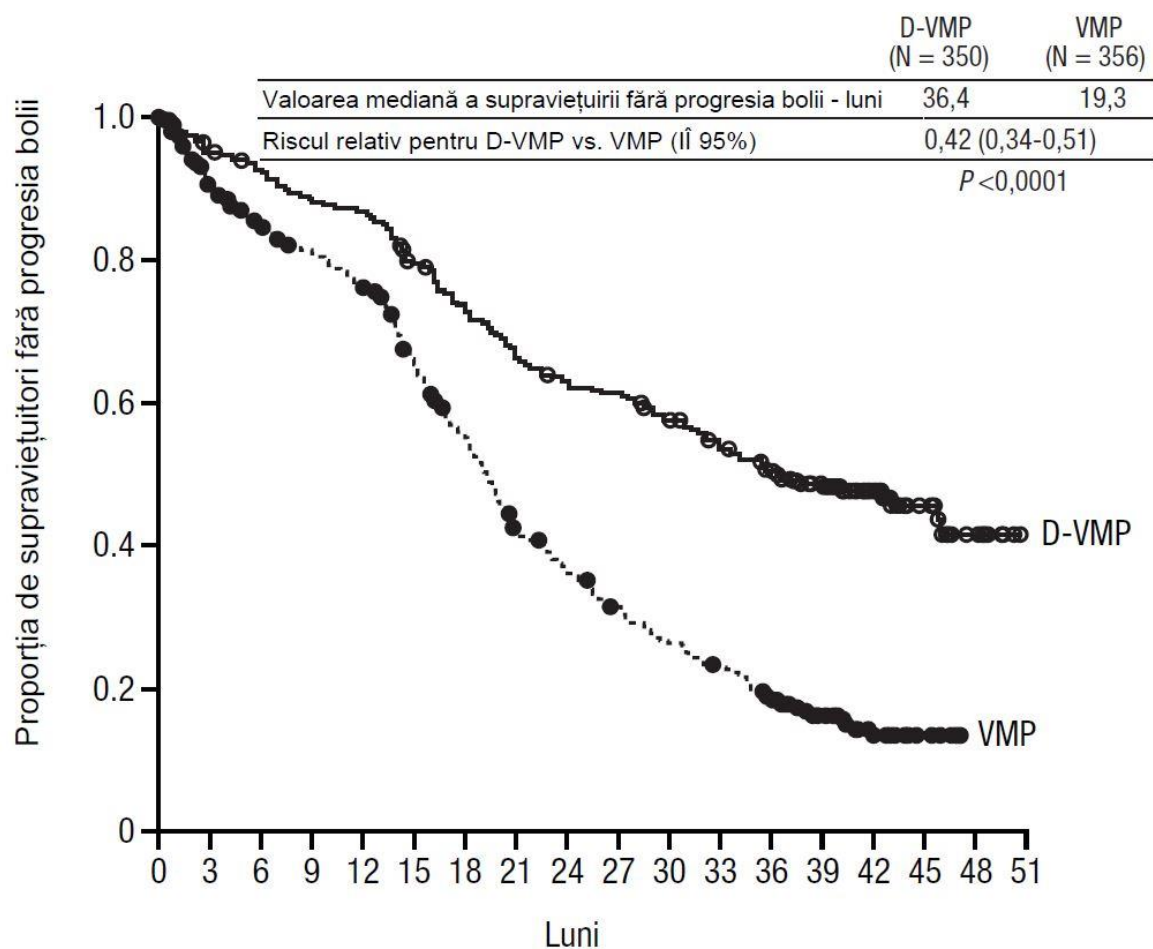
Studiul MMY3007, un studiu de fază III, deschis, randomizat, controlat cu tratament activ, a comparat tratamentul cu DARZALEX 16 mg/kg în asociere cu bortezomib, melfalan și prednison (D-VMP) cu tratamentul cu VMP la pacienți cu mielom multiplu recent diagnosticat. Bortezomib a fost administrat sub formă de injecție subcutanată în doză de 1,3 mg/m² de arie a suprafeței corporale de două ori pe săptămână în săptămânile 1, 2, 4 și 5 în primul ciclu de 6 săptămâni (Ciclul 1; 8 doze), urmat de administrări săptămânale în săptămânile 1, 2, 4 și 5 timp de alte 8 cicluri de 6 săptămâni (Ciclurile 2-9; 4 doze per ciclu). Melfalan 9 mg/m² și prednison 60 mg/m² au fost administrate pe cale orală în zilele 1 - 4 ale celor nouă cicluri de 6 săptămâni (Ciclurile 1-9). Tratamentul cu DARZALEX a fost continuat până când s-a înregistrat progresia bolii sau un grad de toxicitate inacceptabil.

A fost randomizat un total de 706 de pacienți: 350 pentru brațul de tratament cu D-VMP și 356 pentru brațul cu VMP. Caracteristicile demografice și cele ale bolii la momentul inițial au fost similare între cele două grupuri de tratament. Vârsta mediană a pacienților a fost de 71 de ani (interval cuprins între 40 și 93 de ani), iar 30% dintre pacienți au avut vârsta ≥ 75 de ani. Majoritatea pacienților au fost caucazieni (85%), de sex feminin (54%), 25% au avut un scor de performanță ECOG de 0, 50% au avut scor de performanță ECOG 1, iar 25% au avut un scor de performanță ECOG 2. Pacienții au prezentat mielom de tip IgG/IgA/lanț ușor în procent de 64%/22%/10%, 19% erau în stadiul I ISS, 42% în stadiul II ISS, 38% în stadiul III ISS, iar 84% au prezentat risc citogenetic standard. Eficacitatea a fost evaluată pe baza SFP, pe baza criteriilor IMWG și a supraviețuirii globale (SG).

Cu o valoare mediană a urmăririi de 16,5 luni, analiza primară a SFP în Studiul MMY3007 a arătat o îmbunătățire în brațul D-VMP comparativ cu brațul VMP; valoarea mediană a SFP nu a fost atinsă în brațul D-VMP și a fost de 18,1 luni în brațul VMP (RR=0,5; ÎÎ 95%: 0,38, 0,65; $p < 0,0001$).

Rezultatele unei analize SFP actualizate efectuate după o urmărire mediană de 40 de luni au continuat să demonstreze o îmbunătățire a SFP pentru pacienții din brațul D-VMP comparativ cu brațul VMP. Valoarea mediană a SFP a fost de 36,4 luni în brațul D-VMP și de 19,3 luni în brațul VMP (RR=0,42; ÎÎ 95%: 0,34, 0,51; $p < 0,0001$), reprezentând o scădere cu 58% a riscului de progresie a bolii sau de deces în rândul pacienților tratați cu D-VMP.

Figura 2: Curba Kaplan-Meier pentru SFP în Studiul MMY3007

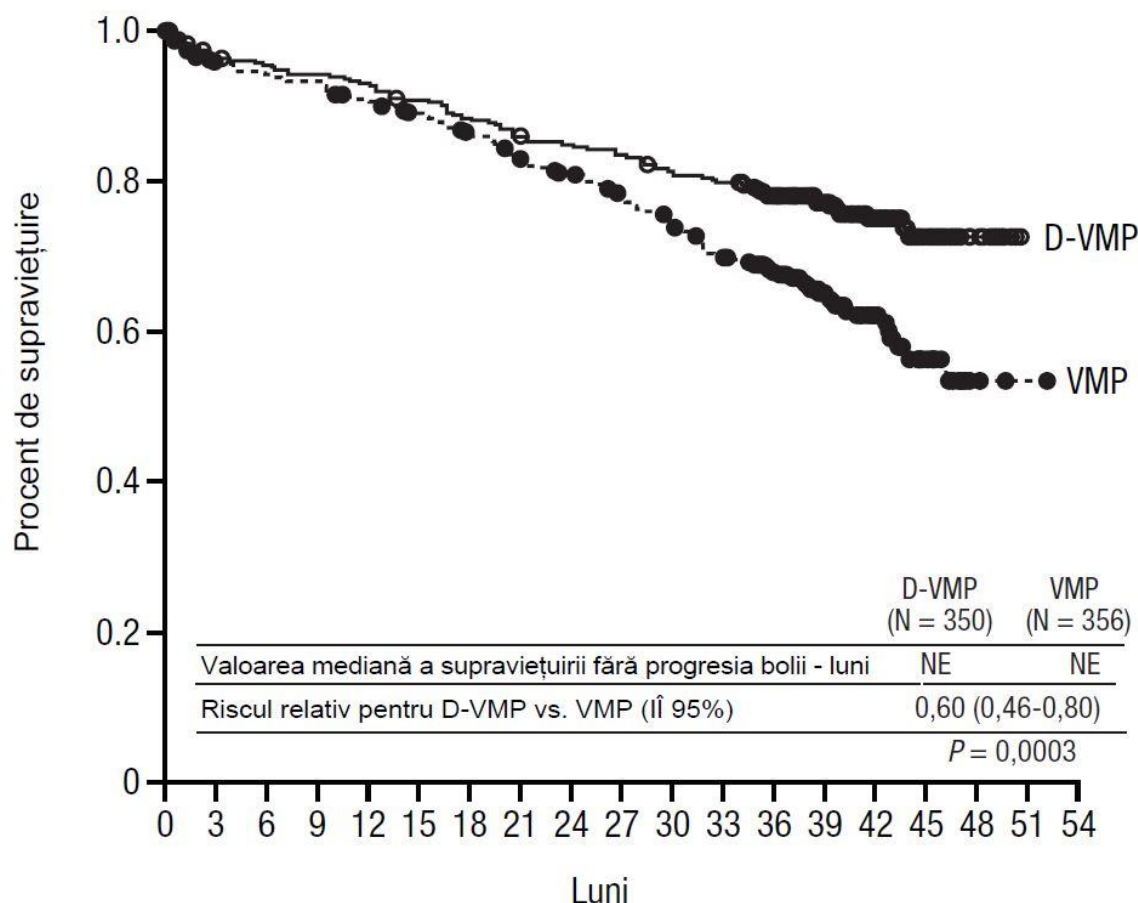


Pacienți cu risc

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

După o urmărire mediană de 40 de luni, D-VMP a prezentat un avantaj din punct de vedere al supraviețuirii globale (SG) față de brațul VMP (RR=0,60; ÎI 95%: 0,46, 0,80; *p*=0,0003), reprezentând o scădere cu 40% a riscului de deces la pacienții tratați în brațul D-VMP. Mediana SG nu a fost atinsă pentru niciunul dintre brațe.

Figura 3: Curba Kaplan-Meier pentru SG în Studiul MMY3007



Pacienți cu risc

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

Rezultate suplimentare privind eficacitatea din Studiul MMY3007 sunt prezentate în Tabelul 8 de mai jos.

Tabelul 8: Rezultate suplimentare legate de eficacitate din studiul MMY3007^a

	D-VMP (n = 350)	VMP (n = 356)
Răspuns global (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
Valoarea p ^b	< 0,0001	
Răspuns complet riguros (sCR) [n(%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Răspuns complet (CR) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Răspuns parțial foarte bun (VGPR) [n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Răspuns parțial (PR) [n(%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
Rata negativă a BMR (ÎI 95%) ^c (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9, 9,2)
Raportul probabilităților cu ÎI 95% ^d	4,36 (2,64; 7,21)	
Valoarea p ^e	< 0,0001	

D-VMP=daratumumab- borteomib-melfalan-prednison; VMP=borteomib-melfalan-prednison; BMR=boală minimă reziduală; ÎI=interval de încredere

^a Bazată pe populația în intenție de tratament

^b Valoarea p provine dintr-un test Chi pătrat Cochran Mantel-Haenszel

^c Bazată pe pragul de 10⁻⁵.

^d Se utilizează o estimare Mantel-Haenszel a raportului generic al probabilităților. Un raport al probabilităților > 1 indică un avantaj pentru D-VMP.

^e Valoarea p provine dintr-un test exact al lui Fisher.

La pacienții care au răspuns la tratament, valoarea mediană a timpului până la obținerea răspunsului a fost de 0,79 de luni (interval: 0,4 -15,5 luni) în grupul D-VMP și de 0,82 de luni (interval: 0,7-12,6 luni) în grupul VMP. Valoarea mediană a duratei răspunsului nu a fost atinsă în grupul D-VMP și a fost de 21,3 luni (interval: 18,4, nu s-a putut estima) în grupul VMP.

O analiză pe subgrupuri s-a efectuat la pacienții cu vârsta de cel puțin 70 de ani sau cei cu vârsta între 65 și 69 de ani cu scor de performanță ECOG 2 sau cu vârsta sub 65 de ani cu comorbiditate semnificativă sau scor de performanță ECOG 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Rezultatele legate de eficacitate în acest subgrup au corespuns celor de la nivelul populației globale. În acest subgrup, valoarea mediană a SFP nu a fost atinsă în grupul D-VMP și a fost de 17,9 luni în grupul VMP (HR=0,56; ÎI 95%: 0,42, 0,75); $p<0,0001$). Rata răspunsului global a fost de 90% în grupul D-VMP și de 74% în grupul VMP (rata VGPR: 29% în grupul D-VMP și 26% în grupul VMP; CR: 22% în grupul D-VMP și 18% în grupul VMP; rata sCR: 20% în grupul D-VMP și 7% în grupul VMP). Rezultatele legate de siguranță din acest subgrup au corespuns, de asemenea, celor de la nivelul populației globale. În plus, analizele de siguranță efectuate în subgrupul de pacienți cu un scor de performanță ECOG 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84) au corespuns, de asemenea, cu cele de la nivelul populației globale.

Tratamentul în asociere cu bortezomib, talidomidă și dexametazonă (VTd) la pacienții eligibili pentru transplant autolog cu celule stem (TACS):

Studiul MMY3006, un studiu clinic de fază III în două părți, deschis, randomizat, controlat cu tratament activ. Prima parte a studiului a comparat tratamentul de inducție și de consolidare cu DARZALEX 16 mg/kg în asociere cu bortezomib, talidomidă și dexametazonă (D-VTd) cu tratamentul cu bortezomib, talidomidă și dexametazonă (VTd) la pacienți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care sunt eligibili pentru TACS. Etapa de consolidare a tratamentului a început la 30 de zile după TACS, când pacientul s-a recuperat suficient iar grefarea era completă. În partea a 2-a a studiului, pacienții cu cel puțin un răspuns parțial (PR) până în ziua 100 post-transplant au fost re-randomizați într-un raport de 1: 1 cu daratumumab doar pentru întreținere sau observare. De acum înainte sunt descrise doar rezultatele din partea 1 a studiului.

Bortezomib a fost administrat prin injecție subcutanată sau perfuzie intravenoasă în doză de 1,3 mg/m² de arie a suprafeței corporale, de două ori pe săptămână timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 și 11) din ciclurile de tratament de inducție repetate cu durata de 28 de zile (4 săptămâni) (ciclurile 1-4) și două cicluri de consolidare (ciclurile 5 și 6) în urma TACS după ciclul 4. Talidomida a fost administrată oral în doze de 100 mg pe zi în șase cicluri cu bortezomib. Dexametazona (orală sau intravenoasă) a fost administrată în doze de 40 mg în zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 și 23 din ciclurile 1 și 2 și în doze de 40 mg în zilele 1-2 și de 20 mg în următoarele zile de administrare (zilele 8, 9, 15, 16) din ciclurile 3-4. Dexametazona 20 mg a fost administrată în zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16 din ciclurile 5 și 6. În zilele de administrare a perfuziei de DARZALEX, dexametazona a fost administrată intravenos ca medicament pre-perfuzie. Dozele de bortezomib, talidomidă și dexametazonă au fost ajustate conform informațiilor privind prescrierea ale producătorului.

A fost randomizat un total de 1085 de pacienți: 543 pentru brațul de tratament cu D-VTd și 542 pentru brațul cu VTd. Caracteristicile demografice și cele ale bolii la momentul inițial au fost similare între cele două grupuri de tratament. Vârsta mediană a pacienților a fost de 58 de ani (interval cuprins între 22 și 65 de ani). Toți pacienții aveau vârsta ≤ 65 de ani: 43% făceau parte din grupa de vârstă ≥ 60-65 de ani, 41% din grupa de vârstă ≥ 50-60 de ani și 16% aveau vârsta mai mică de 50 de ani. Majoritatea pacienților au fost de sex masculin (59%), 48% au avut un scor de performanță ECOG (Grupul Estic de Cooperare în Oncologie) de 0, 42% au avut scor de performanță ECOG 1, iar 10% au avut un scor de performanță ECOG 2. Patruzeci la sută dintre pacienți erau în stadiul I conform Sistemului Internațional de Stadializare (ISS), 45% în stadiul II ISS și 15% în stadiul III ISS.

Eficacitatea a fost evaluată pe baza ratei răspunsului complet riguros (sCR) în ziua 100 după transplant și fără progresia bolii (SFP).

Tabelul 9: Rezultate legate de eficacitate din Studiul MMY3006^a

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	Valoarea P^b
Evaluarea răspunsului în ziua 100 post-transplant			
Răspuns complet riguros (sCR)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010
CR sau mai bun (sCR+CR)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	<0,0001
Răspuns parțial foarte bun sau mai bun (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
Rata negativă a BMR ^{c, d} n(%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	<0,0001
ÎÎ 95% (%)	(59,5%, 67,8%)	(39,3%, 47,8%)	
Raportul probabilităților cu ÎÎ 95% ^e	2,27 (1,78, 2,90)		
Rata negativă a BMR în combinație cu CR sau mai bună ^c n(%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	<0,0001
ÎÎ 95% (%)	(29,7%, 37,9%)	(16,6%, 23,5%)	
Raportul probabilităților cu ÎÎ 95% ^e	2,06 (1,56, 2,72)		

D-VTd=daratumumab-bortezomib-talidomidă-dexametazonă; VTd=bortezomib-talidomidă-dexametazonă;

BMR=boala minimă reziduală; ÎÎ=interval de încredere.

^a Bazată pe populația în intenție de tratament

^b Valoarea p provine dintr-un test Chi pătrat Cochran Mantel-Haenszel

^c Bazată pe pragul de 10⁻⁵.

^d Indiferent de răspuns conform criteriului Grupului Internațional de Lucru pentru Mielom (IMWG).

^e Se utilizează o estimare Mantel-Haenszel a raportului generic al probabilităților pentru tabele stratificate.

Rezultatele unei analize SFP prin cenzurarea pacienților care au fost randomizați pentru întreținerea cu daratumumab în a doua randomizare, la data celei de-a doua randomizări au arătat HR = 0,50; ÎÎ 95%: 0,34, 0,75; p = 0,0005.

Mielom multiplu recidivant/refractor

Monoterapie:

Eficacitatea și siguranța clinică a monoterapiei cu DARZALEX în tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant și refractor al căror tratament anterior a inclus un inhibitor de proteazom și un medicament imunomodulator și care au înregistrat progresia bolii sub ultimul tratament a fost demonstrată în cadrul a două studii deschise.

În studiul MMY2002, 106 pacienți cu mielom multiplu recidivant și refractor au fost tratați cu DARZALEX 16 mg/kg până la progresia bolii. Vârsta medie a pacienților a fost de 63,5 ani (interval 31-84 ani), 11% dintre pacienți au avut ≥ 75 ani, 49% au fost pacienți de sex masculin și 79% au fost caucasieni. Pacienții utilizaseră anterior în medie 5 linii de tratament. Optzeci la sută dintre pacienți efectuaseră anterior transplant autolog de celule stem (TACS). Tratamentele anterioare au inclus bortezomib (99%), lenalidomidă (99%), pomalidomidă (63%) și carfilzomib (50%). La momentul inițial, 97% dintre pacienți erau refractari la ultima linie de tratament, 95% erau refractari atât la inhibitori de proteazom (IP) cât și la agenți imunomodulatori (IMiD), 77% erau refractari la agenți alchilanți, 63% erau refractari la pomalidomidă și 48% dintre pacienți erau refractari la carfilzomib.

Rezultatele privind eficacitatea obținute la analiza interimară pre-planificată bazată pe evaluarea Comisiei de Evaluare Independentă (IRC) sunt prezentate în tabelul 10 de mai jos.

Tabelul 10: Rezultatele privind eficacitatea evaluate de IRC pentru studiul MMY2002

Criteriul final de evaluare privind eficacitatea	DARZALEX 16 mg/kg N = 106
Rata răspunsului global ¹ (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)] ÎÎ 95% (%)	31 (29,2) (20,8, 38,9)
Răspuns complet riguros (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Răspuns complet (CR) [n]	0

Răspuns parțial foarte bun (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Răspuns parțial (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Rata beneficiului clinic (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Mediana duratei răspunsului [luni (Î 95%)]	7,4 (5,5, NE)
Durata medie de timp până la răspuns [luni (interval)]	1 (0,9; 5,6)

¹ Criteriul final de evaluare privind eficacitatea (conform criteriilor Grupului internațional de lucru pentru mielom)
Î=interval de încredere; NE=nu poate fi estimată; MR=răspuns minim

Rata răspunsului global (RRG) în studiul MMY2002 a fost similară, indiferent de tipul de tratament anti-mielom urmat anterior.

La actualizarea privind supraviețuirea, cu o durată medie a urmăririi de 14,7 luni, mediana supraviețuirii globale (SG) a fost de 17,5 luni (Î 95%: 13,7, nu poate fi estimată).

În Studiul GEN501, 42 pacienți cu mielom multiplu recidivant și refractar au fost tratați cu DARZALEX 16 mg/kg până la progresia bolii. Vârsta mediană a pacienților a fost de 64 ani (interval 44-76 ani), 64% au fost pacienți de sex masculin și 76% au fost caucazieni. Pacienții din studiu primiseră anterior în medie 4 linii de tratament. Șaptezeci și patru la sută dintre pacienți au utilizat anterior TACS. Terapiile anterioare au inclus bortezomib (100%), lenalidomidă (95%), pomalidomidă (36%) și carfilzomib (19%). La momentul inițial, 76% dintre pacienți erau refractari la ultima linie de tratament, 64% erau refractari atât la IP cât și la IMiD, 60% erau fost refractari la agenți alchilanți, 36% erau refractari la pomalidomidă și 17% erau refractari la carfilzomib.

Analiză interimară pre-planificată a arătat că tratamentul cu daratumumab la doza de 16 mg/kg a condus la o RRG de 36% cu CR 5% și VGPR 5%. Durata medie de timp până la răspuns a fost de 1 lună (interval: 0,5-3,2). Durata medie a răspunsului nu a fost atinsă (Î 95%: 5,6 luni, nu poate fi estimată).

La actualizarea privind supraviețuirea, cu o durată medie a urmăririi de 15,2 luni, mediana SG nu a fost atinsă (Î 95%: 19,9 luni, nu poate fi estimată), 74% dintre subiecți fiind încă în viață.

Tratament asociat cu lenalidomidă:

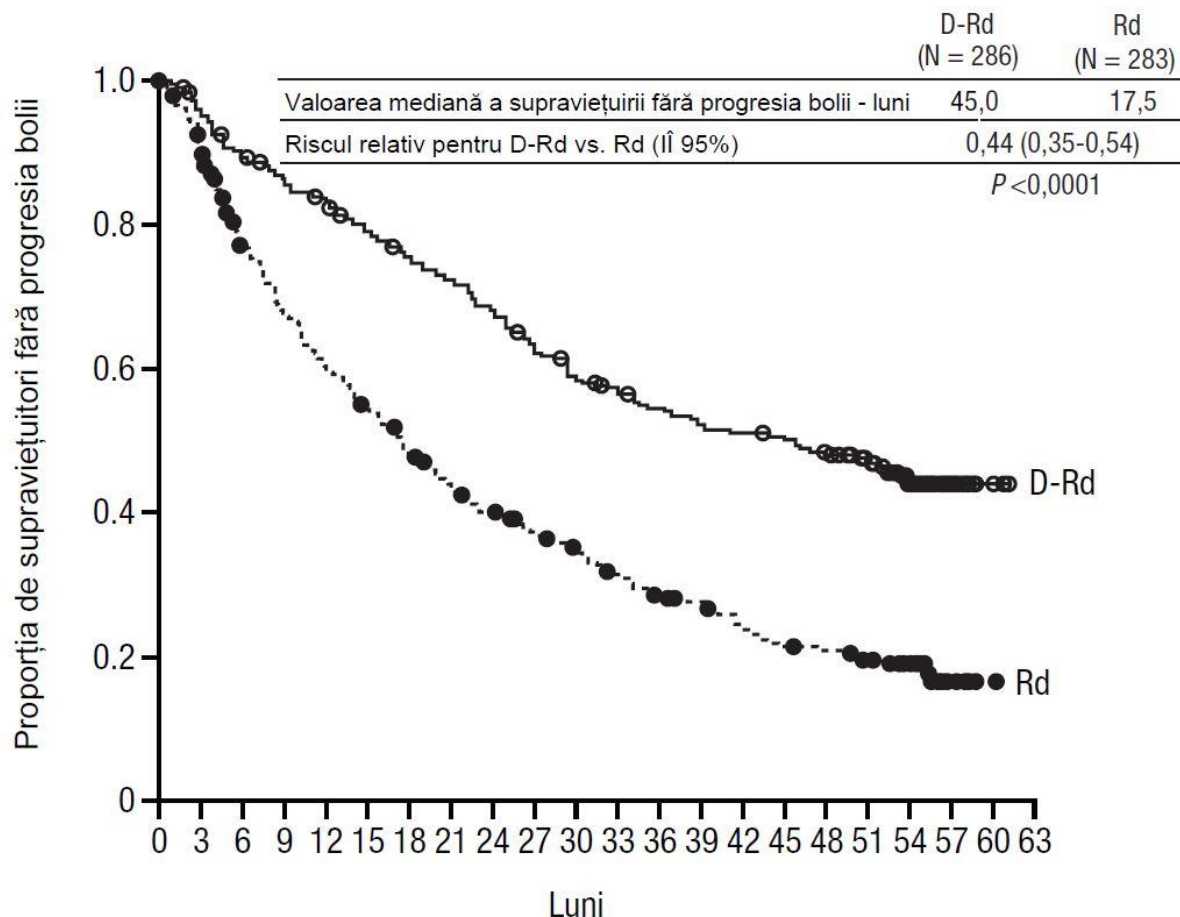
Studiul MMY3003, un studiu clinic de fază III, deschis, randomizat, controlat cu tratament activ, a comparat tratamentul cu DARZALEX 16 mg/kg în asociere cu lenalidomida și dexametazonă în doză mică (DRd) cu tratamentul cu lenalidomidă și dexametazonă în doză mică (Rd) la pacienți cu mielom multiplu recidivant sau refractar cărora li se administrase cel puțin un tratament anterior. Lenalidomida (25 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală în zilele 1-21 ale ciclurilor repetate de 28 de zile [4 săptămâni]) a fost utilizată împreună cu o doză mică de dexametazonă, de 40 mg/săptămână (sau o doză redusă de 20 mg/săptămână pentru pacienții cu vârsta > 75 de ani sau cu IMC < 18,5). În zilele de administrare a DARZALEX în perfuzie, s-au administrat 20 mg din doza de dexametazonă ca medicament înaintea perfuziei, iar restul dozei s-a administrat în prima zi după perfuzie. Tratamentul a continuat în ambele brațe de studiu, până când s-a înregistrat progresia bolii sau un grad de toxicitate inacceptabil.

A fost randomizat un total de 569 de pacienți: 286 pentru brațul de tratament cu DRd și 283 pentru brațul cu Rd. Caracteristicile demografice și cele ale bolii la momentul inițial erau similare între DARZALEX și brațul de control cu tratament activ. Vârsta mediană a pacienților a fost de 65 de ani (interval cuprins între 34 și 89 de ani), iar vârsta a 11% dintre pacienți a fost ≥ 75 de ani. Majoritatea pacienților (86%) utilizase anterior un IP, 55% dintre pacienți utilizaseră anterior un IMiD, inclusiv 18% dintre pacienții cărora li se administrase anterior lenalidomidă, iar 44% dintre pacienți utilizaseră anterior atât un IP cât și un IMiD. La momentul inițial, 27% dintre pacienți erau refractari la ultima linie de tratament. 18% dintre pacienți erau refractari la un singur IP, iar 21% erau refractari la bortezomib. Pacienții refractari la lenalidomidă au fost excluși din studiu.

Cu o valoare mediană a urmăririi de 13,5 luni, analiza primară a SFP din studiul MMY3003 a arătat o îmbunătățire a SFP în brațul de tratament cu DRd comparativ cu brațul de tratament cu Rd; valoarea mediană a SFP nu a fost atinsă în brațul de tratament cu DRd și a fost de 18,4 luni în brațul de tratament cu Rd (HR=0,37; Î 95%: 0,27, 0,52; p < 0,0001). Rezultatele unei analize SFP actualizate

efectuate după o urmărire mediană de 55 de luni au continuat să demonstreze o îmbunătățire a SFP pentru pacienții din brațul DRd comparativ cu brațul Rd. Valoarea mediană a SFP a fost de 45,0 luni în brațul DRd și de 17,5 luni în brațul Rd (RR=0,44; ÎÎ 95%: 0,35, 0,54; $p<0,0001$), reprezentând o scădere cu 56% a riscului de progresie a bolii sau de deces în rândul pacienților tratați cu DRd (vezi Figura 4).

Figura 4: Curba Kaplan-Meier pentru SFP în Studiul MMY3003



Pacienți cu risc

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

Rezultatele suplimentare privind eficacitatea din Studiul MMY3003 sunt prezentate în Tabelul 11 de mai jos.

Tabelul 11: Rezultate suplimentare legate de eficacitate din Studiul MMY3003

Numărul pacienților cu răspuns evaluabil	DRd (n = 281)	Rd (n = 276)
Răspuns global (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
Valoarea p^a	$< 0,0001$	
Răspuns complet riguros (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Răspuns complet (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Răspuns parțial foarte bun (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Răspuns parțial (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Valoarea mediană a timpului până la apariția răspunsului [luni (ÎÎ 95%)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Durata mediană a răspunsului [luni (ÎÎ 95%)]	NE (NE, NE)	17,4 (17,4, NE)
Rata negativă a BMR (ÎÎ 95%) ^b (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Raportul probabilităților cu ÎÎ 95% ^c	9,31 (4,31; 20,09)	
Valoarea p^d	$< 0,0001$	

DRd=daratumumab-lenalidomidă-dexametazonă; Rd=lenalidomidă-dexametazonă; BMR=boala minimă reziduală; ÎÎ=interval de încredere; NE=nu poate fi estimat.

- ^a Valoarea p din testul Chi pătrat Cochran Mantel-Haenszel.
- ^b Bazată pe populația în intenție de tratament și pragul de 10^{-5} .
- ^c Se utilizează o estimare Mantel-Haenszel a raportului generic al probabilităților. Un raport al probabilităților > 1 indică un avantaj pentru DRd.
- ^d Valoarea p provine dintr-un test exact al lui Fisher.

Valoarea mediană a SG nu a fost atinsă pentru niciunul dintre grupurile de tratament. În condițiile unei valori mediane a perioadei totale de urmărire, de 13,5 luni, riscul relativ pentru SG a fost de 0,64% (ÎÎ 95%: 0,40; 1,01; p = 0,0534).

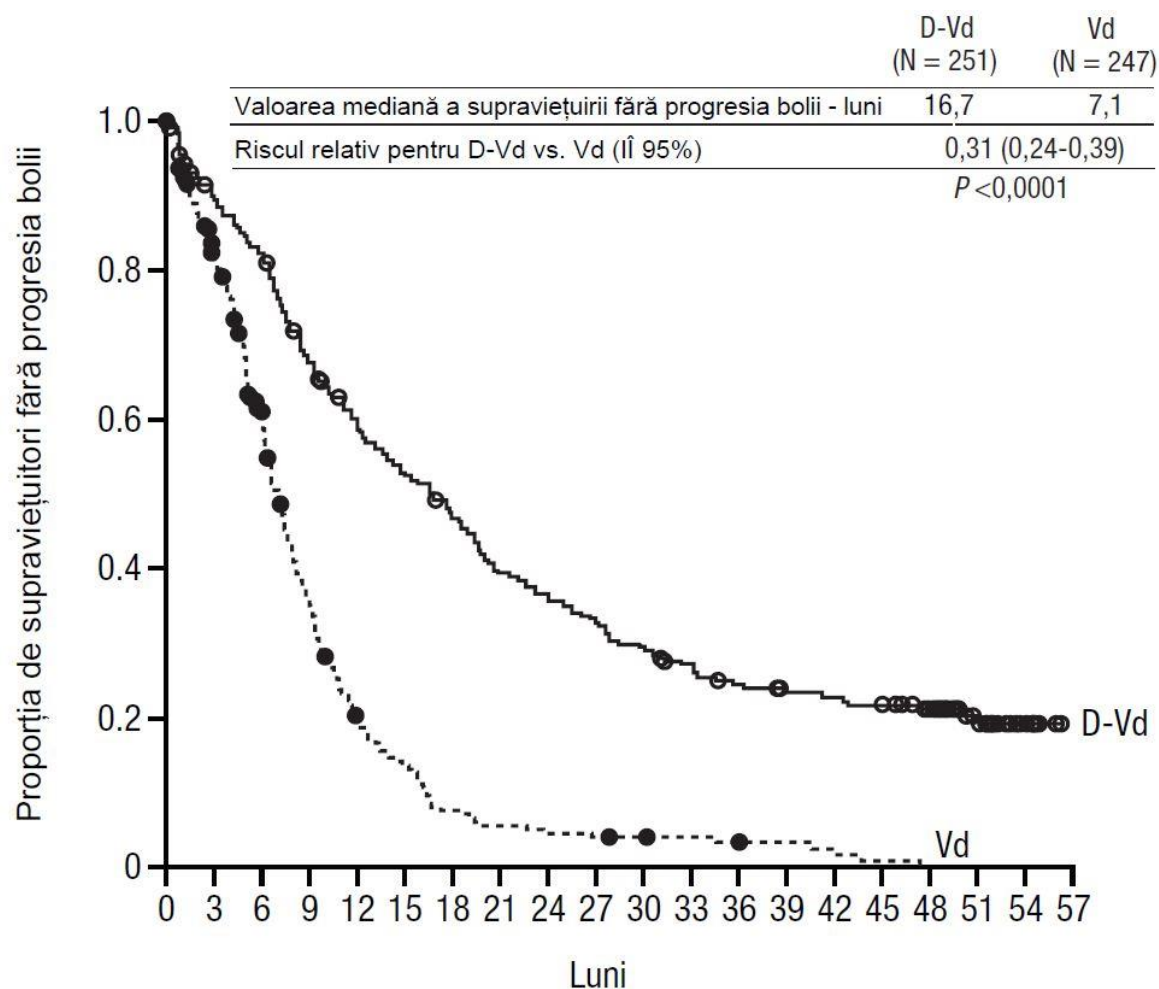
Tratament asociat cu bortezomib:

Studiul MMY3004, un studiu clinic de fază III, deschis, randomizat, controlat cu tratament activ, a comparat tratamentul cu DARZALEX 16 mg/kg asociat cu bortezomib și dexametazonă (DVd) cu tratamentul cu bortezomib și dexametazonă (Vd) la pacienți cu mielom multiplu recidivant sau refractar la tratament cărora li se administrase cel puțin un tratament anterior. Bortezomib a fost administrat prin injecție subcutanată sau perfuzie intravenoasă, în doză de 1,3 mg/m² de suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 și 11) din ciclurile de tratament repetate cu durata de 21 de zile (3 săptămâni), timp de 8 cicluri de tratament în total. Dexametazona a fost administrată pe cale orală în doză de 20 mg, în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 și 12 ale fiecăruia dintre cele 8 cicluri de bortezomib (80 mg pe săptămână în două din cele trei săptămâni ale ciclului de bortezomib) sau în doză redusă, de 20 mg/săptămână pentru pacienții cu vârsta >75 de ani, cu IMC <18,5, cu diabet zaharat insuficient controlat sau cu intoleranță anterioară la administrarea de steroizi. În zilele de administrare a DARZALEX în perfuzie, s-au administrat 20 mg din doza de dexametazonă ca medicament înaintea perfuziei. Tratamentul cu DARZALEX a continuat până când s-a înregistrat progresia bolii sau un grad de toxicitate inacceptabil.

A fost randomizat un total de 498 de pacienți: 251 pentru brațul cu DVd și 247 pentru brațul cu Vd. Caracteristicile demografice și cele ale bolii la momentul inițial erau similare între DARZALEX și brațul de control cu tratament activ. Valoarea mediană a vârstei pacienților a fost de 64 de ani (interval cuprins între 30 și 88 de ani), iar vârsta a 12% dintre pacienți a fost ≥75 de ani. Șaizecișinouă procente (69%) dintre pacienți utilizaseră anterior un IP (la 66% s-a administrat bortezomib), iar 76% dintre pacienți utilizaseră un IMiD (la 42% s-a administrat lenalidomidă). La momentul inițial, 32% dintre pacienți erau refractari la ultima linie de tratament. Treizecișitrei procente (33%) dintre pacienți erau refractari la un singur IMiD, iar 28% erau refractari la lenalidomidă. Pacienții refractari la bortezomib au fost excluși din studiu.

Cu o valoare mediană a urmăririi de 7,4 luni, analiza primară a SFP din studiul MMY3004 a arătat o îmbunătățire a SFP la brațul cu DVd față de brațul cu Vd; valoarea mediană a SFP nu a fost atinsă în brațul de tratament cu DVd și a fost de 7,2 luni în brațul de tratament cu Vd (risc relativ [ÎÎ95%]: 0,39 [0,28, 0,53]; valoare p < 0,0001). Rezultatele unei analize SFP actualizate efectuate după o urmărire mediană de 50 de luni au continuat să demonstreze o îmbunătățire a SFP pentru pacienții din brațul DVd comparativ cu brațul Vd. Valoarea mediană a SFP a fost de 16,7 luni în brațul DVd și de 7,1 luni în brațul Vd (RR [ÎÎ 95% CI]: 0,31 [0,24, 0,39]; p<0,0001), reprezentând o scădere cu 69% a riscului de progresie a bolii sau de deces în rândul pacienților tratați cu DVd (vezi Figura 5).

Figura 5: Curba Kaplan-Meier pentru SFP în Studiul MMY3004



Pacienți cu risc

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

Rezultatele suplimentare privind eficacitatea din Studiul MMY3004 sunt prezentate în Tabelul 12 de mai jos.

Tabelul 12: Rezultatele suplimentare privind eficacitatea din Studiul MMY3004

Numărul pacienților cu răspuns evaluabil	DVd (n = 240)	Vd (n = 234)
Răspuns global (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	199 (82,9)	148 (63,2)
Valoarea p^a	$< 0,0001$	
Răspuns complet riguros (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Răspuns complet (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Răspuns parțial foarte bun (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Răspuns parțial (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Valoarea mediană a timpului până la apariția răspunsului [luni (interval)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Durata mediană a răspunsului [luni (ÎÎ 95%)]	NE (11,5; NE)	7,9 (6,7; 11,3)
Rata negativă a BMR (ÎÎ 95%) ^b	8,8% (5,6%, 13,0%)	1,2% (0,3%, 3,5%)
Raportul probabilităților cu ÎÎ 95% ^c	9,04 (2,53; 32,21)	
Valoarea p^d	0,0001	

DVd=daratumumab-bortezomib-dexametazonă; Vd=bortezomib-dexametazonă; BMR=boala minimă reziduală; ÎÎ=interval de încredere; NE=nu poate fi estimat.

- ^a Valoarea p din testul Chi pătrat Cochran Mantel-Haenszel.
- ^b Bazată pe populația în intenție de tratament și pragul de 10^{-5} .
- ^c Se utilizează o estimare Mantel-Haenszel a raportului generic al probabilităților. Un raport al probabilităților > 1 indică un avantaj pentru DVd.
- ^d Valoarea p provine dintr-un test exact al lui Fisher.

Valoarea mediană a SG nu a fost atinsă pentru niciunul dintre grupurile de tratament. În condițiile unei valori mediane a perioadei totale de urmărire, de 7,4 luni (ÎÎ 95%: 0,0; 14,9), riscul relativ pentru SG a fost de 0,77% (ÎÎ 95%: 0,47; 1,26; p = 0,2975).

Electrofiziologia cardiacă

Daratumumab este o proteină mare cu o probabilitate redusă de interacțiune directă cu canalele de ioni. Efectul daratumumab asupra intervalului QT a fost evaluat într-un studiu deschis cu 83 pacienți (Studiul GEN501) cu mielom multiplu recidivant și refractar, după perfuzia cu daratumumab (4 până la 24mg/kg). O analiză lineară mixtă FC-FD nu a indicat o creștere mare a intervalului QTcF (de exemplu, mai mare de 20ms) la C_{max} de daratumumab.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu DARZALEX la toate subgrupele de copii și adolescenți în mielomul multiplu (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica (FC) daratumumab în urma administrării intravenoase a daratumumab în monoterapie a fost evaluată la pacienți cu mielom multiplu recidivant și refractar la doze începând de la 0,1 mg/kg până la 24 mg/kg.

La grupurile la care s-a administrat o doză între 1 și 24 mg/kg, concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) după administrarea primei doze au crescut aproximativ proporțional cu doza, iar volumul de distribuție a fost în concordanță cu distribuția inițială în compartimentul plasmatic. În urma ultimei perfuzii săptămânale, C_{max} a crescut mai mult decât proporțional cu doza, în concordanță cu distribuția medicamentului mediată de țesutul țintă. ASC a crescut mai mult decât proporțional cu doza, iar clearance-ul (CL) a scăzut odată cu creșterea dozei. Aceste observații sugerează că CD38 poate deveni saturată la doze mai mari, după care impactul clearance-ului în funcție de legarea la organul țintă este redus la minimum, iar clearance-ul daratumumab este aproape egal cu clearance-ul linear al IgG1 endogenă. De asemenea, s-a observat scăderea clearance-ului în urma dozelor multiple, ceea ce se poate asocia cu scăderi ale încărcăturii tumorale.

Timpul de înjumătățire plasmatică terminal crește odată cu creșterea dozei și în cazul administrării repetate. Valoarea medie (deviația standard [DS]) estimată a timpului de înjumătățire plasmatică terminal al daratumumab după prima doză de 16 mg/kg a fost de 9 (4,3) zile. Timpul terminal estimat de înjumătățire plasmatică a daratumumab după ultima doză de 16 mg/kg, a crescut, dar sunt date insuficiente pentru o estimare de încredere. Pe baza analizei de FC populațională, media (DS) timpului de înjumătățire plasmatică asociată cu eliminarea liniară non-specifică a fost de aproximativ 18 (9) zile; acesta este timpul de înjumătățire plasmatică terminal care poate fi anticipat după saturația completă a clearance-ului mediat de țintă și administrarea repetată a daratumumab.

La sfârșitul administrării săptămânale pentru schema recomandată de administrare în monoterapie și la doza de 16 mg/kg, valoarea medie (DS) a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) a fost de 915 (410,3) micrograme/ml, aproximativ de 2,9 ori mai mare decât după prima perfuzie. Concentrația plasmatică medie (DS) înainte de administrarea dozei (concentrația minimă) la sfârșitul administrării săptămânale a fost de 573 (331,5) micrograme/ml.

Au fost efectuate patru analize FC populaționale pentru a descrie caracteristicile FC ale daratumumab și pentru a evalua influența covariabilelor asupra distribuției daratumumab la pacienții cu mielom

multiplu; Analiza 1 (n=223) la pacienții cărora li s-a administrat DARZALEX în monoterapie, în timp ce Analiza 2 (n=694), Analiza 3 (n=352) și Analiza 4 (n=355) au fost efectuate la pacienți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat daratumumab în tratamente asociate. Analiza 2 a inclus 694 de pacienți (n=326 pentru lenalidomidă-dexametazonă; n=246 pentru bortezomib-dexametazonă; n=99 pentru pomalidomidă-dexametazonă; n=11 pentru bortezomib-melfalan-prednison și n=12 pentru bortezomib-talidomidă-dexametazonă), Analiza 3 a inclus 352 de pacienți (bortezomib-melfalan-prednison), iar Analiza 4 a inclus 355 de pacienți (lenalidomidă-dexametazonă).

Pe baza analizei FC populaționale a daratumumab administrat în monoterapie (Analiza 1), starea de echilibru a daratumumab este atinsă la aproximativ 5 luni pentru fiecare perioadă de dozare de 4 săptămâni (până la perfuzia 21), iar raportul mediu (SD) dintre C_{max} la starea de echilibru și C_{max} după prima doză a fost de 1,6 (0,5). Media (DS) volumului de distribuție central este de 56,98 (18,07) ml/kg.

Trei analize FC populaționale (Analiza 2, Analiza 3 și Analiza 4) suplimentare au vizat pacienți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat daratumumab în tratamente asociate. Profilurile concentrație-timp pentru daratumumab au fost similare după monoterapie și tratamentele asociate. În cadrul tratamentului asociat, valoarea medie estimată a fazei terminale a timpului de înjumătățire plasmatică asociat cu clearance-ul liniar a fost de aproximativ 15-23 de zile.

Pe baza a patru analize FC populaționale (Analizele 1-4), greutatea corporală a fost identificată ca fiind o covariabilă semnificativă statistic pentru clearance-ul daratumumab. Prin urmare, administrarea dozei în funcție de greutatea corporală este o strategie de dozare adecvată pentru pacienții cu mielom multiplu.

Simularea farmacocineticii daratumumab a fost efectuată pentru toate schemele de administrare recomandate la un număr de 1309 pacienți cu mielom multiplu. Rezultatele simulării au confirmat că prima doză ar trebui să prezinte o farmacocinetică similară indiferent dacă este administrată în doză unică sau divizată în două doze, cu excepția profilului FC în prima zi de tratament.

Grupe speciale de pacienți

Vârstă și sex

Pe baza a patru analize farmacocinetice populaționale individuale (1-4) în rândul pacienților cărora li s-a administrat daratumumab în monoterapie sau în diverse tratamente asociate (Analizele 1-4), vârsta (interval: 31-93 ani) nu a avut niciun efect clinic important asupra FC daratumumab, iar expunerea daratumumab a fost similară la pacienții tineri (cu vârsta <65 de ani, n = 518) și la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 până la <75 de ani, n=761; cu vârsta ≥75 de ani, n=334).

Sexul nu a afectat expunerea daratumumab într-o măsură relevantă clinic în analizele FC populațional.

Insuficiența renală

Nu au fost efectuate studii specifice cu daratumumab la pacienții cu insuficiență renală. Au fost efectuate patru analize farmacocinetice populaționale pe baza datelor pre-existente privind funcția renală la pacienții tratați cu daratumumab în monoterapie sau în diverse tratamente asociate (Analizele 1-4) și au inclus un total de 441 de pacienți cu funcție renală normală (clearance-ul creatininei [ClCr] ≥ 90 ml/min), 621 de pacienți cu insuficiență renală ușoară (ClCr <90 și ≥ 60 ml/min), 523 de pacienți cu insuficiență renală moderată (ClCr <60 și ≥ 30 ml/min) și 27 de pacienți cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal (ClCr <30 ml/min). Nu s-au observat diferențe importante din punct de vedere clinic privind expunerea la daratumumab între pacienții cu insuficiență renală și cei cu funcție renală normală.

Insuficiența hepatică

Nu au fost efectuate studii specifice cu daratumumab la pacienții cu insuficiență hepatică. Este puțin probabil ca modificările funcției hepatice să aibă vreun efect asupra eliminării daratumumab, deoarece moleculele IgG1, asemenea daratumumab, nu sunt metabolizate pe cale hepatică.

Au fost efectuate patru analize farmacocinetice populaționale individuale la pacienții cărora li s-a administrat daratumumab în monoterapie sau în diverse tratamente asociate (Analizele 1-4), care au

inclus un total de 1404 pacienți cu funcție hepatică normală (bilirubina totală (BT) și aspartat-aminotransferaza (AST) $\leq$ limita superioară a valorilor normale (LSVN)), 189 de pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (BT 1,0 x până la 1,5 x LSVN sau AST > LSVN) și 8 pacienți cu insuficiență hepatică moderată (BT > 1,5 x până la 3,0 x LSVN; n=7) sau insuficiență hepatică severă (BT > 3,0 x LSVN; n=1). Nu s-au înregistrat diferențe importante din punct de vedere clinic în ceea ce privește expunerea la daratumumab între pacienții cu insuficiență hepatică și cei cu funcție hepatică normală.

Rasa

Pe baza a patru analize FC populaționale individuale efectuate în rândul pacienților cărora li s-a administrat daratumumab fie în monoterapie fie în diverse tratamente asociate (Analizele 1-4), expunerea la daratumumab a fost similară la pacienții caucazieni (n=1371) cu expunerea la pacienții non-caucazieni (n=242).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele toxicologice au fost obținute din studii cu daratumumab la cimpanzei și cu un anticorp surogat anti-CD38 la maimuțe cynomolgus. Nu au fost efectuate teste privind toxicitatea cronică.

Carcinogenicitate și mutagenicitate

Nu au fost efectuate studii la animale pentru stabilirea potențialului carcinogenic al daratumumab.

Efecte toxice asupra funcției de reproducere

Nu au fost efectuate studii la animale pentru a evalua efectele potențiale ale daratumumab asupra reproducerii sau dezvoltării.

Fertilitate

Nu au fost efectuate studii la animale pentru a determina efectele potențiale asupra fertilității la masculi sau femele.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid acetic glacial
Manitol (E421)
Polisorbat 20
Acetat de sodiu trihidrat
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane nedeschise

24 luni

După diluare

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/diluare exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare până la utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 de ore, în condiții de refrigerare (între 2°C - 8°C), urmate de 15 ore (inclusiv timpul de perfuzie) la temperatura camerei (între 15°C - 25°C) și la lumina ambientală.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (între 2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

5 ml concentrat, în flacon din sticlă de tip 1 cu dop din cauciuc elastomeric și sigiliu din aluminiu, cu capac detașabil (flip-off) conținând daratumumab 100 mg. Ambalaj cu 1 flacon.

20 ml concentrat pentru de soluție, în flacon din sticlă de tip 1 cu dop din cauciuc elastomeric și sigiliu din aluminiu, cu capac detașabil (flip-off) conținând daratumumab 400 mg. Ambalaj cu 1 flacon.

DARZALEX este furnizat, de asemenea, sub forma unui pachet de inițiere conținând 11 flacoane (6 flacoane x 5 ml + 5 flacoane x 20 ml).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Acest medicament este de unică folosință.

Pregătiți soluția perfuzabilă, respectând tehnica aseptică, astfel:

- Calculați doza (mg), volumul total (ml) de soluție de DARZALEX necesare și numărul de flacoane cu DARZALEX necesare în funcție de greutatea pacientului.
- Verificați ca soluția de DARZALEX să fie incoloră până la galben. Nu utilizați dacă sunt prezente particule opace, modificări de culoare sau alte particule străine.
- Utilizând o tehnică aseptică, scoateți un volum de clorură de sodiu 0,9% din punga/recipientul de perfuzie care este egal cu volumul necesar de soluție DARZALEX.
- Extrageți cantitatea necesară de soluție DARZALEX și diluați la volumul corespunzător prin adăugarea într-o pungă/recipient de perfuzie care conține clorură de sodiu 0,9% (vezi pct 4.2). Pungile/recipientele de perfuzie trebuie să fie din policlorură de vinil (PVC), polipropilenă (PP), polietilenă (PE) sau amestec de poliolefine (PP + PE). Se diluează în condiții aseptice adecvate. Aruncați orice cantitate rămasă neutilizată în flacon.
- Întoarceți ușor punga/recipientul pentru a amesteca soluția. A nu se agita.
- Înainte de administrare, inspectați vizual medicamentele cu administrare parenterală pentru prezența de particule și modificări de culoare. În soluția diluată pot apărea particule proteice foarte mici, translucide spre albe, deoarece daratumumab este o proteină. A nu se utiliza dacă se observă particule vizibile opace, modificări de culoare sau particule străine.
- Deoarece DARZALEX nu conține conservanți, soluțiile diluate trebuie administrate în decurs de 15 ore (inclusiv timpul de perfuzare) la temperatura camerei (15°C - 25°C) și la lumina ambientală.
- Dacă nu este utilizată imediat, soluția diluată poate fi păstrată înainte de administrare timp de până la 24 de ore la frigider (între 2°C-8°C) și ferit de lumină. A nu se congela.
- Soluția diluată se administrează prin perfuzie intravenoasă cu ajutorul unui set de perfuzie echipat cu un regulator de debit și cu un filtru încorporat în linia de perfuzie, steril, apirogen, cu legare redusă a proteinelor, din polietersulfonă (PES) (dimensiunea porilor 0,22 sau 0,2 microni). Trebuie utilizate seturi de administrare din poliuretan (PU), polibutadienă (PBD), din PVC, PP sau PE.
- Nu administrați DARZALEX concomitent în aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente.
- Nu păstrați niciun rest de soluție perfuzabilă în vederea reutilizării. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 mai 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 aprilie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

12/2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DARZALEX 1800 mg soluție injectabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon de 15 ml de soluție injectabilă conține daratumumab 1800 mg (120 mg daratumumab per ml).

Daratumumab este un anticorp uman monoclonal anti-CD 38 IgG1κ, produs pe o linie de celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc [CHO]) folosind tehnologia ADN-ului recombinant.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare flacon de 15 ml de soluție injectabilă conține 735,1 mg de sorbitol (E420).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluția este clară până la opalescentă, incoloră până la galben.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

DARZALEX este indicat:

- în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă sau cu bortezomib, melfalan și prednison pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.
- în asociere cu bortezomib, talidomidă și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.
- în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă sau cu bortezomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin un tratament anterior.
- în monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant și refractar, care au fost tratați anterior cu un inhibitor de proteazom și un agent imunomodulator și care au înregistrat progresia bolii sub ultimul tratament.

4.2 Doze și mod de administrare

DARZALEX formă farmaceutică subcutanată nu este destinat administrării intravenoase și trebuie administrat numai prin injecție subcutanată, folosind dozele specificate.

DARZALEX trebuie administrat de un profesionist în domeniul sănătății, iar prima doză trebuie administrată într-un mediu unde posibilitatea resuscitării este disponibilă.

Este important să se verifice eticheta flacoanelor pentru a vă asigura că pacientului i se administrează forma farmaceutică (intravenoasă sau subcutanată) și doza adecvată, conform prescripției.

Pentru pacienții cărora în prezent li se administrează daratumumab intravenos, DARZALEX soluție injectabilă subcutanată poate fi utilizat ca tratament alternativ la forma farmaceutică daratumumab intravenos, începând cu următoarea doză planificată.

Pentru a reduce riscul de reacții legate de perfuzie (RLP), cu daratumumab trebuie administrate medicamente pre- și post-perfuzie. Vezi mai jos „Medicații recomandate administrate concomitent” și pct. 4.4.

Doze

Schema de administrare în asociere cu lenalidomida (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni) și în monoterapie

Doza recomandată de DARZALEX este de 1800 mg soluție injectabilă, administrată subcutanat pe durata a aprox. 3-5 minute, în conformitate cu următoarea schemă de administrare din Tabelul 1.

Tabelul 1: Schemă de administrare a DARZALEX în asociere cu lenalidomidă (regim de administrare cu ciclu de 4 săptămâni) și monoterapie

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1-8	săptămânal (8 doze în total)
Săptămânile 9-24 ^a	la interval de două săptămâni (8 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii ^b	la interval de patru săptămâni

^a Prima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 9

^b Prima doză din schema de administrare la interval de 4 săptămâni se administrează în săptămâna 25

Pentru doza și schema de administrare a medicamentelor administrate în asociere cu DARZALEX soluție injectabilă subcutanată, vezi pct. 5.1 și Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

Schema de administrare în asociere cu bortezomib, melfalan și prednison (regim de tratament cu cicluri a câte 6 săptămâni)

Doza recomandată de DARZALEX este de 1800 mg soluție injectabilă, administrată subcutanat pe durata a aprox. 3-5 minute, în conformitate cu următoarea schemă de administrare din Tabelul 2.

Tabelul 2: Schemă de administrare a DARZALEX în asociere cu bortezomib, melfalan și prednison (VMP); regim de administrare cu ciclu de 6 săptămâni

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1-6	săptămânal (6 doze în total)
Săptămânile 7-54 ^a	la interval de trei săptămâni (16 doze în total)
Din săptămâna 55 până la progresia bolii ^b	la interval de patru săptămâni

^a Prima doză din schema de administrare la interval de 3 săptămâni se administrează în săptămâna 7

^b Prima doză din schema de administrare la interval de 4 săptămâni se administrează în săptămâna 55

Bortezomib se administrează de două ori pe săptămână în săptămânile 1, 2, 4 și 5 pentru primul ciclu de 6 săptămâni, după care se administrează o dată pe săptămână în săptămânile 1, 2, 4 și 5 în următoarele opt cicluri de 6 săptămâni. Pentru informații despre doza de VMP și schema de administrare atunci când se asociază cu DARZALEX soluție injectabilă subcutanată, vezi pct. 5.1.

Schema de administrare în asociere cu bortezomib, talidomidă și dexametazonă (regimuri de tratament cu cicluri de 4 săptămâni) pentru tratamentul pacienților nou diagnosticați și care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)

Doza recomandată de DARZALEX este de 1800 mg soluție injectabilă, administrată subcutanat pe durata a aprox. 3-5 minute, în conformitate cu următoarea schemă de administrare din Tabelul 3.

Tabelul 3: Schemă de administrare a DARZALEX în asociere cu bortezomib, talidomidă și dexametazonă ([VTd]; regim de administrare cu ciclu de 4 săptămâni)

Etapă de tratament	Săptămâni	Schemă
Inducție	Săptămânile 1-8	săptămânal (8 doze în total)
	Săptămânile 9-16 ^a	la interval de două săptămâni (4 doze în total)
Oprire pentru chimioterapie în doză mare și TACS		
Consolidare	Săptămânile 1-8 ^b	la interval de două săptămâni

^a Prima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 9

^b Prima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 1, odată cu reluarea tratamentului în urma TACS

Pentru doză și schema de tratament pentru medicamentele administrate în asociere cu DARZALEX soluție injectabilă subcutanată, vezi pct. 5.1 și Rezumatul caracteristicilor produsului aferent.

Schema de administrare în asociere cu bortezomib (Regimul de tratament cu ciclu de 3 săptămâni)

Doza recomandată de DARZALEX este de 1800 mg soluție injectabilă, administrată subcutanat pe durata a aprox. 3-5 minute, în conformitate cu următoarea schemă de administrare din Tabelul 4.

Tabelul 4: Schema de administrare a DARZALEX în asociere cu bortezomib (regim de administrare cu ciclu de 3 săptămâni)

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1-9	săptămânal (9 doze în total)
Săptămânile 10-24 ^a	la interval de trei săptămâni (5 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii ^b	la interval de patru săptămâni

^a Prima doză din schema de administrare la interval de 3 săptămâni se administrează în săptămâna 10

^b Prima doză din schema de administrare la interval de 4 săptămâni se administrează în săptămâna 25

Pentru doză și schema de administrare a medicamentelor utilizate în asociere cu DARZALEX soluție injectabilă subcutanată, vezi pct. 5.1 și Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

Omiterea unei (unor) doze

Dacă se omite o doză planificată de DARZALEX, doza trebuie administrată cât mai curând posibil, iar schema de administrare trebuie modificată în consecință, menținându-se intervalul de tratament.

Modificarea dozelor

Nu se recomandă niciun fel de reducere a dozelor de DARZALEX. Poate fi necesară în schimb temporizarea administrării dozei, pentru a permite restabilirea numărului de celule sanguine în caz de toxicitate hematologică (vezi pct. 4.4). Pentru informații despre medicamentele administrate în asociere cu DARZALEX, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător

În studiile clinice nu au fost necesare modificări ale ratei sau dozei de administrare DARZALEX soluție injectabilă subcutanată în scopul gestionării RLP.

Medicamente recomandate administrate concomitent

Medicație administrată înaintea injecției

Pentru a reduce riscul de RLP la toți pacienții trebuie administrate medicamente pre-injecție cu 1-3 ore înainte de fiecare administrare de DARZALEX soluție injectabilă subcutanată, după cum urmează:

- Corticosteroid (cu acțiune prelungită sau intermediară)
 - Monoterapie:
 - Metilprednisolon 100 mg sau doză echivalentă. După a doua injecție, doza de corticosteroid poate fi redusă la 60 mg metilprednisolon.
 - Tratament asociat:
 - Dexametazonă 20 mg (sau echivalent), administrată înainte de fiecare injecție subcutanată cu DARZALEX. Când dexametazona este corticosteroidul specific tratamentului de fond,

doza de tratament cu dexametazonă va avea rol de premedicație în zilele în care se administrează injecția cu DARZALEX (vezi pct. 5.1).

În zilele de administrare subcutanată cu DARZALEX când pacienții iau dexametazonă (sau un produs echivalent) ca premedicație, nu trebuie administrați alți corticosteroizi specifici tratamentului de fond (de exemplu, prednison).

- Antipiretice (paracetamol între 650 și 1000 mg).
- Antihistaminice (difenhidramină între 25 și 50 mg sau echivalent, cu administrare orală sau intravenoasă).

Medicație administrată după injecție

Medicațiile administrate după injecție au rolul de a reduce riscul de RLP și se administrează astfel:

- Monoterapie:
În prima și a doua zi după toate injecțiile trebuie să se administreze pacienților corticosteroizi pe cale orală (20 mg metilprednisolon sau doza echivalentă a unui corticosteroid cu acțiune intermediară sau prelungită, în conformitate cu standardele locale).
- Tratament asociat:
Se poate administra pe cale orală o doză mică de metilprednisolon (≤ 20 mg) sau echivalent, în prima zi după injecția cu DARZALEX. Totuși, dacă în prima zi după injecția cu DARZALEX se administrează un corticosteroid specific tratamentului de fond (de exemplu, dexametazonă, prednison), există posibilitatea ca alte produse medicinale administrate după injecție să nu mai fie necesare (vezi pct. 5.1).

Dacă pacientul nu suferă RLP majore după primele trei injecții, administrarea corticosteroizilor post-injecție (excluzând corticosteroizii specifici tratamentului de fond) poate fi întreruptă.

În plus, la pacienții cu antecedente de boală pulmonară obstructivă cronică, trebuie luată în considerare utilizarea unor medicații post-injecție, inclusiv bronhodilatatoare cu durată scurtă și lungă de acțiune, precum și corticosteroizi inhalatori. După primele patru injecții, în cazul în care pacientul nu prezintă RLP majore, aceste medicamente inhalatorii post-injecție se pot întrerupe, la latitudinea medicului.

Profilaxia reactivării virusului herpes zoster

Trebuie luată în considerare profilaxia anti-virală pentru prevenirea reactivării virusului herpes zoster.

Categorii speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii specifice cu daratumumab la pacienți cu insuficiență renală. Pe baza analizelor farmacocinetice (FC) populaționale nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii specifice cu daratumumab la pacienți cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct 5.2).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct.5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea DARZALEX la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi pct.5.1).

Greutate corporală (>120 kg)

Un număr limitat de pacienți cu o greutate corporală mai mare de 120 kg au fost studiați utilizând DARZALEX soluție injectabilă subcutanată în doză fixă (1.800 mg) și nu a fost stabilită eficacitatea la

acest grup de pacienți. La momentul actual nu poate fi recomandată niciun fel de ajustare a dozei în funcție de greutatea corporală (vezi pct. 4.4 și 5.2)

Mod de administrare

DARZALEX formă farmaceutică subcutanată nu este destinat administrării intravenoase și trebuie administrat numai prin injecție subcutanată, folosind dozele specificate. Vezi pct. 6.6 pentru precauții speciale înainte de administrare.

Pentru a evita înfundarea acului, atașați acul hipodermic sau setul de infuzie subcutanată la seringă chiar înainte de efectuarea injecției.

Injecții 15 ml DARZALEX soluție injectabilă subcutanată în țesutul subcutanat al abdomenului, la o distanță de aprox. 7,5 cm la dreapta sau stânga ombilicului, timp de aproximativ 3-5 minute. Nu injectați DARZALEX soluție injectabilă subcutanată în alte părți ale corpului, deoarece nu există date disponibile în acest scop. Locurile de administrare trebuie alternate de la o injecție la alta.

DARZALEX soluție injectabilă subcutanată nu trebuie niciodată administrată în zone în care pielea este roșie, tumefiată, dureroasă, întărită sau în zone cu țesut cicatrizat.

Întrerupeți sau încetiniți viteza de administrare dacă pacientul acuză durere. Dacă durerea nu este redusă prin încetinirea administrării, restul dozei poate fi administrat într-un alt loc de pe partea opusă a abdomenului.

Pe durata tratamentului cu DARZALEX soluție injectabilă subcutanată, nu administrați altă medicație subcutanată în același loc în care a fost administrat DARZALEX.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție

Reacții legate de perfuzie

DARZALEX soluție injectabilă subcutanată poate cauza reacții grave și/sau severe legate de RLP, inclusiv reacții anafilactice. În cadrul studiilor clinice, aprox. 11% (52/490) dintre pacienți au suferit o RLP. Majoritatea RLP s-au produs după prima injecție și au fost de gradul 1-2. RLP la injecții ulterioare s-au constatat la mai puțin de 1% dintre pacienți (vezi pct. 4.8).

Perioada mediană până la producerea RLP după administrarea injecției cu DARZALEX a fost de 3,7 ore (interval cuprins între 0,15 și 83 ore). Majoritatea RLP s-au produs în ziua administrării. RLP întârziate s-au produs la mai puțin de 1% dintre pacienți.

Semnele și simptomele de RLP pot include simptome respiratorii, precum congestie nazală, tuse, iritație faringiană, rinită alergică, respirație șuierată și pirexie, disconfort toracic, prurit, frisoane, vărsături, greață și hipotensiune arterială. Au apărut și unele reacții severe, inclusiv bronhospasm, hipoxie, dispnee, hipertensiune arterială și tahicardie (vezi pct. 4.8).

Înainte de tratament, pacienților trebuie să li se administreze antihistaminice, antipiretice și corticosteroizi și să li se ofere monitorizare și consiliere privind RLP, în special în timpul și după prima și a doua injecție. Dacă apare o reacție anafilactică sau cu potențial letal (Gradul 4), trebuie

inițiată imediat procedura adecvată de resuscitare de urgență. Tratamentul cu DARZALEX trebuie întrerupt imediat și definitiv (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Pentru a reduce riscul de RLP întârziate, tuturor pacienților trebuie să li se administreze corticosteroizi pe cale orală după injecția cu DARZALEX (vezi pct. 4.2). În plus, la pacienții cu antecedente de boală pulmonară obstructivă cronică trebuie avută în vedere utilizarea unor medicamente post-injecție pentru tratamentul complicațiilor respiratorii. Utilizarea medicamentelor post-injecție (de exemplu, corticosteroizi inhalatori și bronhodilatatoare cu durată scurtă sau lungă de acțiune) poate fi necesară în cazul pacienților cu boală pulmonară obstructivă cronică (vezi pct. 4.2).

Neutropenie/Trombocitopenie

DARZALEX poate accentua neutropenia și trombocitopenia indusă de tratamentul de fond (vezi pct. 4.8).

Pe durata tratamentului se va monitoriza periodic numărul total de celule sanguine, conform informațiilor de prescriere ale producătorului pentru tratamentele de fond. Pacienții cu neutropenie trebuie monitorizați pentru a se identifica orice semn de infecție. Temporizarea administrării de DARZALEX poate fi necesară pentru a permite refacerea numărului de celule sanguine. La pacienții cu greutate corporală redusă tratați cu DARZALEX subcutanat au fost observate rate mai mari de neutropenie, dar aceasta nu a fost asociată cu rate mai mare de infecții grave. Nu se recomandă niciun fel de reducere a dozelor de DARZALEX. Trebuie avut în vedere tratamentul de susținere cu transfuzii sau factori de creștere.

Interferența cu testul antiglobulinic indirect (testul Coombs Indirect)

Daratumumab se leagă la CD38 prezent la niveluri scăzute în hematii (RBC) și poate duce la un rezultat pozitiv la testul Coombs indirect. Rezultatul pozitiv la testul Coombs indirect mediat de daratumumab poate persista timp de până la 6 luni după ultima administrare de daratumumab. Trebuie recunoscut faptul că daratumumab legat la RBC poate masca detectarea anticorpilor la antigene minore în serul pacientului. Nu sunt afectate determinarea grupei sanguine și a Rh-ului.

Pacienților trebuie să li se determine grupa sanguină și Rh înaintea începerii tratamentului cu daratumumab. Fenotiparea poate fi luată în considerare înaintea începerii tratamentului cu daratumumab, în conformitate cu practica locală. Determinarea genotipului hematiilor nu este influențată de tratamentul cu daratumumab și poate fi efectuată în orice moment.

În cazul unei transfuzii planificate trebuie să înștiințați centrele de transfuzii de sânge despre această interferență cu testele indirecte antiglobulinice (vezi pct. 4.5). Dacă este necesară o transfuzie în regim de urgență, se pot administra RBC compatibile ABO/RhD, fără test pentru detectarea compatibilității încrucișate, conform practicii băncilor de sânge locale.

Interferența cu determinarea Răspunsului Complet

Daratumumab este un anticorp monoclonal IgG1 kappa care poate fi detectat atât prin testul de electroforeză a proteinelor serice (EPS), cât și prin testul de imunofixare (IFE), folosit pentru monitorizarea clinică a proteinei-M endogenă (vezi pct. 4.5). Această interferență poate impacta determinarea unui răspuns complet sau progresiei bolii la pacienții cu mielom de proteină IgG kappa.

Reactivare a virusului hepatitei B (VHB)

Reactivarea virusului hepatitei B, în unele cazuri letală, a fost raportată la pacienți cărora li s-a administrat DARZALEX. Testul screening pentru VHB trebuie efectuat la toți pacienții înainte de inițierea tratamentului cu DARZALEX.

La pacienții cu dovezi de serologie HIV pozitivă, se monitorizează semnele clinice și de laborator care reflectă reactivarea VHB pe parcursul tratamentului și timp de minimum șase luni după încheierea tratamentului cu DARZALEX. Abordarea terapeutică a pacienților se va realiza în conformitate cu ghidurile clinice în vigoare. Se va avea în vedere solicitarea unei consultații efectuate de către un medic specializat în tratamentul hepatitei B, după cum este indicat clinic.

La pacienții în cazul cărora se constată reactivarea VHB pe parcursul tratamentului cu DARZALEX, se suspendă administrarea DARZALEX și se instituie tratamentul adecvat. Reluarea tratamentului cu

DARZALEX la pacienții a căror reactivare a VHB este controlată în mod corespunzător trebuie discutată cu medicii specializați în tratamentul VHB.

Greutate corporală (>120 kg)

Eficacitatea poate fi limitată folosind DARZALEX soluție injectabilă subcutanată la pacienți cu o greutate corporală mai mare de 120 kg (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Excipienți

Acest medicament conține sorbitol (E420). Pacienții cu afecțiuni ereditare de intoleranță la fructoză (HFI) nu trebuie să utilizeze acest medicament (vezi pct. 2).

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Fiind un anticorp monoclonal IgG1κ, este puțin probabil ca excreția renală și metabolizarea mediată de enzima hepatică a daratumumab intact să reprezinte căi importante de eliminare. Așadar, nu se anticipează ca variațiile la nivelul enzimelor cu rol în metabolizarea medicamentelor să afecteze eliminarea daratumumab. Având afinitate ridicată la un epitop unic pe CD38, nu se anticipează ca daratumumab să aibă potențialul de a modifica enzimele cu rol în metabolizarea medicamentelor.

Evaluările farmacocinetice din perspectivă clinică ale daratumumab în asociere cu lenalidomidă, pomalidomidă, talidomidă, bortezomib, melfalan, prednison, carfilzomib și dexametazonă nu au relevat interacțiuni medicamentoase relevante clinic între daratumumab și aceste medicamente cu greutate moleculară mică.

Interferența cu Testul antiglobulinic indirect (testul Coombs indirect)

Daratumumab se leagă de CD38 exprimat în hematii și interferează cu testele de compatibilitate, care includ screening-ul pentru anticorpi și de compatibilitate încrucișată (vezi pct 4.4). Metodele de reducere a interferențelor cauzate de daratumumab includ tratarea RBC cu ditiotritol (DTT) pentru a împiedica legarea daratumumab sau alte metode locale validate. Deoarece sistemul grupei sanguine Kell este de asemenea sensibil la tratamentul DTT, trebuie furnizate unități Kell negative după excluderea sau identificarea alo-anticorpilor utilizând RBC tratate cu DTT. În mod alternativ, fenotiparea sau genotiparea poate fi, de asemenea, luată în considerare (vezi pct. 4.4).

Interferența cu testele de electroforeză a proteinelor serice și de imunofixare

Daratumumab poate fi detectat prin testele de electroforeză a proteinelor serice (EPS) și imunofixare (IFS), folosite pentru monitorizarea bolilor cu imunoglobuline monoclonale (proteina M). Acest lucru poate duce la un rezultat fals pozitiv al testelor EPS și IFS la pacienții cu proteină mielomului IgG kappa, cu impact asupra evaluării inițiale a răspunsurilor complete, conform criteriului Grupului Internațional de Lucru pentru Mielom (IMWG). La pacienții cu răspuns parțial foarte bun persistent, în cazul în care există suspiciuni de interferență cu daratumumab, trebuie luată în considerare utilizarea unui test IFS validat specific pentru daratumumab pentru a distinge daratumumab de orice reziduuri de proteină M endogenă din serul pacientului, facilitând astfel evaluarea corectă a unui răspuns complet.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile cu potențial fertil/Contracepția

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe parcursul și timp de 3 luni după încetarea tratamentului cu daratumumab.

Sarcina

Nu sunt disponibile date la om sau animale pentru a evalua riscul utilizării daratumumab în timpul sarcinii. Este cunoscut faptul că după primul trimestru de sarcină anticorpii monoclonali IgG1

traversează placenta. Prin urmare, daratumumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiile tratamentului pentru mamă sunt considerate mai importante decât riscurile potențiale pentru făt. În cazul în care pacienta rămâne gravidă în timp ce urmează tratament cu acest medicament, aceasta trebuie informată despre riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă daratumumab este excretat în laptele uman sau animal.

IgG maternel se excretă în laptele uman, dar nu intră în circulația neonatală și a nou-născutului/infantilă în cantități considerabile deoarece acestea sunt degradate la nivelul tractului gastro-intestinal și nu sunt absorbite.

Nu se cunoaște efectul daratumumab asupra nou-născuților/sugarilor. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe tratamentul cu DARZALEX ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului pentru mamă.

Fertilitate

Nu sunt disponibile date pentru a determina efectele potențiale ale daratumumab asupra fertilității la bărbați sau femei (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

DARZALEX nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, în cazul pacienților în tratament cu daratumumab, a fost raportată fatigabilitate și acest lucru trebuie luat în considerare atunci când conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse de orice grad ($\geq 20\%$ dintre pacienți) cauzate de daratumumab (formă farmaceutică intravenoasă sau subcutanată) la administrarea sub formă de monoterapie sau tratament asociat au fost RLP, fatigabilitate, greață, diaree, constipație, pirexie, dispnee, tuse, neutropenie, trombocitopenie, anemie, edem periferic, neuropatie senzorială periferică și infecții ale căilor respiratorii superioare. Reacțiile adverse severe care s-au înregistrat au fost septicemie, pneumonie, bronșită, infecții ale căilor respiratorii superioare, edem pulmonar, gripă, pirexie, deshidratare, diaree și fibrilație atrială.

Cu excepția RLP (vezi tabelul 5 de mai jos), profilul de siguranță al DARZALEX forma farmaceutică subcutanată (evaluat la 260 și 258 de pacienți tratați cu forma farmaceutică subcutanată, respectiv intravenoasă) în cadrul studiului MMY3012 de fază III a fost similar cu profilul cunoscut de siguranță al formei farmaceutice intravenoase. Neutropenia este singura reacție adversă raportată cu o frecvență mai mare $\geq 5\%$ pentru DARZALEX forma farmaceutică subcutanată comparativ cu daratumumab administrat intravenos (Gradul 3 sau 4: 13% comparativ cu 8%, valori respective).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 5 prezintă pe scurt reacțiile adverse care au apărut la pacienții tratați cu DARZALEX forma farmaceutică subcutanată sau daratumumab cu forma farmaceutică intravenoasă.

Datele reflectă expunerea la forma farmaceutică subcutanată a DARZALEX (1800 mg) a 490 de pacienți cu mielom multiplu (MM), inclusiv 260 de pacienți dintr-un studiu controlat activ de fază III (studiul MMY3012) care au fost tratați cu DARZALEX soluție injectabilă subcutanată sub formă de monoterapie, și trei studii clinice deschise în care pacienții au fost tratați cu DARZALEX soluție injectabilă subcutanată sub formă de monoterapie (N=31, MMY1004 și MMY1008), și MMY2040, în care pacienții au fost tratați cu DARZALEX soluție injectabilă subcutanată în combinație cu bortezomib, melfalan și prednison (D-VMP, n=67), lenalidomidă și dexametazonă (D-Rd, n=65) sau bortezomib, lenalidomidă și dexametazonă (D-VRd, n=67).

Datele de siguranță reflectă, de asemenea, expunerea la daratumumab intravenos (16 mg/kg) la 2324 pacienți cu mielom multiplu, inclusiv 1910 pacienți tratați cu daratumumab intravenos în combinație cu regimuri de fond, și la 414 pacienți tratați cu daratumumab sub formă de monoterapie. Reacțiile adverse post-comercializare sunt, de asemenea, incluse.

Categoriile de frecvență sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

Tabelul 5: Reacții adverse la pacienții cu mielom multiplu tratați cu daratumumab intravenos sau subcutanat

Aparate, sisteme, organe	Reacție adversă	Frecvența	Frecvența (%)	
			Toate gradele	Gradele 3-4
Infecții și infestări	Infecții ale căilor respiratorii superioare ^a	Foarte frecvente	38%	2%
	Bronșită ^a	Foarte frecvente	14%	2%
	Pneumonie ^a	Foarte frecvente	14%	9%
	Infecții ale tractului urinar	Frecvente	7%	1%
	Gripă	Frecvente	4%	1% [#]
	Septicemie ^a	Frecvente	4%	3%
	Infecție cu citomegalovirus ^a	Frecvente	1%	<1% [#]
	Reactivare a virusului hepatitei B ^a	Mai puțin frecvente	<1%	<1%
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie ^a	Foarte frecvente	40%	33%
	Trombocitopenie ^a	Foarte frecvente	30%	18%
	Anemie ^a	Foarte frecvente	27%	12%
	Limfopenie ^a	Foarte frecvente	13%	11%
	Leucopenie ^a	Foarte frecvente	11%	6%
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție anafilactică ^b	Rare	-	-
Tulburări metabolice și de nutriție	Apetit scăzut	Foarte frecvente	10%	1%
	Hiperglicemie	Frecvente	6%	3%
	Hipocalcemie	Frecvente	5%	1%
	Deshidratare	Frecvente	2%	1% [#]
Tulburări psihiatrice	Insomnie	Foarte frecvente	14%	1% [#]
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie senzorială periferică	Foarte frecvente	26%	3%
	Cefalee	Foarte frecvente	11%	<1% [#]
	Amețeală	Frecvente	9%	<1% [#]
	Parestizie	Frecvente	9%	<1%
Tulburări cardiace	Fibrilație atrială	Frecvente	3%	1%
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială ^a	Foarte frecvente	10%	5%
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse ^a	Foarte frecvente	22%	<1% [#]
	Dispnee ^a	Foarte frecvente	18%	2%
	Edem pulmonar ^a	Frecvente	1%	<1%
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Foarte frecvente	29%	3%
	Constipație	Foarte frecvente	28%	1%
	Greață	Foarte frecvente	23%	1% [#]
	Vărsături	Foarte frecvente	14%	1% [#]
	Pancreatită ^a	Frecvente	1%	<1%
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Iritație	Frecvente	9%	<1% [#]
	Prurit	Frecvente	5%	<1% [#]

Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere de spate	Foarte frecvente	17%	2%
	Spasme musculare	Foarte frecvente	12%	<1% [#]
	Artralgie	Foarte frecvente	10%	1% [#]
	Durere toracică musculo-scheletală	Frecvente	6%	<1% [#]
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Foarte frecvente	23%	3%
	Edem periferic ^a	Foarte frecvente	22%	1%
	Pirexie	Foarte frecvente	22%	1%
	Astenie	Foarte frecvente	18%	2%
	Frisoane	Frecvente	9%	<1% [#]
	Eritem la locul injectiei ^e	Frecvente	4%	0
	Reacții la locul injectării ^{d,e}	Frecvente	8%	0
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Reacție legată de perfuzie ^c			
	Daratumumab intravenos ^f	Foarte frecvente	39%	5%
	Daratumumab subcutanat ^e	Foarte frecvente	11%	1% [#]

[#] Nicio reacție de Grad 4

^a Indică o grupare de termeni

^b Reacție adversă după punerea pe piață a medicamentului

^c Reacția legată de perfuzie include termenii determinați de investigatori ca având legătură cu perfuzia/injecția cu daratumumab

^d Reacțiile la locul injectiei includ termenii determinați de investigatori ca având legătură cu injectarea de daratumumab.

^e Frecvență bazată exclusiv pe studiile subcutanate cu daratumumab (N=490).

^f Frecvență bazată exclusiv pe studiile cu daratumumab intravenos (N=2324).

Notă: Bazat pe 2814 pacienți cu mielom multiplu tratați cu daratumumab intravenos sau subcutanat.

Descrierea anumitor reacții adverse

Reacții legate de perfuzie (RLP)

În studiile clinice (monoterapie și tratamente asociate; N=490) cu DARZALEX subcutanat, incidența RLP de orice grad a fost de 10,2% la prima injecție de DARZALEX (1800 mg, săptămâna 1), 0,2% la injecția din săptămâna 2, și 0,8% la injecțiile ulterioare. RLP de gradul 3 au fost observate la 1,4% dintre pacienți. Niciun pacient nu a prezentat RLP de gradul 4.

Semnele și simptomele severe de RLP pot include simptome respiratorii precum congestie nazală, tuse, iritație faringiană, rinită alergică, respirație șuierată, dar și pirexie, dureri toracice, prurit, frisoane, vărsături, greață și hipotensiune arterială. S-au produs și unele reacții severe, inclusiv bronhospasm, hipoxie, dispnee, hipertensiune arterială și tahicardie (vezi pct. 4.4).

Reacții la locul injectării (RLI)

În studii clinice (N=490) cu DARZALEX formulă subcutanată, incidența reacțiilor la locul injectării de orice grad a fost de 8,2%. Nu s-au produs RLI de gradul 3 sau 4. Cel mai frecvent RLI (≥1%) a fost eritemul, întărirea pielii la locul injectării, prurit.

Infecții

La pacienții tratați cu DARZALEX formă farmaceutică subcutanată sub formă de monoterapie, incidența infecțiilor a fost similară între DARZALEX forma subcutanată (52,9%) comparativ cu grupurile cu tratament intravenos cu daratumumab (50,0%). În plus, s-au produs infecții de gradul 3 sau 4 cu frecvențe similare între DARZALEX forma subcutanată (11,7%) și daratumumab intravenos (14,3%). Majoritatea infecțiilor au fost controlabile și au provocat rar întreruperea tratamentului. Pneumonia a fost cea mai frecvent raportată infecție severă (gradul 3 sau 4) între studii.

La pacienții cărora li s-a administrat daratumumab intravenos în tratament asociat s-au raportat infecții de gradul 3 sau 4 după cum urmează:

În studiile efectuate la pacienții cu boală recidivantă/refractară: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 27%, Rd: 23%; DPd: 28%.

În studiile efectuate la pacienți recent diagnosticați: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.

Pneumonia a fost infecția severă (Grad 3 sau 4) raportată cel mai frecvent în cadrul studiilor. În studiile controlate activ, întreruperea tratamentului din cauza infecțiilor a avut loc la 1- 4% dintre pacienți. Infecțiile letale au fost, în principal, provocate de pneumonie și septicemie.

La pacienții care au primit terapia intravenoasă combinată cu daratumumab, infecțiile letale (Grad 5) s-au raportat după cum urmează:

În studiile efectuate la pacienții cu boală recidivantă/refractară: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%.

În studiile efectuate la pacienți recent diagnosticați: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; D-VTd: 0%, VTd: 0%.

Unde: D = daratumumab; Vd = borteomib-dexametazonă; Rd = lenalidomidă-dexametazonă; Pd = pomalidomidă-dexametazonă; VMP = borteomib-melfalan-prednison; VTd=borteomib-talidomidă-dexametazonă.

Hemoliză

Există un risc teoretic de hemoliză. Monitorizarea continuă a acestui semnal de siguranță va fi realizată în studiile clinice și supravegherea după punerea pe piață.

Alte categorii speciale de pacienți

În studiul clinic de fază III MMY3007, care a comparat tratamentul cu D-VMP cu tratamentul cu VMP la pacienții cu mielom multiplu nou diagnosticați care nu sunt eligibili pentru transplantul autolog de celule stem, analiza de siguranță a subgrupului de pacienți cu scor de performanță ECOG de 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84), a fost în concordanță cu populația generală (vezi pct. 5.1).

Pacienți vârstnici

Dintre cei 3207 de pacienți cărora li s-a administrat daratumumab (n=490 subcutanat; n = 2717 intravenos) în doza recomandată, 38% aveau 65 – 75 ani, iar 17% aveau 75 de ani sau mai mult. Nu au fost observate diferențe generale privind eficacitatea în funcție de vârstă. Incidența reacțiilor adverse grave a fost mai mare la vârstnici decât la pacienții mai tineri. Printre pacienții cu mielom multiplu recidivat și refractar (n = 1827), cele mai frecvente reacții adverse grave care au apărut mai frecvent la vârstnici (≥ 65 ani) au fost pneumonia și septicemia. Printre pacienții cu mielom multiplu recent diagnosticat, care sunt neeligibili pentru transplantul autolog de celule stem (n = 777), cea mai frecventă reacție adversă gravă care a apărut la vârstnici (≥ 75 ani) a fost pneumonia.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat mai jos.

România

Agenția Națională a Medicamentului și a
Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome și semne

Nu au existat cazuri de supradozaj în studiile clinice.

Abordare terapeutică

Nu se cunoaște un antidot specific pentru supradozajul cu daratumumab. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru orice semne sau simptome ale reacțiilor adverse și trebuie instituit imediat un tratament simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice, anticorpi monoclonali, codul ATC: L01XC24

DARZALEX soluție injectabilă subcutanată conține hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20). rHuPH20 are rol local și tranzitoriu de degradare a hialuronanului [(HA), un glicoaminoglican produs în mod natural de corp] în matricea celulară a spațiului subcutanat prin întreruperea legăturii între două zaharuri (N-acetilglucozamină și acidul glucuronic) care includ HA. rHuPH20 are un timp de înjumătățire în piele mai mic de 30 de minute. Nivelurile de hialuronan din țesutul subcutanat revin la normal în 24-48 de ore ca urmare a biosintezei rapide a hialuronanului.

Mecanism de acțiune

Daratumumab este un anticorp monoclonal (AcM) uman IgG1κ care se leagă de proteina CD38 exprimată în procent ridicat pe suprafața celulelor tumorale ale mielomului multiplu, precum și în alte tipuri de celule și țesuturi, la diferite valori. Proteina CD38 are mai multe funcții, cum este adeziunea mediata de receptor, activitate de semnalizare și enzimatică.

S-a demonstrat că daratumumab inhibă puternic *in vivo* creșterea celulelor tumorale cu expresie de CD38. Pe baza studiilor *in vitro*, daratumumab poate utiliza mai multe funcții efectoare, ducând la moartea celulelor tumorale mediata imun. Aceste studii sugerează că în tumorile maligne cu expresie de CD38, daratumumab poate induce liza celulelor tumorale prin citotoxicitate dependentă de complement, citotoxicitate mediata celular dependentă de anticorpi, și fagocitoză celulară dependentă de anticorpi în tumorile cu expresie de CD38. Un subset al celulelor supresoare derivate din mieloid (CD38+MDSCs), celulele T reglatoare (CD38+T_{regs}) și celulele B (CD38+B_{regs}) sunt reduse de liza celulei mediata de daratumumab. Se cunoaște de asemenea că limfocitele T (CD3+, CD4+ și CD8+) exprimă CD38 în funcție de stadiul de dezvoltare și de gradul activării. În contextul tratamentului cu daratumumab au fost observate creșteri semnificative ale numărului absolut de limfocite T CD4+ și CD8+ și ale procentajului de limfocite în sângele integral periferic și în măduva osoasă. În plus, secvențierea ADN-ului receptorului limfocitului T a confirmat creșterea clonalității limfocitului T în condițiile tratamentului cu daratumumab, indicând efecte imunomodulatoare care pot contribui la răspunsul clinic.

Daratumumab a indus apoptoza *in vitro*, după reticularea mediata de Fc. În plus, daratumumab a modulat activitate enzimatică a CD38, inhibând activitatea ciclazei și stimulând activitatea hidrolazei. Semnificația acestor efecte *in vitro* în context clinic, precum și implicațiile asupra creșterii tumorale, nu sunt bine înțelese.

Efecte farmacodinamice

Numărul de celule natural killer (NK) și de celule T

Este cunoscut faptul că celulele NK au o expresie crescută de CD38 și sunt sensibile la liza celulară mediata de daratumumab. În contextul tratamentului cu daratumumab a fost observată scăderea numărului absolut și a procentelor de celule NK totale (CD16+ CD56+) și celule NK activate (CD16+ CD56^{dim}) în sângele periferic și măduva osoasă. Cu toate acestea, valorile inițiale ale celulelor NK nu au demonstrat o asociere cu răspunsul clinic.

Imunogenitatea

La pacienții cărora li s-a administrat daratumumab subcutanat în studiile clinice, mai puțin de 1% dintre aceștia au dezvoltat anticorpi anti-daratumumab ca urmare a tratamentului.

Incidența anticorpilor anti-rHuPH20 non-neutralizanți produși în urma tratamentului a fost de 7,8% (35/447); cu 7,5% (19/255) în grupurile de monoterapie cu DARZALEX formulă subcutanată, și 8,3% (16/192) în grupurile combinate tratate cu DARZALEX formă farmaceutică subcutanată. Anticorpilor anti-rHuPH20 nu au părut să aibă efecte asupra expunerilor la daratumumab. Relevanța clinică a dezvoltării anticorpilor anti-daratumumab sau anti-rHuPH20 după tratamentul cu DARZALEX formă farmaceutică subcutanată nu este cunoscut.

Experiență clinică privind DARZALEX soluție injectabilă subcutanată (formă farmaceutică subcutanată)

Monoterapie – mielom multiplu recidivat/refractor

MMY3012, un studiu deschis randomizat de non-inferioritate de fază III, a comparat eficacitatea și siguranța tratamentului cu DARZALEX soluție injectabilă subcutanată (1800 mg) comparativ cu daratumumab intravenos (16 mg/kg) la pacienți cu mielom multiplu recidivat sau refractor care au primit cel puțin trei linii anterioare de tratament, inclusiv un inhibitor de proteazomă și un agent imunomodulator, sau care erau dublu refractari la un inhibitor de proteazomă (PI) și un agent imunomodulator (IMiD). Tratamentul a continuat până la atingerea unui nivel inacceptabil de toxicitate sau progresia bolii.

Au fost randomizați un total de 522 pacienți: 263 la brațul DARZALEX formă farmaceutică subcutanată și 259 la brațul daratumumab intravenos. Populația de referință și caracteristicile bolii erau similare între cele două grupuri de tratament. Vârsta mediană a pacienților era de 67 de ani (interval: 33-92 ani), 55% erau bărbați, iar 78% erau caucazieni. Greutatea mediană a pacienților a fost de 73 kg (interval: 29 – 138 kg). Pacienții au primit în medie patru linii anterioare de tratament. Un total de 51% dintre pacienți aveau un transplant anterior autolog de celule stem (ASCT), 100% dintre pacienți au fost tratați anterior cu PI(s) și IMiD(s), iar majoritatea pacienților erau refractari la un tratament anterior sistemic, inclusiv PI și IMiD (49%).

Studiul a atins criteriile finale co-principale privind rata generală de răspuns (RGR) în funcție de criteriile de răspuns IMWG (tabelul 6) și C_{trough} maxim la pre-doză ciclul 3 ziua 1 (vezi pct. 5.2).

Tabelul 6: Rezultate cheie ale studiului MMY3012

	Daratumumab subcutanat (N=263)	Daratumumab intravenos (N=259)
Criteriu primar final de evaluare		
Răspuns general (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) ^a	108 (41,1%)	96 (37,1%)
95% CI (%)	(35,1%, 47,3%)	(31,2%, 43,3%)
Raportul ratelor de răspuns (95% CI) ^b		1,11 (0,89, 1,37)
CR sau mai bun, n (%)	5 (1,9%)	7 (2,7%)
Răspuns parțial foarte bun (VGPR)	45 (17,1%)	37 (14,3%)
Răspuns parțial (PR)	58 (22,1%)	52 (20,1%)
Criteriu secundar final de evaluare		
Rata reacțiilor legate de perfuzie, n (%) ^c	33 (12,7%)	89 (34,5%)
Supraviețuire fără progresia bolii, luni		
Mediană (95% CI)	5,59 (4,67, 7,56)	6,08 (4,67, 8,31)
Rată de pericol (95% CI)		0,99 (0,78, 1,26)

^a Bazată pe populația în intenție de tratament.

^b Valoarea p <0,0001 provine dintr-un test Farrington-Manning pentru ipoteza de non-inferioritate.

^c Bazat pe populația de siguranță. Valoarea P <0,0001 pe baza unui test Chi pătrat Cochran Mantel-Haenszel.

Rezultatele de siguranță și tolerabilitate, inclusiv la pacienții cu greutate redusă, au corespuns profilului cunoscut de siguranță pentru DARZALEX formă farmaceutică subcutanată și daratumumab intravenos.

Rezultatele din CTSQ-modificat, un chestionar de raportare a efectelor care evaluează satisfacția pacienților față de tratament, au demonstrat că pacienții tratați cu DARZALEX formă farmaceutică

subcutanată erau mai mulțumiți față de tratamentul lor comparativ cu pacienții cărora li se administra daratumumab intravenos. Totuși, studiile deschise pot fi subiective.

Tratamente asociate în mielomul multiplu

MMY2040 a fost un studiu clinic deschis care a evaluat eficacitatea și siguranța DARZALEX formă farmaceutică subcutanată 1800 mg:

- în asociere cu bortezomib, melfalan și prednison (D-VMP) la pacienți cu mielom multiplu (MM) nou diagnosticat care nu sunt eligibili pentru transplant. Bortezomib a fost administrat prin injecție subcutanată la o doză de 1,3 mg/m² suprafață corporală, de două ori pe săptămână în săptămânile 1, 2, 4 și 5 în primul ciclu de 6 săptămâni (ciclul 1; 8 doze), urmată de administrări o dată pe săptămână în săptămânile 1, 2, 4 și 5 timp de încă opt cicluri de 6 săptămâni (ciclurile 2-9; 4 doze per ciclu). S-au administrat oral melfalan în doză de 9 mg/m² și prednison în doză de 60 mg/m² în zilele 1-4 din cele nouă cicluri de 6 săptămâni (ciclurile 1-9). Tratamentul cu DARZALEX formă farmaceutică subcutanată a continuat până la progresia bolii sau atingerea unei toxicități inacceptabile.
- în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă (D-Rd) la pacienții cu MM recidivat sau refractar. S-a administrat lenalidomidă (25 mg o dată pe zi, oral, în zilele 1-21 din ciclurile repetate de 28 zile [4 săptămâni]) cu o doză redusă de dexametazonă 40 mg/săptămână (sau o doză redusă de 20 mg/săptămână pentru pacienții >75 ani sau BMI<18,5). Tratamentul cu DARZALEX formă farmaceutică subcutanată a continuat până la progresia bolii sau atingerea unui nivel inacceptabil de toxicitate.
- în asociere cu bortezomib, lenalidomidă și dexametazonă (D-VRd) la pacienții cu MM nou diagnosticat care sunt eligibili pentru transplant. Bortezomib a fost administrat prin injecție subcutanată, la o doză de 1,3 mg/m² suprafață corporală, de două ori pe săptămână în săptămânile 1 și 2. Lenalidomida a fost administrată oral în doză de 25 mg o dată pe zi în zilele 1-14; s-a administrat dexametazonă în doză redusă de 40 mg/săptămână în cicluri de 3 săptămâni. Durata totală a tratamentului a fost de 4 cicluri.

Au fost înscrși un număr total de 199 de pacienți (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67). Rezultatele de eficacitate au fost determinate cu ajutorul unui algoritm informatic, pe baza criteriilor IMWG. Studiul a atins criteriul final principal ORR pentru D-VMP și D-Rd, și criteriul final principal VGPR sau mai bun pentru D-VRd (vezi tabelul 7).

Tabelul 7: Rezultate de eficacitate ale studiului MMY2040

	D-VMP (n=67)	D-Rd (n=65)	D-VRd (n=67)
Răspuns global (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%)
Răspuns complet riguros (sCR)	13 (19,4%)	12 (18,5%)	6 (9,0%)
Răspuns complet (CR)	19 (28,4%)	13 (20,0%)	5 (7,5%)
Răspuns parțial foarte bun (VGPR)	20 (29,9%)	26 (40,0%)	37 (55,2%)
Răspuns parțial (PR)	8 (11,9%)	10 (15,4%)	17 (25,4%)
VGPR sau mai bun (sCR + CR + VGPR)	52 (77,6%)	51 (78,5%)	48 (71,6%)
90% ÎI(%)	(67,6%, 85,7%)	(68,4%, 86,5%)	(61,2%, 80,6%)

D-VMP = Daratumumab-bortezomib-melfalan-prednison; D-Rd = Daratumumab-lenalidomidă-dexametazonă; D-VRd = Daratumumab-bortezomib-lenalidomidă-dexametazonă; Daratumumab = DARZALEX formulă subcutanată; ÎI=interval de încredere.

^a Bazată pe subiecții tratați

Experiență clinică cu daratumumab concentrat pentru soluție perfuzabilă (formă farmaceutică intravenoasă)

Mielom multiplu nou diagnosticat

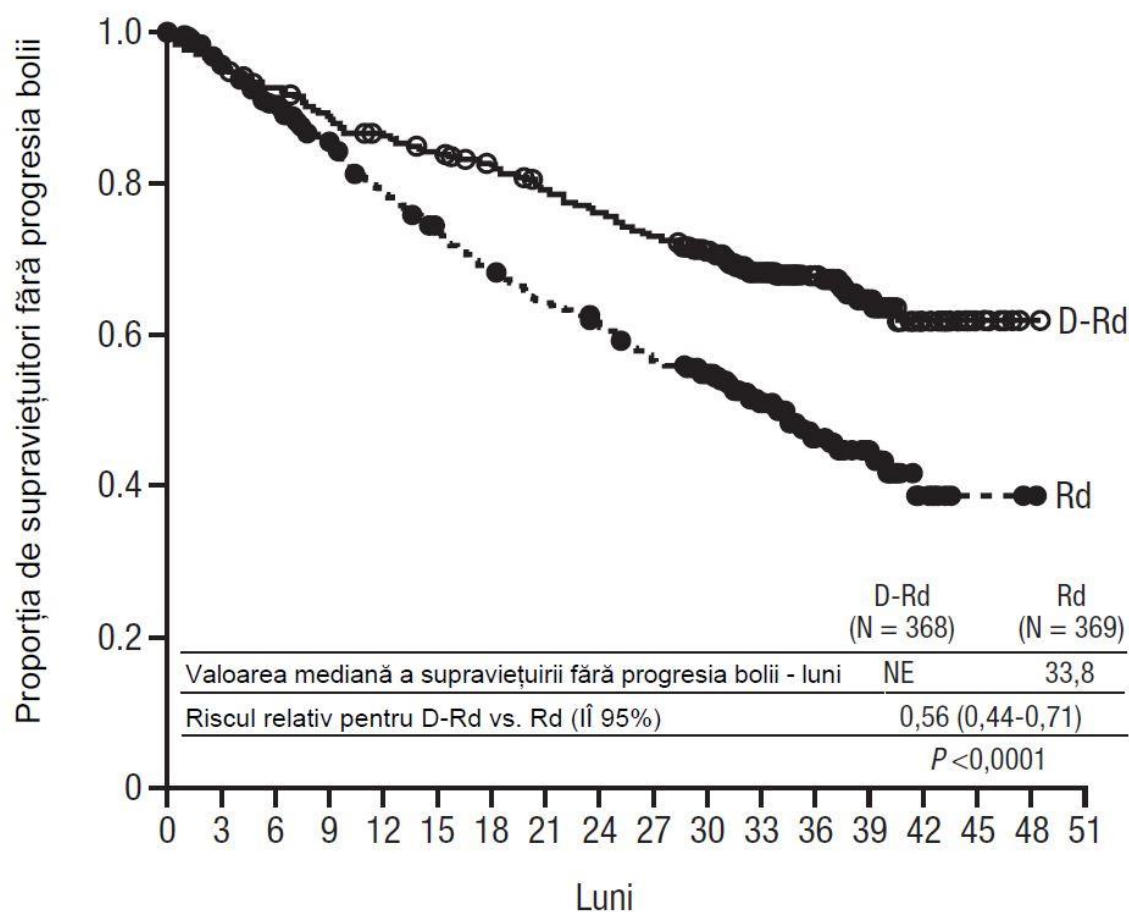
Tratament asociat cu lenalidomidă și dexametazonă la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplantul autolog cu celule stem:

Studiul MMY3008, un studiu de fază III, deschis, randomizat, controlat cu tratament activ, a comparat tratamentul cu daratumumab intravenos 16 mg/kg în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă în doză redusă (DRd) cu tratamentul cu lenalidomidă și dexametazonă în doză redusă (Rd) la pacienți cu mielom multiplu recent diagnosticat. Lenalidomida [25 mg o dată pe zi pe cale orală în zilele 1-21 ale ciclului repetat de 28 de zile (4 săptămâni)] a fost administrată în asociere cu dexametazonă 40 mg/săptămână sub formă de doză redusă pe cale orală sau injecție intravenoasă (sau o doză redusă 20 mg/săptămână la pacienții cu vârsta >75 de ani sau cu indicele de masă corporală (IMC) <18,5). În zilele de administrare a daratumumab intravenos în perfuzie, doza de dexametazonă s-a administrat ca medicație înainte de perfuzie. Dozele de lenalidomidă și dexametazonă au fost ajustate în conformitate cu informațiile producătorului privind prescrierea. Tratamentul a continuat în ambele brațe de studiu, până când s-a înregistrat progresia bolii sau un grad de toxicitate inacceptabil.

A fost randomizat un total de 737 de pacienți: 368 pentru brațul de tratament cu DRd și 369 pentru brațul cu Rd. Caracteristicile demografice și cele ale bolii la momentul inițial au fost similare între cele două grupuri de tratament. Vârsta mediană a pacienților a fost de 73 de ani (interval cuprins între 45 și 90 de ani), iar 44% dintre pacienți au avut vârsta ≥ 75 de ani. Majoritatea pacienților au fost caucazieni (92%), de sex masculin (52%), 34% au avut un scor de performanță ECOG (Grupul Estic de Cooperare în Oncologie) de 0, 49,5% au avut scor de performanță ECOG 1, iar 17% au avut un scor de performanță ECOG ≥ 2 . Douăzeci și șapte la sută dintre pacienți erau în stadiul I conform Sistemului Internațional de Stadializare (ISS), 43% în stadiul II ISS și 29% în stadiul III ISS. Eficacitatea a fost evaluată pe baza supraviețuirii fără progresia bolii (SFP), pe baza criteriilor Grupului Internațional de Lucru pentru Mielom (IMWG).

Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) în Studiul MMY3008 a prezentat o îmbunătățire în brațul DRd comparativ cu brațul Rd; valoarea mediană a SFP nu a fost atinsă în brațul DRd și a fost de 31,9 luni în brațul Rd [riscul relativ (RR)=0,56; ÎI 95%: 0,43, 0,73; $p < 0,0001$], reprezentând o reducere de 44% a riscului de progresie a bolii sau deces la pacienții tratați cu DRd. Rezultatele unei analize SFP actualizate efectuate la aproximativ 9 luni de la data inițială de centralizare a datelor clinice au continuat să demonstreze o îmbunătățire a SFP pentru pacienții din brațul DRd comparativ cu brațul Rd. Valoarea mediană a SFP nu a fost atinsă în brațul DRd și a fost de 33,8 luni în brațul Rd (RR=0,56; ÎI 95%: 0,44, 0,71; $p < 0,0001$).

Figura 1: Curba Kaplan-Meier pentru SFP din Studiul MMY3008



Pacienți cu risc

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

Rezultate suplimentare privind eficacitatea din Studiul MMY3008 sunt prezentate în Tabelul 8 de mai jos.

Tabelul 8: Rezultate suplimentare legate de eficacitate din studiul MMY3008^a

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Răspuns global (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	342 (92,9%)	300 (81,3%)
Valoarea p ^b	<0,0001	
Răspuns complet riguros (sCR)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Răspuns complet (CR)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Răspuns parțial foarte bun (VGPR)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Răspuns parțial (PR)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
CR sau mai bun (sCR + CR)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
Valoarea p ^b	<0,0001	
VGPR sau mai bun (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
Valoarea p ^b	<0,0001	
Rata negativă a BMR ^{a,c} n(%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
Î 95% (%)	(19,9%, 28,9%)	(4,9%, 10,5%)
Raportul probabilităților cu Î 95% ^d	4,04 (2,55, 6,39)	
Valoarea p ^e	<0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomidă-dexametazonă; Rd= lenalidomidă-dexametazonă; BMR=boală minimă reziduală; ÎÎ=interval de încredere

- ^a Bazată pe populația în intenție de tratament
- ^b Valoarea p provine dintr-un test Chi pătrat Cochran Mantel-Haenszel
- ^c Bazată pe pragul de 10^{-5} .
- ^d Se utilizează o estimare Mantel-Haenszel a raportului generic al probabilităților. Un raport al probabilităților > 1 indică un avantaj pentru DRd.
- ^e Valoarea p provine dintr-un test exact al lui Fisher.

La pacienții care au răspuns la tratament, valoarea mediană a timpului până la obținerea răspunsului a fost de 1,05 de luni (interval: 0,2 -15,3 luni) în grupul Rd. Valoarea mediană a duratei răspunsului nu a fost atinsă în grupul DRd și a fost de 34,7 luni (ÎÎ 95%: 30,8, nu s-a putut estima) în grupul Rd.

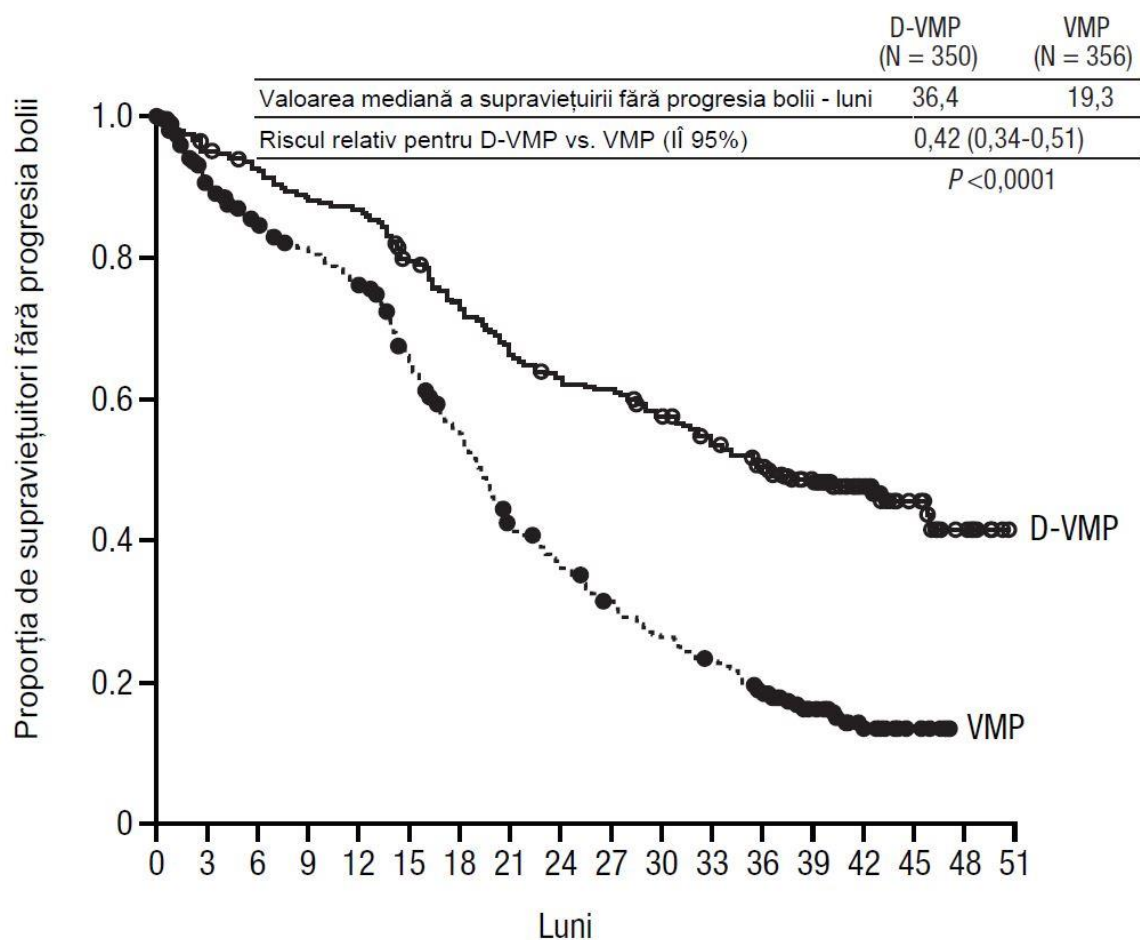
Tratament asociat cu bortezomib, melfalan și prednison (VMP) la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplantul autolog cu celule stem:

Studiul MMY3007, un studiu de fază III, deschis, randomizat, controlat cu tratament activ, a comparat tratamentul cu daratumumab intravenos 16 mg/kg în asociere cu bortezomib, melfalan și prednison (D-VMP) cu tratamentul cu VMP la pacienți cu mielom multiplu recent diagnosticat. Bortezomib a fost administrat sub formă de injecție subcutanată în doză de 1,3 mg/m² de arie a suprafeței corporale de două ori pe săptămână în săptămânile 1, 2, 4 și 5 în primul ciclu de 6 săptămâni (Ciclul 1; 8 doze), urmat de administrări săptămânale în săptămânile 1, 2, 4 și 5 timp de alte 8 cicluri de 6 săptămâni (Ciclurile 2-9; 4 doze per ciclu). Melfalan 9 mg/m² și prednison 60 mg/m² au fost administrate pe cale orală în zilele 1 - 4 ale celor nouă cicluri de 6 săptămâni (Ciclurile 1-9). Tratamentul cu daratumumab intravenos a fost continuat până când s-a înregistrat progresia bolii sau un grad de toxicitate inacceptabil.

A fost randomizat un total de 706 de pacienți: 350 pentru brațul de tratament cu D-VMP și 356 pentru brațul cu VMP. Caracteristicile demografice și cele ale bolii la momentul inițial au fost similare între cele două grupuri de tratament. Vârsta mediană a pacienților a fost de 71 de ani (interval cuprins între 40 și 93 de ani), iar 30% dintre pacienți au avut vârsta ≥ 75 de ani. Majoritatea pacienților au fost caucazieni (85%), de sex feminin (54%), 25% au avut un scor de performanță ECOG de 0, 50% au avut scor de performanță ECOG 1, iar 25% au avut un scor de performanță ECOG 2. Pacienții au prezentat mielom de tip IgG/IgA/lanț ușor în procent de 64%/22%/10%, 19% erau în stadiul I ISS, 42% în stadiul II ISS, 38% în stadiul III ISS, iar 84% au prezentat risc citogenetic standard. Eficacitatea a fost evaluată pe baza SFP, pe baza criteriilor IMWG și a supraviețuirii globale (SG).

Cu o valoare mediană a urmăririi de 16,5 luni, analiza primară a SFP în Studiul MMY3007 a arătat o îmbunătățire în brațul D-VMP comparativ cu brațul VMP; valoarea mediană a SFP nu a fost atinsă în brațul D-VMP și a fost de 18,1 luni în brațul VMP (RR=0,5; ÎÎ 95%: 0,38, 0,65; $p < 0,0001$). Rezultatele unei analize SFP actualizate efectuate după o urmărire mediană de 40 de luni au continuat să demonstreze o îmbunătățire a SFP pentru pacienții din brațul D-VMP comparativ cu brațul VMP. Valoarea mediană a SFP a fost de 36,4 luni în brațul D-VMP și de 19,3 luni în brațul VMP (RR=0,42; ÎÎ 95%: 0,34, 0,51; $p < 0,0001$), reprezentând o scădere cu 58% a riscului de progresie a bolii sau de deces în rândul pacienților tratați cu D-VMP.

Figura 2: Curba Kaplan-Meier pentru SFP în Studiul MMY3007

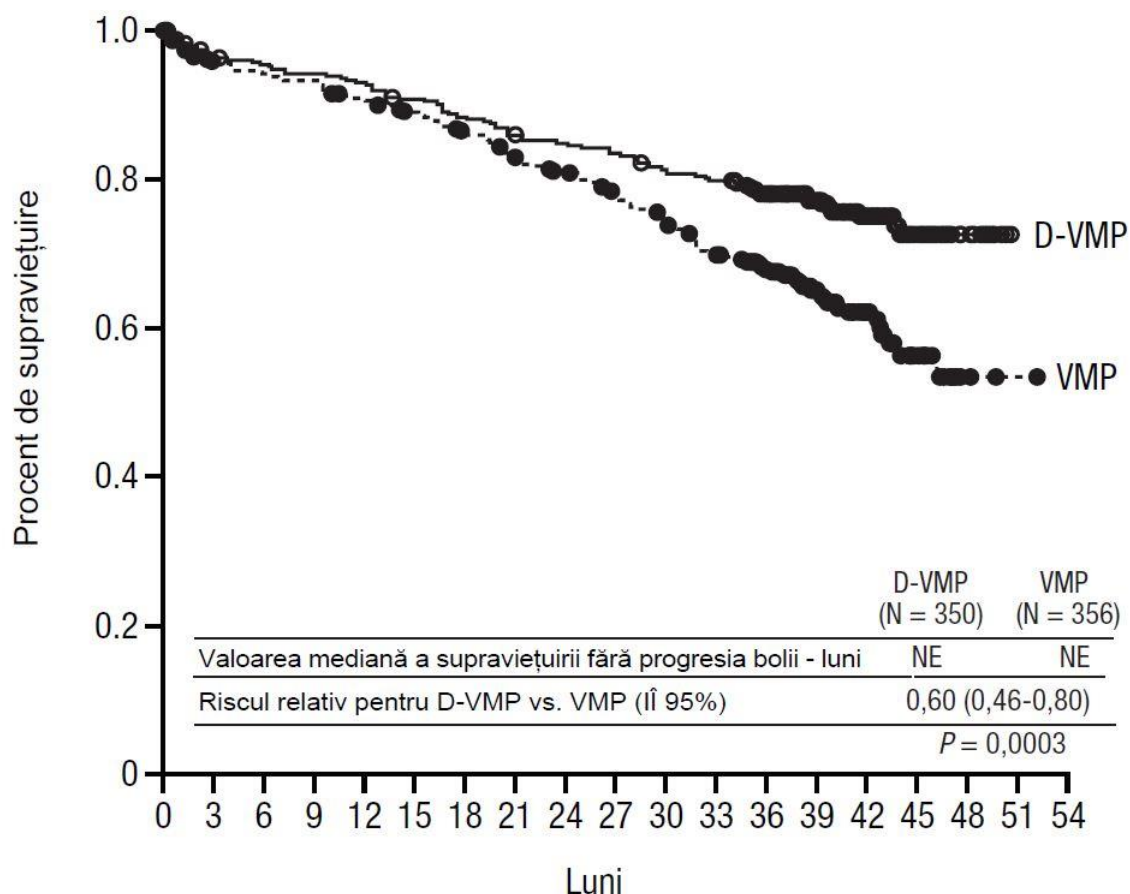


Pacienți cu risc

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

După o urmărire mediană de 40 de luni, D-VMP a prezentat un avantaj din punct de vedere al supraviețuirii globale (SG) față de brațul VMP (RR=0,60; Î 95%: 0,46, 0,80; $p=0,0003$), reprezentând o scădere cu 40% a riscului de deces la pacienții tratați în brațul D-VMP. Mediana SG nu a fost atinsă pentru niciunul dintre brațe.

Figura 3: Curba Kaplan-Meier pentru SG în Studiul MMY3007



Pacienți cu risc

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

Rezultate suplimentare privind eficacitatea din Studiul MMY3007 sunt prezentate în Tabelul 9 de mai jos.

Tabelul 9: Rezultate suplimentare legate de eficacitate din studiul MMY3007^a

	D-VMP (n = 350)	VMP (n = 356)
Răspuns global (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
Valoarea p ^b	< 0,0001	
Răspuns complet riguros (sCR) [n(%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Răspuns complet (CR) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Răspuns parțial foarte bun (VGPR) [n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Răspuns parțial (PR) [n(%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
Rata negativă a BMR (ÎI 95%) ^c (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9, 9,2)
Raportul probabilităților cu ÎI 95% ^d	4,36 (2,64; 7,21)	
Valoarea p ^e	< 0,0001	

D-VMP=daratumumab- bortezomib-melfalan-prednison; VMP=bortezomib-melfalan-prednison; BMR=boală minimă reziduală; ÎI=interval de încredere

^a Bazată pe populația în intenție de tratament

^b Valoarea p provine dintr-un test Chi pătrat Cochran Mantel-Haenszel

^c Bazată pe pragul de 10⁻⁵.

^d Se utilizează o estimare Mantel-Haenszel a raportului generic al probabilităților. Un raport al probabilităților > 1 indică un avantaj pentru D-VMP.

^e Valoarea p provine dintr-un test exact al lui Fisher.

La pacienții care au răspuns la tratament, valoarea mediană a timpului până la obținerea răspunsului a fost de 0,79 de luni (interval: 0,4 -15,5 luni) în grupul D-VMP și de 0,82 de luni (interval: 0,7-12,6 luni) în grupul VMP. Valoarea mediană a duratei răspunsului nu a fost atinsă în grupul D-VMP și a fost de 21,3 luni (interval: 18,4, nu s-a putut estima) în grupul VMP.

O analiză pe subgrupuri s-a efectuat la pacienții cu vârsta de cel puțin 70 de ani sau cei cu vârsta între 65 și 69 de ani cu scor de performanță ECOG 2 sau cu vârsta sub 65 de ani cu comorbiditate semnificativă sau scor de performanță ECOG 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Rezultatele legate de eficacitate în acest subgrup au corespuns celor de la nivelul populației globale. În acest subgrup, valoarea mediană a SFP nu a fost atinsă în grupul D-VMP și a fost de 17,9 luni în grupul VMP (HR=0,56; ÎI 95%: 0,42, 0,75); $p<0,0001$). Rata răspunsului global a fost de 90% în grupul D-VMP și de 74% în grupul VMP (rata VGPR: 29% în grupul D-VMP și 26% în grupul VMP; CR: 22% în grupul D-VMP și 18% în grupul VMP; rata sCR: 20% în grupul D-VMP și 7% în grupul VMP). Rezultatele legate de siguranță din acest subgrup au corespuns, de asemenea, celor de la nivelul populației globale. În plus, analizele de siguranță efectuate în subgrupul de pacienți cu un scor de performanță ECOG 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84) au corespuns, de asemenea, cu cele de la nivelul populației globale.

Tratamentul în asociere cu bortezomib, talidomidă și dexametazonă (VTd) la pacienții eligibili pentru transplant autolog cu celule stem (TACS):

Studiul MMY3006, un studiu clinic de fază III în două părți, deschis, randomizat, controlat cu tratament activ. Prima parte a studiului a comparat tratamentul de inducție și de consolidare cu daratumumab intravenos 16 mg/kg în asociere cu bortezomib, talidomidă și dexametazonă (D-VTd) cu tratamentul cu bortezomib, talidomidă și dexametazonă (VTd) la pacienți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care sunt eligibili pentru TACS. Etapa de consolidare a tratamentului a început la 30 de zile după TACS, când pacientul s-a recuperat suficient iar greșarea era completă. În partea a 2-a a studiului, pacienții cu cel puțin un răspuns parțial (PR) până în ziua 100 post-transplant au fost re-randomizați într-un raport de 1: 1 cu daratumumab doar pentru întreținere sau observare. De acum înainte sunt descrise doar rezultatele din partea 1 a studiului.

Bortezomib a fost administrat prin injecție subcutanată sau intravenoasă în doză de 1,3 mg/m² de arie a suprafeței corporale, de două ori pe săptămână timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 și 11) din ciclurile de tratament de inducție repetate cu durata de 28 de zile (4 săptămâni) (ciclurile 1-4) și două cicluri de consolidare (ciclurile 5 și 6) în urma TACS după ciclul 4. Talidomida a fost administrată oral în doze de 100 mg pe zi în șase cicluri cu bortezomib. Dexametazona (orală sau intravenoasă) a fost administrată în doze de 40 mg în zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 și 23 din ciclurile 1 și 2 și în doze de 40 mg în zilele 1-2 și de 20 mg în următoarele zile de administrare (zilele 8, 9, 15, 16) din ciclurile 3-4. Dexametazona 20 mg a fost administrată în zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16 din ciclurile 5 și 6. În zilele de administrare a perfuziei de daratumumab intravenos, dexametazona a fost administrată intravenos ca medicament pre-perfuzie. Dozele de bortezomib, talidomidă și dexametazonă au fost ajustate conform informațiilor privind prescrierea ale producătorului.

A fost randomizat un total de 1085 de pacienți: 543 pentru brațul de tratament cu D-VTd și 542 pentru brațul cu VTd. Caracteristicile demografice și cele ale bolii la momentul inițial au fost similare între cele două grupuri de tratament. Vârsta mediană a pacienților a fost de 58 de ani (interval cuprins între 22 și 65 de ani). Toți pacienții aveau vârsta ≤ 65 de ani: 43% făceau parte din grupa de vârstă ≥ 60-65 de ani, 41% din grupa de vârstă ≥ 50-60 de ani și 16% aveau vârsta mai mică de 50 de ani. Majoritatea pacienților au fost de sex masculin (59%), 48% au avut un scor de performanță ECOG (Grupul Estic de Cooperare în Oncologie) de 0, 42% au avut scor de performanță ECOG 1, iar 10% au avut un scor de performanță ECOG 2. Patruzeci la sută dintre pacienți erau în stadiul I conform Sistemului Internațional de Stadializare (ISS), 45% în stadiul II ISS și 15% în stadiul III ISS.

Eficacitatea a fost evaluată pe baza ratei răspunsului complet riguros (sCR) în ziua 100 după transplant și fără progresia bolii (SFP).

Tabelul 10: Rezultate legate de eficacitate din Studiul MMY3006^a

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	Valoarea P ^b
Evaluarea răspunsului în ziua 100 post-transplant			
Răspuns complet riguros (sCR)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010
CR sau mai bun (sCR+CR)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	<0,0001
Răspuns parțial foarte bun sau mai bun (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
Rata negativă a BMR ^{c, d} n(%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	<0,0001
Î 95% (%)	(59,5%, 67,8%)	(39,3%, 47,8%)	
Raportul probabilităților cu Î 95% ^e	2,27 (1,78, 2,90)		
Rata negativă a BMR în combinație cu CR sau mai bună ^c n(%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	<0,0001
Î 95% (%)	(29,7%, 37,9%)	(16,6%, 23,5%)	
Raportul probabilităților cu Î 95% ^e	2,06 (1,56, 2,72)		

D-VTd=daratumumab-bortezomib-talidomidă-dexametazonă; VTd=bortezomib-talidomidă-dexametazonă;

BMR=boala minimă reziduală; Î=interval de încredere.

^a Bazată pe populația în intenție de tratament

^b Valoarea p provine dintr-un test Chi pătrat Cochran Mantel-Haenszel

^c Bazată pe pragul de 10⁻⁵.

^d Indiferent de răspuns conform criteriului Grupului Internațional de Lucru pentru Mielom (IMWG).

^e Se utilizează o estimare Mantel-Haenszel a raportului generic al probabilităților pentru tabele stratificate.

Rezultatele unei analize SFP prin cenzurarea pacienților care au fost randomizați pentru întreținerea cu daratumumab în a doua randomizare, la data celei de-a doua randomizări au arătat HR = 0,50; Î 95%: 0,34, 0,75; p = 0,0005.

Mielom multiplu recidivant/refractor

Monoterapie:

Eficacitatea și siguranța clinică a monoterapiei cu daratumumab intravenos în tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant și refractor al căror tratament anterior a inclus un inhibitor de proteazom și un medicament imunomodulator și care au înregistrat progresia bolii sub ultimul tratament a fost demonstrată în cadrul a două studii deschise.

În studiul MMY2002, 106 pacienți cu mielom multiplu recidivant și refractor au fost tratați cu daratumumab intravenos 16 mg/kg până la progresia bolii. Vârsta medie a pacienților a fost de 63,5 ani (interval 31-84 ani), 11% dintre pacienți au avut ≥ 75 ani, 49% au fost pacienți de sex masculin și 79% au fost caucazieni. Pacienții utilizaseră anterior în medie 5 linii de tratament. Optzeci la sută dintre pacienți efectuaseră anterior transplant autolog de celule stem (TACS). Tratamentele anterioare au inclus bortezomib (99%), lenalidomidă (99%), pomalidomidă (63%) și carfilzomib (50%). La momentul inițial, 97% dintre pacienți erau refractari la ultima linie de tratament, 95% erau refractari atât la inhibitori de proteazom (IP) cât și la agenți imunomodulatori (IMiD), 77% erau refractari la agenți alchilanți, 63% erau refractari la pomalidomidă și 48% dintre pacienți erau refractari la carfilzomib.

Rezultatele privind eficacitatea obținute la analiza interimară pre-planificată bazată pe evaluarea Comisiei de Evaluare Independentă (IRC) sunt prezentate în Tabelul 11 de mai jos.

Tabelul 11: Rezultatele privind eficacitatea evaluate de IRC pentru studiul MMY2002

Criteriul final de evaluare privind eficacitatea	Daratumumab intravenos 16 mg/kg N = 106
Rata răspunsului global ¹ (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	31 (29,2)
Î 95% (%)	(20,8, 38,9)
Răspuns complet riguros (sCR) [n (%)]	3 (2,8)

Răspuns complet (CR) [n]	0
Răspuns parțial foarte bun (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Răspuns parțial (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Rata beneficiului clinic (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Mediana duratei răspunsului [luni (Î 95%)]	7,4 (5,5, NE)
Durata medie de timp până la răspuns [luni (interval)]	1 (0,9; 5,6)

¹ Criteriul final de evaluare privind eficacitatea (conform criteriilor Grupului internațional de lucru pentru mielom)
Î=interval de încredere; NE=nu poate fi estimată; MR=răspuns minim

Rata răspunsului global (RRG) în studiul MMY2002 a fost similară, indiferent de tipul de tratament anti-mielom urmat anterior.

La actualizarea privind supraviețuirea, cu o durată medie a urmăririi de 14,7 luni, mediana supraviețuirii globale (SG) a fost de 17,5 luni (Î 95%: 13,7, nu poate fi estimată).

În Studiul GEN501, 42 pacienți cu mielom multiplu recidivant și refractar au fost tratați cu daratumumab intravenos 16 mg/kg până la progresia bolii. Vârsta mediană a pacienților a fost de 64 ani (interval 44-76 ani), 64% au fost pacienți de sex masculin și 76% au fost caucazieni. Pacienții din studiu primiseră anterior în medie 4 linii de tratament. Șaptezeci și patru la sută dintre pacienți au utilizat anterior TACS. Terapiile anterioare au inclus bortezomib (100%), lenalidomidă (95%), pomalidomidă (36%) și carfilzomib (19%). La momentul inițial, 76% dintre pacienți erau refractari la ultima linie de tratament, 64% erau refractari atât la IP cât și la IMiD, 60% erau fost refractari la agenți alchilanți, 36% erau refractari la pomalidomidă și 17% erau refractari la carfilzomib.

Analiză interimară pre-planificată a arătat că tratamentul cu daratumumab la doza de 16 mg/kg a condus la o RRG de 36% cu CR 5% și VGPR 5%. Durata medie de timp până la răspuns a fost de 1 lună (interval: 0,5-3,2). Durata medie a răspunsului nu a fost atinsă (Î 95%: 5,6 luni, nu poate fi estimată).

La actualizarea privind supraviețuirea, cu o durată medie a urmăririi de 15,2 luni, mediana SG nu a fost atinsă (Î 95%: 19,9 luni, nu poate fi estimată), 74% dintre subiecți fiind încă în viață.

Tratament asociat cu lenalidomidă:

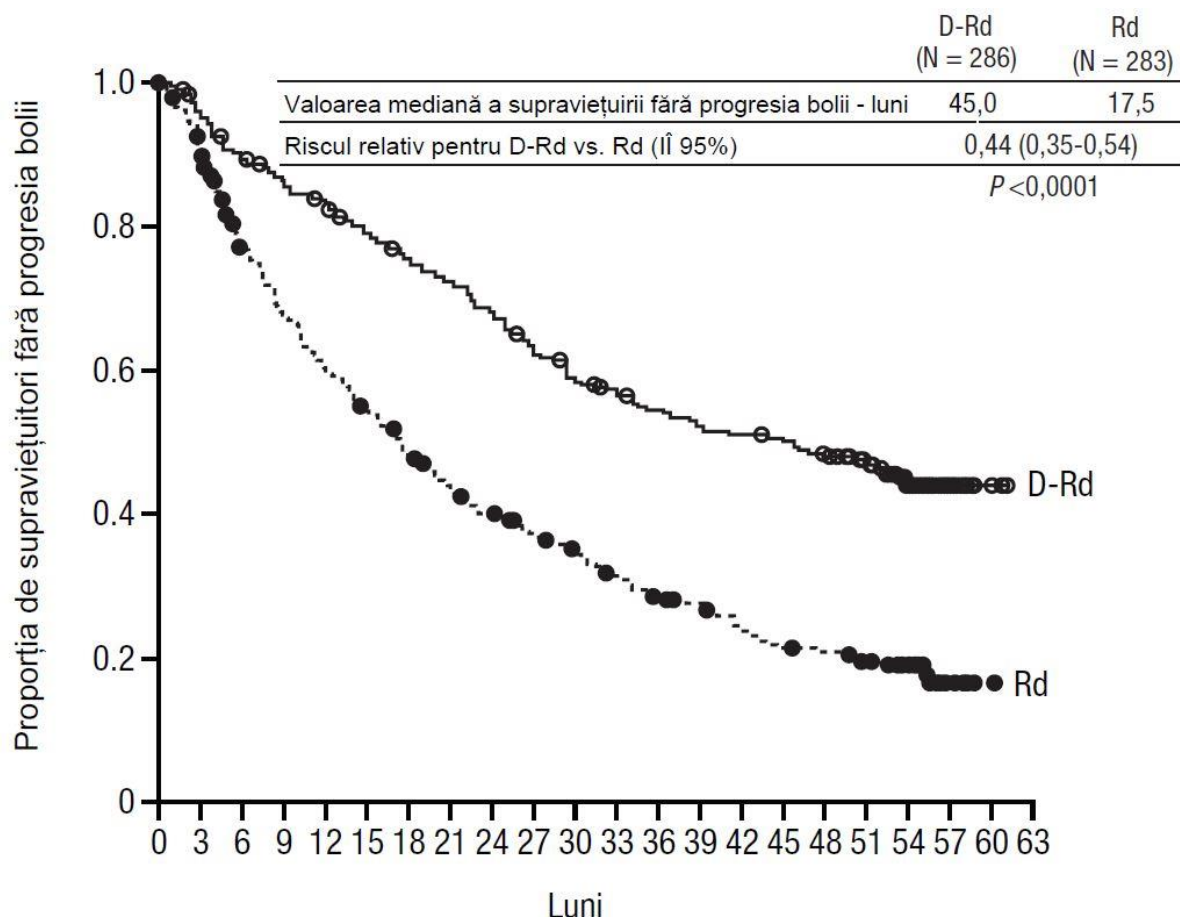
Studiul MMY3003, un studiu clinic de fază III, deschis, randomizat, controlat cu tratament activ, a comparat tratamentul cu daratumumab intravenos 16 mg/kg în asociere cu lenalidomida și dexametazonă în doză mică (DRd) cu tratamentul cu lenalidomidă și dexametazonă în doză mică (Rd) la pacienți cu mielom multiplu recidivant sau refractar cărora li se administrase cel puțin un tratament anterior. Lenalidomida (25 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală în zilele 1-21 ale ciclurilor repetate de 28 de zile [4 săptămâni]) a fost utilizată împreună cu o doză mică de dexametazonă, de 40 mg/săptămână (sau o doză redusă de 20 mg/săptămână pentru pacienții cu vârsta > 75 de ani sau cu IMC < 18,5). În zilele de administrare a daratumumab intravenos în perfuzie, s-au administrat 20 mg din doza de dexametazonă ca medicament înaintea perfuziei, iar restul dozei s-a administrat în prima zi după perfuzie. Tratamentul a continuat în ambele brațe de studiu, până când s-a înregistrat progresia bolii sau un grad de toxicitate inacceptabil.

A fost randomizat un total de 569 de pacienți: 286 pentru brațul de tratament cu DRd și 283 pentru brațul cu Rd. Caracteristicile demografice și cele ale bolii la momentul inițial erau similare între daratumumab intravenos și brațul de control cu tratament activ. Vârsta mediană a pacienților a fost de 65 de ani (interval cuprins între 34 și 89 de ani), iar vârsta a 11% dintre pacienți a fost ≥ 75 de ani. Majoritatea pacienților (86%) utilizase anterior un IP, 55% dintre pacienți utilizaseră anterior un IMiD, inclusiv 18% dintre pacienții cărora li se administrase anterior lenalidomidă, iar 44% dintre pacienți utilizaseră anterior atât un IP cât și un IMiD. La momentul inițial, 27% dintre pacienți erau refractari la ultima linie de tratament. 18% dintre pacienți erau refractari la un singur IP, iar 21% erau refractari la bortezomib. Pacienții refractari la lenalidomidă au fost excluși din studiu.

Cu o valoare mediană a urmăririi de 13,5 luni, analiza primară a SFP din studiul MMY3003 a arătat o îmbunătățire a SFP în brațul de tratament cu DRd comparativ cu brațul de tratament cu Rd; valoarea mediană a SFP nu a fost atinsă în brațul de tratament cu DRd și a fost de 18,4 luni în brațul de

tratament cu Rd (HR=0,37; Î 95%: 0,27, 0,52; $p < 0,0001$). Rezultatele unei analize SFP actualizate efectuate după o urmărire mediană de 55 de luni au continuat să demonstreze o îmbunătățire a SFP pentru pacienții din brațul DRd comparativ cu brațul Rd. Valoarea mediană a SFP a fost de 45,0 luni în brațul DRd și de 17,5 luni în brațul Rd (RR=0,44; Î 95%: 0,35, 0,54; $p < 0,0001$), reprezentând o scădere cu 56% a riscului de progresie a bolii sau de deces în rândul pacienților tratați cu DRd (vezi Figura 4).

Figura 4: Curba Kaplan-Meier pentru SFP în Studiul MMY3003



Pacienți cu risc

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

Rezultatele suplimentare privind eficacitatea din Studiul MMY3003 sunt prezentate în Tabelul 12 de mai jos.

Tabelul 12: Rezultate suplimentare legate de eficacitate din Studiul MMY3003

Numărul pacienților cu răspuns evaluabil	DRd (n = 281)	Rd (n = 276)
Răspuns global (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
Valoarea p^a	$< 0,0001$	
Răspuns complet riguros (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Răspuns complet (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Răspuns parțial foarte bun (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Răspuns parțial (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Valoarea mediană a timpului până la apariția răspunsului [luni (Î 95%)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Durata mediană a răspunsului [luni (Î 95%)]	NE (NE, NE)	17,4 (17,4, NE)
Rata negativă a BMR (Î 95%) ^b (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Raportul probabilităților cu Î 95% ^c	9,31 (4,31; 20,09)	

Valoarea p ^d	< 0,0001
-------------------------	----------

DRd=daratumumab-lenalidomidă-dexametazonă; Rd=lenalidomidă-dexametazonă; BMR=boala minimă reziduală; ÎÎ=interval de încredere; NE=nu poate fi estimat.

^a Valoarea p din testul Chi pătrat Cochran Mantel-Haenszel.

^b Bazată pe populația în intenție de tratament și pragul de 10⁻⁵.

^c Se utilizează o estimare Mantel-Haenszel a raportului generic al probabilităților. Un raport al probabilităților > 1 indică un avantaj pentru DRd.

^d Valoarea p provine dintr-un test exact al lui Fisher.

Valoarea mediană a SG nu a fost atinsă pentru niciunul dintre grupurile de tratament. În condițiile unei valori mediane a perioadei totale de urmărire, de 13,5 luni, riscul relativ pentru SG a fost de 0,64% (ÎÎ 95%: 0,40; 1,01; p = 0,0534).

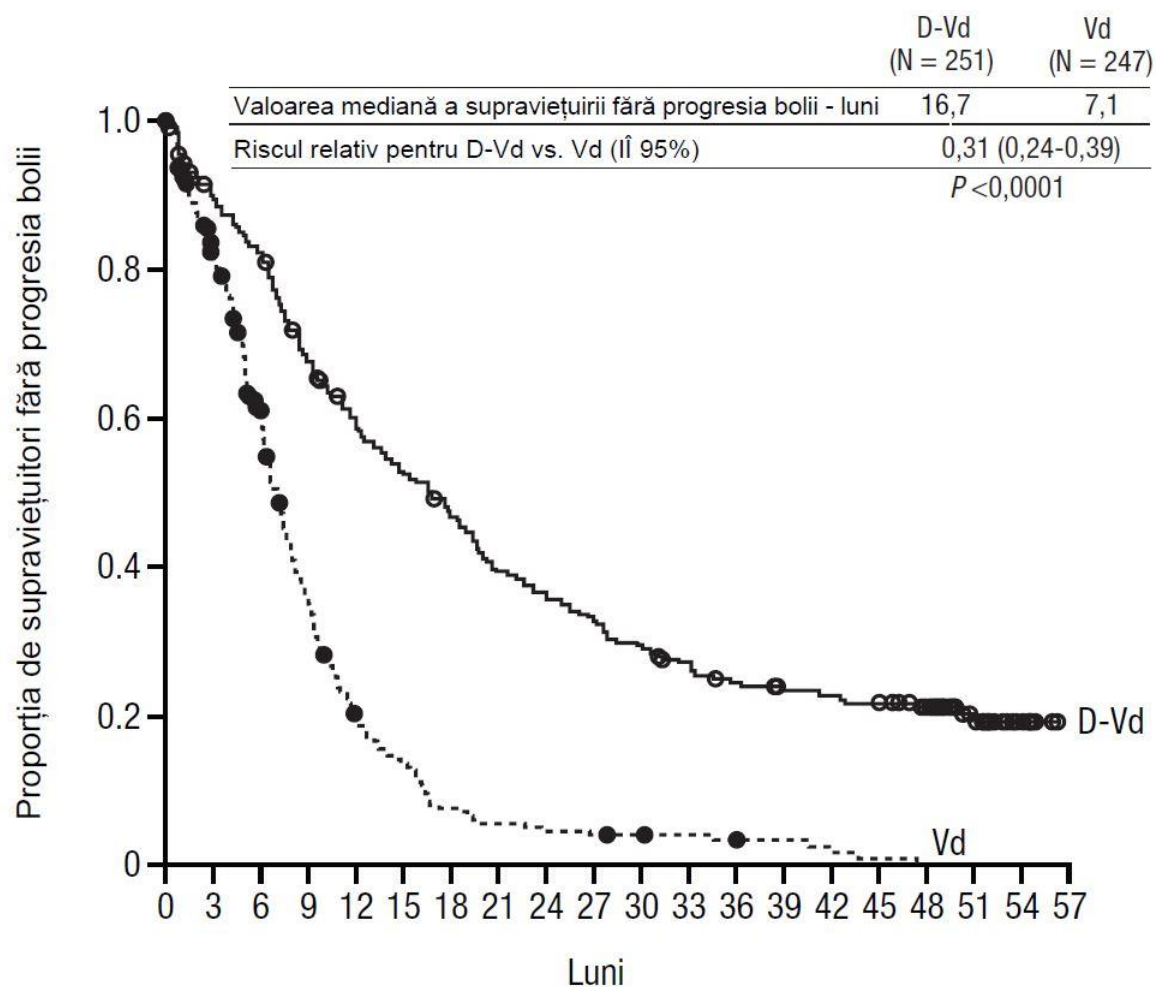
Tratament asociat cu bortezomib:

Studiul MMY3004, un studiu clinic de fază III, deschis, randomizat, controlat cu tratament activ, a comparat tratamentul cu daratumumab intravenos 16 mg/kg asociat cu bortezomib și dexametazonă (DVd) cu tratamentul cu bortezomib și dexametazonă (Vd) la pacienți cu mielom multiplu recidivant sau refractar la tratament cărora li se administrase cel puțin un tratament anterior. Bortezomib a fost administrat prin injecție subcutanată sau perfuzie intravenoasă, în doză de 1,3 mg/m² de suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 și 11) din ciclurile de tratament repetate cu durata de 21 de zile (3 săptămâni), timp de 8 cicluri de tratament în total. Dexametazona a fost administrată pe cale orală în doză de 20 mg, în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 și 12 ale fiecăruia dintre cele 8 cicluri de bortezomib (80 mg pe săptămână în două din cele trei săptămâni ale ciclului de bortezomib) sau în doză redusă, de 20 mg/săptămână pentru pacienții cu vârsta >75 de ani, cu IMC <18,5, cu diabet zaharat insuficient controlat sau cu intoleranță anterioară la administrarea de steroizi. În zilele de administrare a daratumumab intravenos în perfuzie, s-au administrat 20 mg din doza de dexametazonă ca medicament înaintea perfuziei. Tratamentul cu daratumumab intravenos a continuat până când s-a înregistrat progresia bolii sau un grad de toxicitate inacceptabil.

A fost randomizat un total de 498 de pacienți: 251 pentru brațul cu DVd și 247 pentru brațul cu Vd. Caracteristicile demografice și cele ale bolii la momentul inițial erau similare între daratumumab intravenos și brațul de control cu tratament activ. Valoarea mediană a vârstei pacienților a fost de 64 de ani (interval cuprins între 30 și 88 de ani), iar vârsta a 12% dintre pacienți a fost ≥75 de ani. Șaizecișinouă procente (69%) dintre pacienți utilizaseră anterior un IP (la 66% s-a administrat bortezomib), iar 76% dintre pacienți utilizaseră un IMiD (la 42% s-a administrat lenalidomidă). La momentul inițial, 32% dintre pacienți erau refractari la ultima linie de tratament. Treizecișitrei procente (33%) dintre pacienți erau refractari la un singur IMiD, iar 28% erau refractari la lenalidomidă. Pacienții refractari la bortezomib au fost excluși din studiu.

Cu o valoare mediană a urmăririi de 7,4 luni, analiza primară a SFP din studiul MMY3004 a arătat o îmbunătățire a SFP la brațul cu DVd față de brațul cu Vd; valoarea mediană a SFP nu a fost atinsă în brațul de tratament cu DVd și a fost de 7,2 luni în brațul de tratament cu Vd (risc relativ [ÎÎ95%]: 0,39 [0,28, 0,53]; valoare p < 0,0001). Rezultatele unei analize SFP actualizate efectuate după o urmărire mediană de 50 de luni au continuat să demonstreze o îmbunătățire a SFP pentru pacienții din brațul DVd comparativ cu brațul Vd. Valoarea mediană a SFP a fost de 16,7 luni în brațul DVd și de 7,1 luni în brațul Vd (RR [ÎÎ 95% CI]: 0,31 [0,24, 0,39]; p<0,0001), reprezentând o scădere cu 69% a riscului de progresie a bolii sau de deces în rândul pacienților tratați cu DVd (vezi Figura 5).

Figura 5: Curba Kaplan-Meier pentru SFP în Studiul MMY3004



Pacienți cu risc

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

Rezultatele suplimentare privind eficacitatea din Studiul MMY3004 sunt prezentate în Tabelul 13 de mai jos.

Tabelul 13: Rezultatele suplimentare privind eficacitatea din Studiul MMY3004

Numărul pacienților cu răspuns evaluabil	DVd (n = 240)	Vd (n = 234)
Răspuns global (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	199 (82,9)	148 (63,2)
Valoarea p^a	$< 0,0001$	
Răspuns complet riguros (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Răspuns complet (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Răspuns parțial foarte bun (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Răspuns parțial (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Valoarea mediană a timpului până la apariția răspunsului [luni (interval)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Durata mediană a răspunsului [luni (ÎI 95%)]	NE (11,5, NE)	7,9 (6,7; 11,3)
Rata negativă a BMR (ÎI 95%) ^b	8,8% (5,6%, 13,0%)	1,2% (0,3%, 3,5%)
Raportul probabilităților cu ÎI 95% ^c	9,04 (2,53; 32,21)	
Valoarea p^d	0,0001	

DVd=daratumumab-bortezomib-dexametazonă; Vd=bortezomib-dexametazonă; BMR=boala minimă reziduală; ÎI=interval de încredere; NE=nu poate fi estimat.

- a Valoarea p din testul Chi pătrat Cochran Mantel-Haenszel.
- b Bazată pe populația în intenție de tratament și pragul de 10^{-5} .
- c Se utilizează o estimare Mantel-Haenszel a raportului generic al probabilităților. Un raport al probabilităților > 1 indică un avantaj pentru DVd.
- d Valoarea p provine dintr-un test exact al lui Fisher.

Valoarea mediană a SG nu a fost atinsă pentru niciunul dintre grupurile de tratament. În condițiile unei valori mediane a perioadei totale de urmărire, de 7,4 luni (ÎI 95%: 0,0; 14,9), riscul relativ pentru SG a fost de 0,77% (ÎI 95%: 0,47; 1,26; p = 0,2975).

Electrofiziologia cardiacă

Daratumumab este o proteină mare cu o probabilitate redusă de interacțiune directă cu canalele de ioni. Efectul daratumumab asupra intervalului QT a fost evaluat într-un studiu deschis cu 83 pacienți (Studiul GEN501) cu mielom multiplu recidivant și refractar, după perfuzia cu daratumumab (4 până la 24mg/kg). O analiză lineară mixtă FC-FD nu a indicat o creștere mare a intervalului QTcF (de exemplu, mai mare de 20ms) la C_{max} de daratumumab.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu DARZALEX la toate subgrupele de copii și adolescenți în mielomul multiplu (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Expunerea la daratumumab într-un studiu monoterapeutic ulterior administrării dozei recomandate de 1800 mg de DARZALEX formă farmaceutică subcutanată (săptămânal timp de 8 săptămâni, bi-săptămânal timp de 16 săptămâni, ulterior lunar), comparativ cu 16 mg/kg daratumumab intravenos cu același plan de administrare, a indicat non-inferioritatea criteriului co-primar final de evaluare al C_{trough} maxim (pre-doză ciclul 3, ziua 1), cu o medie $\pm$ SD de 593 ± 306 μ g/mL comparativ cu 522 ± 226 μ g/mL pentru daratumumab intravenos, cu o rată medie geometrică de 107,93% (90% ÎI: 95,74-121,67).

În urma administrării dozei recomandate de 1800 mg DARZALEX soluție injectabilă subcutanată, concentrațiile de vârf (C_{max}) au crescut de 4,8 ori, iar expunerea totală (AUC_{0-7} zile) a crescut de 5,4 ori de la prima doză la ultima doză săptămânală (a opta doză). Cele mai mari concentrații minime pentru DARZALEX soluție injectabilă subcutanată sunt observate de obicei la sfârșitul regimurilor de dozaj bi-săptămânale, atât la monoterapie, cât și la tratament asociat.

Concentrațiile minime simulate în urma administrării a 6 doze săptămânale de 1800 mg DARZALEX soluție injectabilă subcutanată în tratament asociat au fost similare cu doza de 1800 mg DARZALEX soluție injectabilă subcutanată în monoterapie.

Absorbție și distribuție

La doza recomandată de 1800 mg, biodisponibilitatea absolută a DARZALEX soluție injectabilă subcutanată este 69%, cu o rată de absorbție de 0,012 oră⁻¹, cu o concentrații maxime produse la 70 - 72 h (T_{max}).

Estimarea model medie prognostică a volumului de distribuție pentru compartimentul central a fost de 5,25 L (36,9% CV), iar compartimentului periferic a fost de 3,78 L, ceea ce sugerează că daratumumab este localizat în principal în sistemul vascular, cu o distribuție limitată în țesutul extravascular.

Metabolism și eliminare

Daratumumab prezintă o farmacocinetică deopotrivă de concentrație și dependentă de timp, cu eliminare paralelă liniară și non-liniară (saturabilă) caracteristică clearance-ului mediat de țintă. Valoarea medie a clearance-ului de daratumumab estimată pe baza modelului FC populațional este de

4,96 mL/h (58,7% CV). Media geometrică model pentru timpul de înjumătățire asociată cu eliminarea liniară este de 20,4 zile (22,4% CV). Pentru regimul monoterapeutic, starea stabilă este obținută la aproximativ 5 luni pentru fiecare perioadă de dozare de 4 săptămâni la doza și planul recomandate (1800 mg; o dată pe săptămână timp de 8 săptămâni, la fiecare 2 săptămâni timp de 16 săptămâni, și ulterior la fiecare 4 săptămâni).

A fost efectuată o analiză FC populațională utilizând date din monoterapia și tratamentul asociată cu DARZALEX soluție injectabilă subcutanată, iar expunerile FC prognozate sunt rezumate în tabelul 14.

Tabelul 14: Expunerea la daratumumab în urma administrării de DARZALEX formă farmaceutică subcutanată (1800 mg) sau daratumumab intravenos (16 mg/kg) în monoterapie

Parametri FC	Cicluri	Daratumumab subcutanat Mediană (percentila 5; 95)	Daratumumab intravenos Mediană (percentila 5; 95)
C_{trough} (μg/mL)	Ciclu 1, prima doză săpt.	123 (36; 220)	112 (43; 168)
	Ciclu 2, ultima doză săpt. (Ciclu 3 ziua 1 C_{trough})	563 (177; 1063)	472 (144; 809)
C_{max} (μg/mL)	Ciclu 1, prima doză săpt.	132 (54; 228)	256 (173; 327)
	Ciclu 2, ultima doză săpt.	592 (234; 1114)	688 (369; 1061)
$AUC_{0-7 \text{ zile}}$ (μg/mL•day)	Ciclu 1, prima doză săpt.	720 (293; 1274)	1187 (773; 1619)
	Ciclu 2, ultima doză săpt.	4017 (1515; 7564)	4019 (1740; 6370)

Grupe speciale de pacienți

Vârstă și sex

Pe baza analizelor FC populaționale la pacienții (33-92 ani) cu monoterapie sau diverse tratamente asociate, vârsta nu a avut niciun efect semnificativ statistic asupra FC daratumumab. Nu este necesară o individualizare a pacienților pe baza vârstei.

Sexul a avut un efect statistic semnificativ asupra FC, cu expuneri puțin mai mari la femei decât la bărbați, dar diferența de expunere nu a fost considerată semnificativă clinic. Nu este necesară o individualizare a pacienților pe baza sexului.

Insuficiența renală

Nu au fost efectuate studii formale cu DARZALEX formă farmaceutică subcutanată la pacienți cu insuficiență renală. Au fost efectuate analize FC populaționale pe baza datelor pre-existente privind funcția renală la pacienții tratați cu DARZALEX formă farmaceutică subcutanată în monoterapie sau diverse tratamente asociate, inclusiv 220 de pacienți cu funcție renală normală (clearance-ul creatininei [CRCL] ≥ 90 mL/min), 273 cu insuficiență renală ușoară (CRCL < 90 și ≥ 60 mL/min), 215 cu insuficiență renală moderată (CRCL < 60 și ≥ 30 mL/min), și 33 cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal. Nu s-au observat diferențe importante din punct de vedere clinic privind expunerea la daratumumab între pacienții cu insuficiență renală și cei cu funcție renală normală.

Insuficiența hepatică

Nu au fost efectuate studii formale cu DARZALEX formă farmaceutică subcutanată la pacienți cu insuficiență renală.

Au fost efectuate analize FC populaționale la pacienți tratați cu DARZALEX formă farmaceutică subcutanată în monoterapie sau diverse tratamente asociate, inclusiv 655 de pacienți cu funcție hepatică normală (bilirubină totală [TB] și aspartat aminotransferază [AST] $\leq$ limita superioară normală [ULN]), 82 cu insuficiență hepatică ușoară [(bilirubină totală $\leq$ ULN și AST $>$ ULN) sau

(ULN < bilirubină totală $\leq 1,5 \times \text{ULN}$)] și 5 pacienți cu insuficiență hepatică moderată ($1,5 \times \text{ULN} < \text{bilirubină totală} \leq 3 \times \text{ULN}$). Nu au fost observate diferențe clinice importante în expunerea la daratumumab între pacienții cu funcție hepatică normală și insuficiență hepatică ușoară. Au fost foarte puțini pacienți cu insuficiență hepatică moderată și niciun pacient cu insuficiență hepatică severă pentru a trage concluzii relevante privind aceste grupuri

Rasa

Pe baza analizelor FC populaționale efectuate în rândul pacienților tratați cu DARZALEX formulă subcutanată în monoterapie sau în diverse tratamente asociate, expunerea la daratumumab a fost similară între rase.

Greutatea corporală

Administrarea în doză fixă de DARZALEX formă farmaceutică subcutanată în monoterapie a condus la o expunere adecvată pentru toate subgrupurile de greutate corporală. Valoarea medie ciclu 3 ziua 1 C_{trough} în subgrupul de greutate corporală redusă (≤ 65 kg) a fost cu 60% mai mare, iar în subgrupul de greutate corporală mare (> 85 kg), cu 12% mai mic decât la subgrupul cu daratumumab intravenos. La unii pacienți cu o greutate corporală > 120 kg, a fost observată o expunere redusă care poate conduce la scăderea eficacității. Totuși, această observație se bazează pe un număr limitat de pacienți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele toxicologice au fost obținute din studii cu daratumumab la cimpanzei și cu un anticorp surogat anti-CD38 la maimuțe cynomolgus. Nu au fost efectuate teste privind toxicitatea cronică.

Nu au fost efectuate studii la animale pentru stabilirea potențialului carcinogenic al daratumumab.

Nu au fost efectuate studii la animale pentru a evalua efectele potențiale ale daratumumab asupra reproducerii sau dezvoltării sau pentru a determina posibilele efecte asupra fertilității la masculi sau femele.

Nu au fost efectuate studii de cancerigenitate, genotoxicitate sau fertilitate pentru hialuronidază umană recombinantă. Nu s-au observat efecte asupra țesuturilor și funcției reproductive și nicio expunere sistemică de hialuronidază la maimuțe cărora li s-au administrat subcutanat 22000 U/kg/săptămână (de 12 ori mai mult decât doza umană) timp de 39 săptămâni. Deoarece hialuronidaza este o formă recombinantă a hialuronidazei umane endogene, nu sunt preconizate efecte de cancerigenitate, mutagenză sau asupra fertilității..

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20)

L-histidină

Clorhidrat monohidrat de L-histidină

L-metionină

Polisorbat 20

Sorbitol (E420)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane nedeschise

1 an

Pe durata perioadei de valabilitate, produsul poate fi păstrat în flacoane nedeschise la temperatura camerei ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) o singură perioadă de până la 24 de ore. Produsul scos din frigider nu se va reintroduce în frigider (vezi pct. 6.6).

Seringa pregătită

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării seringii a fost dovedită pentru un timp de 4 ore la o temperatură ambiantă de până la 30°C (86°F) și la lumină ambiantă. Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare până la utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (între 2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale flaconului după deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

15 ml soluție în flacon din sticlă de tip 1 cu dop din cauciuc elastomeric și sigiliu din aluminiu, cu capac detașabil (flip-off) conținând daratumumab 1800 mg. Ambalaj cu un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

DARZALEX soluție injectabilă subcutanată este un produs de unică folosință și poate fi utilizat imediat.

DARZALEX soluție injectabilă subcutanată trebuie să fie clară până la opalescentă și incoloră până la galben. Nu utilizați dacă sunt prezente particule opace, modificări de culoare sau alte particule străine.

DARZALEX soluție injectabilă subcutanată este compatibilă cu seringile din polipropilenă sau polietilenă; seturi de perfuzie din polipropilenă, polietilenă sau clorură de polivinil (PVC); și ace de transfer și injecție din oțel inoxidabil.

Scoateți flaconul de DARZALEX soluție injectabilă subcutanată din frigider (2°C - 8°C) și lăsați la temperatură ambiantă (15°C - 30°C). Flaconul nedeschis poate fi păstrat la temperatură și lumină ambiantă maximum 24 de ore, în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. A nu se păstra în lumina directă a soarelui. Nu agitați.

Pregătiți seringă de dozaj în condiții aseptice controlate și confirmate. După ce a fost transferat din flacon în seringă, păstrați DARZALEX soluție injectabilă subcutanată până la 4 ore la temperatură și lumină ambiantă (vezi pct 6.3).

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1101/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 mai 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 aprilie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

12/2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE
PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

Biogen Inc.
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
North Carolina
27709
Statele Unite ale Americii

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Irlanda

Samsung Biologics Co, LTD
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
Republica Coreea

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul Caracteristicilor Produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente.
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Anterior lansării DARZALEX (daratumumab) în fiecare stat membru (SM), deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să agreeze conținutul și formatul materialelor educaționale, având ca obiectiv creșterea gradului de conștientizare cu privire la un risc important identificat de „Interferență cu identificarea subgrupelor de sânge minore (antigen minor) (Test Coombs Indirect Pozitiv)” și furnizarea de măsuri cu privire la modul în care să gestioneze acest risc.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să se asigure că în fiecare stat membru (SM) în care DARZALEX (daratumumab) este comercializat, toți profesioniștii din domeniul sănătății care vor prescrie și vor furniza și toți pacienții care vor utiliza acest medicament au acces la/li se furnizează următoarele informații.

Materialele educaționale pentru profesioniștii din domeniul sănătății și Băncile de sânge trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății și băncile de sânge, cu recomandări referitoare la riscul de interferență cu identificarea subgrupelor de sânge minore și la modul de minimizare a acestuia;
- Cardul de alertă a pacientului.

Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății și băncile de sânge trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Tuturor pacienților trebuie să li se determine grupa sanguină și Rh-ul înainte începerii tratamentului cu daratumumab; alternativ, fenotiparea trebuie de asemenea luată în considerare;
- Daratumumab poate determina un rezultat pozitiv la testul Coombs indirect (interferența în testarea compatibilității încrucișate) care poate persista timp de până la 6 luni după ultima perfuzie cu daratumumab; prin urmare, specialiștii în domeniul sănătății trebuie să sfătuiască pacienții să poarte Cardul de alertă a pacientului până la 6 luni după terminarea tratamentului;
- Daratumumab legat de eritrocite (RBC) poate masca detectarea anticorpilor la antigenele minore din serul pacientului;
- Nu sunt afectate determinarea grupei sanguine și a Rh-ului;
- Metodele de reducere a interferențelor cauzate de daratumumab includ tratarea eritrocitelor (RBC) cu ditiotreitol (DTT) pentru a împiedica legarea daratumumab sau alte metode locale validate. Deoarece sistemul grupei sanguine Kell este de asemenea, sensibil la tratamentul DTT, trebuie furnizate unități Kell negative după excluderea sau identificarea alo-anticorpilor utilizând RBC tratate cu DTT. În mod alternativ, genotiparea poate fi, de asemenea, luată în considerare;

- Dacă este necesară o transfuzie în regim de urgență, se pot administra RBC compatibile ABO/RhD, fără testul de detectare a compatibilității încrucișate, conform practicii băncilor de sânge locale.
- În cazul unei transfuzii planificate profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să înștiințeze centrele de transfuzii de sânge despre această interferență cu testele antiglobulinice indirecte;
- Recomandare de a consulta Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP);
- Recomandare de a oferi pacienților Cardul de alertă a pacientului și recomandarea să consulte Prospectulul (PRO).

Cardul de alertă a pacientului trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Un mesaj de avertizare pentru profesionistul din domeniul sănătății care tratează pacientul în orice moment, chiar și în condiții de urgență, conform căruia pacientul utilizează DARZALEX (daratumumab) și că acest tratament este asociat cu un risc important identificat de Interferență cu identificarea subgrupelor de sânge minore (antigen minor) (Test Coombs Indirect Pozitiv), care poate persista până la 6 luni după ultima perfuzie cu medicamentul și o referință clară că pacientul trebuie să poarte acest card până la 6 luni după încetarea tratamentului;
- Datele de contact ale medicului prescriptor de DARZALEX (daratumumab);
- Recomandarea consultării Prospectulului (PRO).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU PACHETUL DE ÎNȚIERE CONȚINÂND 11 FLACOANE (CONȚINE CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

DARZALEX 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
daratumumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon de 5 ml concentrat conține daratumumab 100 mg (20 mg/ml).
Un flacon de 20 ml concentrat conține daratumumab 400 mg (20 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid acetic glacial, manitol (E421), polisorbata 20, acetat de sodiu trihidrat, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
Pachet de inițiere: 11 flacoane (6 flacoane x 5 ml + 5 flacoane x 20 ml)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se agita.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1101/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANA

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (100 mg/400 mg) PENTRU 1 FLACON COMPONENT AL PACHETULUI INTERMEDIAR/COMPONENT AL UNUI PACHET DE ÎNȚIERE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DARZALEX 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
daratumumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon de 5 ml concentrat conține daratumumab 100 mg (20 mg/ml).
Un flacon de 20 ml concentrat conține daratumumab 400 mg (20 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid acetic glacial, manitol (E421), polisorbit 20, acetat de sodiu trihidrat, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon, 100 mg/5 ml
1 flacon, 400 mg/20 ml
Component al unui pachet de inițiere, nu se poate vinde separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se agita.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1101/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (100 mg/400 mg) (CONȚINE CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

DARZALEX 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
daratumumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon de 5 ml concentrat conține daratumumab 100 mg (20 mg/ml).
Un flacon de 20 ml concentrat conține daratumumab 400 mg (20 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid acetic glacial, manitol (E421), polisorbat 20, acetat de sodiu trihidrat, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon, 100 mg/5 ml
1 flacon, 400 mg/20 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se agita.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANA

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

DARZALEX 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
daratumumab
Pentru administrare intravenoasă după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 mg/5 ml
400 mg/20 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

DARZALEX 1800 mg soluție injectabilă
daratumumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon de 15 ml conține daratumumab 1800 mg (120 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20), L-histidină, clorhidrat monohidrat de L-histidină, L-metionină, polisorbat 20, sorbitol, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Numai pentru administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se agita.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1101/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANA

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI**

FLACON

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

DARZALEX 1800 mg soluție injectabilă
daratumumab
Administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

15 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

DARZALEX 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă daratumumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este DARZALEX și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați DARZALEX
3. Cum să utilizați DARZALEX
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează DARZALEX
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este DARZALEX și pentru ce se utilizează

Ce este DARZALEX

DARZALEX este un medicament pentru cancer care conține substanța activă daratumumab. Acesta aparține unui grup de medicamente numite „anticorpi monoclonali“. Anticorpii monoclonali sunt proteine create pentru recunoașterea și atașarea la ținte specifice din organism. Daratumumab este creat pentru atașarea la celule canceroase specifice din organismul dumneavoastră, astfel încât sistemul imunitar să le poată distruge.

Pentru ce se utilizează DARZALEX

DARZALEX se utilizează la adulți cu vârsta de 18 ani sau peste, care au un tip de cancer numit "mielom multiplu". Aceasta este un tip de cancer al măduvei osoase.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați DARZALEX

Nu utilizați DARZALEX

- dacă sunteți alergic la daratumumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Nu utilizați DARZALEX dacă cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra DARZALEX.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați DARZALEX, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Reacții legate de perfuzie

DARZALEX este administrat prin perfuzie (picurare) într-o venă. Înainte și după fiecare perfuzie cu DARZALEX, vi se vor administra medicamente care scad riscul de apariție a unor reacții legate de perfuzie (vezi „Medicamente administrate în timpul tratamentului cu DARZALEX“ de la pct. 3). Aceste reacții pot să apară în timpul perfuziei sau în decurs de 3 zile de la administrarea perfuziei.

În unele cazuri poate apărea o reacție alergică severă care poate include umflare a feței, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului, dificultăți de înghițire sau de respirație sau o erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărimi (urticarie).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți oricare dintre reacțiile legate de perfuzie enumerate la pct. 4 în partea de sus.

Dacă prezentați reacții legate de perfuzie, este posibil să aveți nevoie de alte medicamente, sau poate fi necesar ca perfuzia să fie încetinită sau oprită. Atunci când aceste reacții dispar sau se ameliorează, perfuzia poate fi reîncepută.

Este cel mai probabil ca aceste reacții să apară la prima perfuzie. Dacă ați avut o dată o reacție legată de perfuzie este mai puțin probabil ca aceasta să apară din nou. Medicul dumneavoastră poate decide să nu utilizeze DARZALEX dacă aveți o reacție puternică la perfuzie.

Scăderea numărului de celule din sânge

DARZALEX poate reduce numărul de globule albe din sânge care ajută în lupta împotriva infecțiilor, precum și numărul unor celule din sânge numite trombocite, care ajută la formarea cheagurilor de sânge. Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați orice simptome de infecție, cum este febra sau simptome ale numărului scăzut de trombocite, cum sunt vânătăi ori sângerări.

Transfuzii de sânge

Dacă aveți nevoie de o transfuzie de sânge, la început vi se va face un test de sânge pentru determinarea grupei sanguine. DARZALEX poate afecta rezultatul acestui test de sânge. Spuneți persoanei care vă face testul că utilizați DARZALEX.

Hepatită B

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată sau ați putea avea acum o infecție cu virusul hepatitei B. Acest lucru este necesar deoarece DARZALEX poate produce reactivarea virusului hepatitei B. Medicul dumneavoastră vă va verifica semnele acestei infecții înainte de începerea tratamentului, pe parcursul tratamentului și o perioadă de timp după încheierea tratamentului cu DARZALEX. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă vi se agravează starea de oboseală sau dacă pielea ori albul ochilor capătă o colorație galbenă.

Copii și adolescenți

DARZALEX nu trebuie administrat copiilor sau adolescenților cu vârsta sub 18 de ani. Aceasta, deoarece nu se cunoaște modul în care îi poate afecta acest medicament.

DARZALEX împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamentele eliberate fără rețetă și medicamentele pe bază de plante.

Sarcina

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra DARZALEX. Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament. Veți decide împreună cu medicul dumneavoastră dacă beneficiul tratamentului depășește riscul pentru copil.

Contracepția

Femeile care urmează tratament cu DARZALEX trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 3 luni după tratament.

Alăptarea

Veți decide împreună cu medicul dumneavoastră dacă beneficiul alăptării este mai mare decât riscul pentru copilul dumneavoastră, deoarece medicamentul poate trece în laptele matern și nu se știe cum va afecta copilul.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil să vă simțiți obosit după administrarea de DARZALEX, acest lucru poate afecta abilitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

DARZALEX conține sodiu

Fiecare flacon de 5 ml conține sodiu 9,3 mg (componenta principală a sării de gătit/masă). Această cantitate este echivalentul a 0,46% din cantitatea maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult.

Fiecare flacon de 20 ml conține sodiu 37,3 mg (componenta principală a sării de gătit/masă). Această cantitate este echivalentul a 1,86% din cantitatea maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult.

3. Cum să utilizați DARZALEX

Doza ce vi se va administra

Medicul dumneavoastră va stabili doza și schema de administrare a DARZALEX. Doza de DARZALEX va depinde de greutatea dumneavoastră corporală.

Doza inițială uzuală de DARZALEX este de 16 mg pe kg de greutate corporală. DARZALEX poate fi administrat singur sau împreună cu alte medicamente utilizate în tratamentul mielomului multiplu. Atunci când se utilizează singur, DARZALEX se administrează astfel:

- o dată pe săptămână în primele 8 săptămâni
- apoi, o dată la 2 săptămâni timp de 16 săptămâni
- apoi, o dată la 4 săptămâni câtă vreme afecțiunea dumneavoastră nu se agravează.

Când DARZALEX este administrat în asociere cu alte medicamente, medicul dumneavoastră poate modifica frecvența de administrare, precum și numărul de tratamente pe care le veți lua.

În prima săptămână, medicul dumneavoastră vă poate administra doza de DARZALEX împărțită în două zile consecutive.

Cum se administrează medicamentul

DARZALEX vi se va administra de către un medic sau o asistentă medicală. Se va administra prin picurare într-o venă („perfuzie intravenoasă”) pe parcursul câtorva ore.

Medicamente administrate în timpul tratamentului cu DARZALEX

Vi se pot administra medicamente pentru a reduce riscul de a face zona zoster.

Înainte de fiecare perfuzie de DARZALEX vi se vor administra medicamente care reduc riscul de apariție a reacțiilor legate de perfuzie. Acestea pot include:

- medicamente pentru reacții alergice (anti-histaminice)
- medicamente pentru tratamentul inflamației (corticosteroizi)
- medicamente pentru febră (ca de exemplu, paracetamol).

După fiecare perfuzie de DARZALEX vi se vor administra medicamente (cum sunt corticosteroizii) pentru a reduce riscul de apariție a reacțiilor legate de perfuzie.

Persoanele cu probleme respiratorii

Dacă aveți probleme de respirație, cum sunt astmul bronșic sau boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), vi se vor administra medicamente inhalatorii care să amelioreze problemele dumneavoastră de respirație:

- medicamente care să ajute căile respiratorii din plămâni să rămână deschise (bronhodilatatoare)
- medicamente pentru reducerea inflamației și iritației la nivelul plămânilor (corticosteroizi)

Dacă vi se administrează mai mult DARZALEX decât trebuie

Acest medicament vi se va administra de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. În eventualitatea în care vi se administrează mai mult decât trebuie (o supradoză), medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru apariția unor efecte secundare.

Dacă uitați să vă prezentați la programarea pe care o aveți pentru administrarea DARZALEX

Este foarte important să ajungeți la toate programările pentru a vă asigura că tratamentul își face efectul. Dacă ratați o programare, faceți altă programare cât mai curând posibil.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, întrebați medicul sau asistenta medicală.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții legate de perfuzie

Spuneți imediat medicului sau asistentei medicale dacă aveți oricare dintre următoarele semne ale unei reacții legate de perfuzie în timpul administrării perfuziei sau în decurs de 3 zile după aceasta. Este posibil să aveți nevoie de alte medicamente, sau poate fi necesar ca perfuzia să fie încetinită sau oprită.

Aceste reacții includ următoarele simptome:

Foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane):

- frisoane
- dureri în gât, tuse
- senzație de rău (greață)
- vărsături
- mâncărimi la nivelul nasului, secreții nazale sau nas înfundat
- respirație întretăiată sau alte probleme de respirație

Frecvente (pot apărea la mai puțin de 1 din 10 persoane) sunt:

- disconfort toracic
- amețeli sau stare de confuzie (tensiune arterială mică)
- mâncărimi
- respirație șuierătoare

Rare (pot apărea până la 1 din 1000 de persoane):

- Reacție alergică severă care poate include umflare a feței, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului, dificultăți de înghițire sau de respirație sau o erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărimi (urticarie). Vezi pct. 2.

Dacă prezentați oricare dintre reacțiile legate de perfuzie de mai sus, spuneți imediat medicului sau asistentei medicale.

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane):

- febră
- senzație accentuată de oboseală
- diaree
- constipație
- apetit scăzut
- dureri de cap
- deteriorare a nervilor, care poate provoca furnicături, amorțeală sau durere
- hipertensiune arterială
- spasme musculare
- umflare a mâinilor, a gleznelor sau a labelor picioarelor
- senzație de slăbiciune
- durere de spate
- frisoane
- infecții pulmonare (pneumonie)
- bronșită
- infecții ale căilor respiratorii – de exemplu, la nivelul nasului, sinusurilor sau gâtului
- număr scăzut de globule roșii care transportă oxigenul în sânge (anemie)
- număr scăzut de globule albe care ajută la lupta împotriva infecțiilor (neutropenie, limfopenie, leucopenie)
- număr scăzut al unui anumit tip de celule din sânge numite trombocite, care ajută la coagularea sângelui (trombocitopenie)
- senzație neobișnuită pe piele (cum ar fi pișcături sau furnicături).

Frecvente (pot apărea la mai puțin de 1 din 10 persoane):

- bătăi neregulate ale inimii (fibrilație atrială)
- acumulare de lichid în plămâni care cauzează dificultăți de respirație
- gripă
- infecție a tractului urinar
- infecție severă în tot corpul (septicemie)
- deshidratare
- nivel ridicat de zahăr în sânge
- nivel scăzut de calciu în sânge
- pancreas umflat
- tipul infecției cu virusul herpes (infecție cu citomegalovirus)

Mai puțin frecvente (pot apărea la mai puțin de 1 din 100 de persoane):

- inflamație a ficatului (hepatită)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat mai jos. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

România

Agenția Națională a Medicamentului și a
Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

5. Cum se păstrează DARZALEX

DARZALEX se va păstra la spital sau la clinică.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C- 8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține DARZALEX

- Substanța activă este daratumumab. Un ml de concentrat conține daratumumab 20 mg. Fiecare flacon de 5 ml concentrat conține daratumumab 100 mg. Fiecare flacon de 20 ml concentrat conține daratumumab 400 mg.
- Celelalte componente sunt: acid acetic glacial, manitol (E421), polisorbit 20, acetat de sodiu trihidrat, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile (vezi „DARZALEX conține sodiu“ la pct. 2).

Cum arată DARZALEX și conținutul ambalajului

DARZALEX este un concentrat pentru soluție perfuzabilă și este un lichid incolor până la galben.

DARZALEX este ambalat într-o cutie din carton ce conține un flacon de sticlă.

DARZALEX este furnizat, de asemenea, sub forma unui pachet de inițiere conținând 11 flacoane (6 flacoane x 5 ml + 5 flacoane x 20 ml).

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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

Janssen-Cilag Ltd.
Tel: +44 1 494 567 444

Acest prospect a fost revizuit în 12/2020.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Acest medicament este de unică folosință.

Pregătiți soluția perfuzabilă, respectând tehnica aseptică, astfel:

- Calculați doza (mg), volumul total (ml) de soluție de DARZALEX necesar și numărul de flacoane cu DARZALEX necesare în funcție de greutatea pacientului.
- Verificați ca soluția de DARZALEX să fie incoloră până la galben. Nu utilizați dacă sunt prezente particule opace, modificări de culoare sau alte particule străine.
- Utilizând o tehnică aseptică, scoateți un volum de clorură de sodiu 0,9% din punga/recipientul de perfuzie care este egal cu volumul necesar de soluție DARZALEX.
- Extrageți cantitatea necesară de soluție DARZALEX și diluați la volumul corespunzător prin adăugarea într-o pungă/recipient de perfuzie care conține clorură de sodiu 0,9%. Pungile/recipientele de perfuzie trebuie să fie din policlorură de vinil (PVC), polipropilenă (PP), polietilenă (PE) sau amestec de poliolefine (PP + PE). Se diluează în condiții aseptice adecvate. Aruncați orice cantitate rămasă neutilizată în flacon.
- Întoarceți ușor punga/recipientul pentru a amesteca soluția. A nu se agita.
- Înainte de administrare, inspectați vizual medicamentele cu administrare parenterală pentru prezența de particule și modificări de culoare. În soluția diluată pot apărea particule proteice foarte mici, translucide spre albe, deoarece daratumumab este o proteină. A nu se utiliza dacă se observă particule vizibile opace, modificări de culoare sau particule străine.
- Deoarece DARZALEX nu conține conservanți, soluțiile diluate trebuie administrate în decurs de 15 ore (inclusiv timpul de perfuzare) la temperatura camerei (15°C-25°C) și la lumină ambientală.
- Dacă nu este utilizată imediat, soluția diluată poate fi păstrată înainte de administrare timp de până la 24 de ore la frigider (între 2°C-8°C) și ferită de lumină. A nu se congela.
- Soluția diluată se administrează prin perfuzie intravenoasă cu ajutorul unui set de perfuzie echipat cu un regulator de debit și cu un filtru încorporat în linia de perfuzie, steril, apirogen, cu legare redusă a proteinelor, din polietersulfonă (PES) (dimensiunea porilor 0,22 sau 0,2 microni). Trebuie utilizate seturi de administrare din poliuretan (PU), polibutadienă (PBD), din PVC, PP sau PE.
- Nu administrați DARZALEX concomitent în aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente.

- Nu păstrați niciun rest de soluție perfuzabilă în vederea reutilizării. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Trasabilitate

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, trebuie înregistrate cu exactitate denumirea comercială și numărul de lot ale medicamentului administrat.

Prospect: Informații pentru pacient

DARZALEX 1800 mg soluție injectabilă daratumumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este DARZALEX și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați DARZALEX
3. Cum să utilizați DARZALEX
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează DARZALEX
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este DARZALEX și pentru ce se utilizează

Ce este DARZALEX

DARZALEX este un medicament pentru cancer care conține substanța activă daratumumab. Acesta aparține unui grup de medicamente numite „anticorpi monoclonali“. Anticorpii monoclonali sunt proteine create pentru recunoașterea și atașarea la ținte specifice din organism. Daratumumab este creat pentru atașarea la celule canceroase specifice din organismul dumneavoastră, astfel încât sistemul imunitar să le poată distruge.

Pentru ce se utilizează DARZALEX

DARZALEX se utilizează la adulți cu vârsta de 18 ani sau peste, care au un tip de cancer numit "mielom multiplu". Aceasta este un tip de cancer al măduvei osoase.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați DARZALEX

Nu utilizați DARZALEX

- dacă sunteți alergic la daratumumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Nu utilizați DARZALEX dacă cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra DARZALEX.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați DARZALEX, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Reacții legate de perfuzie

DARZALEX se administrează sub formă de injecție subcutanată, folosind un ac mic pentru a injecta medicamentul sub piele. Înainte și după fiecare injecție, veți primi medicamente care vă ajută să reduceți riscul de reacții legate de perfuzie (a se vedea „Medicamente administrate în timpul tratamentului cu DARZALEX” de la pct. 3).

Aceste reacții se pot produce în special la prima injecție, iar majoritatea reacțiilor au loc în ziua administrării injecției. Dacă ați avut în trecut o reacție legată de perfuzie, este puțin probabil să se întâmple din nou. Totuși, se pot produce reacții întârziate până la 3-4 zile după administrarea injecției. Medicul dumneavoastră poate decide să întrerupeți tratamentul cu DARZALEX dacă aveți o reacție violentă după administrare.

În unele cazuri poate apărea o reacție alergică severă care poate include umflare a feței, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului, dificultăți de înghițire sau de respirație sau o erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărimi (urticarie). Vezi pct. 4.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți oricare dintre reacțiile legate de perfuzie enumerate la pct. 4 în partea de sus. Dacă prezentați reacții legate de perfuzie, este posibil să aveți nevoie de alte medicamente pentru a trata simptomele sau trebuie să întrerupeți injecțiile. Dacă aceste reacții dispar sau se ameliorează, injecțiile pot fi reluate.

Scăderea numărului de celule din sânge

DARZALEX poate reduce numărul de globule albe din sânge care ajută în lupta împotriva infecțiilor, precum și numărul unor celule din sânge numite trombocite, care ajută la formarea cheagurilor de sânge. Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați orice simptome de infecție, cum este febra sau simptome ale numărului scăzut de trombocite, cum sunt vânătăi ori sângerări.

Transfuzii de sânge

Dacă aveți nevoie de o transfuzie de sânge, la început vi se va face un test de sânge pentru determinarea grupei sanguine. DARZALEX poate afecta rezultatul acestui test de sânge. Spuneți persoanei care vă face testul că utilizați DARZALEX.

Hepatită B

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată sau ați putea avea acum o infecție cu virusul hepatitei B. Acest lucru este necesar deoarece DARZALEX poate produce reactivarea virusului hepatitei B. Medicul dumneavoastră vă va verifica semnele acestei infecții înainte de începerea tratamentului, pe parcursul tratamentului și o perioadă de timp după încheierea tratamentului cu DARZALEX. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă vi se agravează starea de oboseală sau dacă pielea ori albul ochilor capătă o colorație galbenă.

Copii și adolescenți

DARZALEX nu trebuie administrat copiilor sau adolescenților cu vârsta sub 18 de ani. Aceasta, deoarece nu se cunoaște modul în care îi poate afecta acest medicament.

DARZALEX împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamentele eliberate fără rețetă și medicamentele pe bază de plante.

Sarcina

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra DARZALEX. Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament. Veți decide împreună cu medicul dumneavoastră dacă beneficiul tratamentului depășește riscul pentru copil.

Contracepția

Femeile care urmează tratament cu DARZALEX trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 3 luni după tratament.

Alăptarea

Veți decide împreună cu medicul dumneavoastră dacă beneficiul alăptării este mai mare decât riscul pentru copilul dumneavoastră, deoarece medicamentul poate trece în laptele matern și nu se știe cum va afecta copilul.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil să vă simțiți obosit după administrarea de DARZALEX, acest lucru poate afecta abilitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

DARZALEX soluție injectabilă subcutanată conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per 15 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

DARZALEX soluție injectabilă subcutanată conține sorbitol

Sorbitol este o sursă de fructoză. Dacă medicul dumneavoastră vă informează că aveți intoleranță la unele zaharuri sau dacă ați fost diagnosticat cu o afecțiune ereditară de intoleranță la fructoză (HFI), o boală congenitală rară care afectează capacitatea unei persoane de a digera fructoza, consultați medicul înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să utilizați DARZALEX

Doza ce vi se va administra

Doza de DARZALEX soluție injectabilă subcutanată este de 1800 mg.

DARZALEX poate fi administrat singur sau împreună cu alte medicamente utilizate în tratamentul mielomului multiplu.

Atunci când se utilizează singur, DARZALEX se administrează astfel:

- o dată pe săptămână în primele 8 săptămâni
- apoi, o dată la 2 săptămâni timp de 16 săptămâni
- apoi, o dată la 4 săptămâni câtă vreme afecțiunea dumneavoastră nu se agravează.

Când DARZALEX este administrat în asociere cu alte medicamente, medicul dumneavoastră poate modifica frecvența de administrare, precum și numărul de tratamente pe care le veți lua.

Cum se administrează medicamentul

DARZALEX vi se va administra de către un medic sau o asistentă medicală, sub forma unei injecții sub piele (injecție subcutanată), timp de aproximativ 3 - 5 minute. Injecția se administrează în zona stomacului (abdomen), nu în alte părți ale corpului și nu în zone ale abdomenului unde pielea este roșie, tumefiată, dureroasă, întărită sau prezintă țesut cicatrizat.

Dacă suferiți durere în timpul injecției, medicul sau asistentă medicală pot întrerupe injecția și pot continua administrarea acesteia în altă parte a abdomenului.

Medicamente administrate în timpul tratamentului cu DARZALEX

Vi se pot administra medicamente pentru a reduce riscul de a face zona zoster.

Înainte de fiecare injecție cu DARZALEX vi se vor administra medicamente care reduc riscul de apariție a reacțiilor legate de perfuzie. Acestea pot include:

- medicamente pentru reacții alergice (anti-histaminice)
- medicamente pentru tratamentul inflamației (corticosteroizi)
- medicamente pentru febră (ca de exemplu, paracetamol).

După fiecare injecție cu DARZALEX vi se vor administra medicamente (cum sunt corticosteroizii) pentru a reduce riscul de apariție a reacțiilor legate de perfuzie.

Persoanele cu probleme respiratorii

Dacă aveți probleme de respirație, cum sunt astmul bronșic sau boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), vi se vor administra medicamente inhalatorii care să amelioreze problemele dumneavoastră de respirație:

- medicamente care să ajute căile respiratorii din plămâni să rămână deschise (bronhodilatatoare)
- medicamente pentru reducerea inflamației și iritației la nivelul plămânilor (corticosteroizi)

Dacă vi se administrează mai mult DARZALEX decât trebuie

Acest medicament vi se va administra de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. În eventualitatea în care vi se administrează mai mult decât trebuie (o supradoză), medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru apariția unor efecte secundare.

Dacă uitați să vă prezentați la programarea pe care o aveți pentru administrarea DARZALEX

Este foarte important să ajungeți la toate programările pentru a vă asigura că tratamentul își face efectul. Dacă ratați o programare, faceți altă programare cât mai curând posibil.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, întrebați medicul sau asistenta medicală.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții legate de perfuzie

Spuneți imediat medicului sau asistentei medicale dacă aveți oricare dintre următoarele simptome în decurs de 3-4 zile după administrarea injecției. Este posibil să aveți nevoie de alte medicamente, sau poate fi necesar ca injecția să fie încetinită sau oprită.

Aceste reacții includ următoarele simptome:

Foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane):

- frisoane
- dureri în gât, tuse
- senzație de rău (greață)
- vărsături
- mâncărimi la nivelul nasului, secreții nazale sau nas înfundat
- respirație întreruptă sau alte probleme de respirație

Frecvente (pot apărea la mai puțin de 1 din 10 persoane) sunt:

- disconfort toracic
- amețeli sau stare de confuzie (tensiune arterială mică)
- mâncărimi
- respirație șuierătoare

Rare (pot apărea până la 1 din 1000 de persoane):

- Reacție alergică severă care poate include umflare a feței, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului, dificultăți de înghițire sau de respirație sau o erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărimi (urticarie). Vezi pct. 2

Dacă prezentați oricare dintre reacțiile legate de perfuzie de mai sus, spuneți imediat medicului sau asistentei medicale.

Reacții la locul injecției

DARZALEX soluție injectabilă subcutanată poate produce reacții la nivelul pielii sau lângă locul injecției (locale), inclusiv la locul injecției. Aceste reacții sunt frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane), iar simptomele pot include:

- roșeață a pielii
- prurit
- umflare

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane):

- febră
- senzație accentuată de oboseală
- diaree
- constipație
- apetit scăzut
- insomnie
- dureri de cap
- deteriorare a nervilor, care poate provoca furnicături, amorțeală sau durere
- spasme musculare
- dureri ale articulațiilor
- hipertensiune arterială
- spasme musculare
- umflare a mâinilor, a gleznelor sau a labelor picioarelor
- senzație de slăbiciune
- durere de spate
- infecții pulmonare (pneumonie)
- bronșită
- infecții ale căilor respiratorii – de exemplu, la nivelul nasului, sinusurilor sau gâtului
- număr scăzut de globule roșii care transportă oxigenul în sânge (anemie)
- număr scăzut de globule albe care ajută la lupta împotriva infecțiilor (neutropenie, limfopenie, leucopenie)
- număr scăzut al unui anumit tip de celule din sânge numite trombocite, care ajută la coagularea sângelui (trombocitopenie).

Frecvente (pot apărea la mai puțin de 1 din 10 persoane):

- bătaii neregulate ale inimii (fibrilație atrială)
- acumulare de lichid în plămâni care cauzează dificultăți de respirație
- infecție a tractului urinar
- infecție severă în tot corpul (septicemie)
- deshidratare
- nivel ridicat de zahăr în sânge
- nivel scăzut de calciu în sânge
- amețeală
- dureri musculare toracice
- simptome de gripă
- frisoane
- eritem
- prurit
- senzații neobișnuite în piele (furnicături)
- pancreas umflat
- tipul infecției cu virusul herpes (infecție cu citomegalovirus)

Mai puțin frecvente (pot apărea la mai puțin de 1 din 100 de persoane):

- inflamație a ficatului (hepatită)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat mai jos. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

România

Agenția Națională a Medicamentului și a
Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

5. Cum se păstrează DARZALEX

DARZALEX soluție injectabilă subcutanată se va păstra la spital sau la clinică.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C- 8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține DARZALEX

- Substanța activă este daratumumab. Un ml de soluție conține 120 mg daratumumab. Fiecare flacon de 15 ml soluție injectabilă conține 1800 mg daratumumab.
- Celelalte componente sunt: hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20), L-histidină, clorhidrat monohidrat de L-histidină, L-metionină, polisorbitat 20, sorbitol (E420) și apă pentru preparate injectabile (vezi „DARZALEX conține sodiu și sorbitol“ la pct. 2).

Cum arată DARZALEX și conținutul ambalajului

DARZALEX soluție injectabilă subcutanată este un lichid incolor până la galben.

DARZALEX soluție injectabilă subcutanată este furnizat sub forma unei cutii conținând un flacon monodoză din sticlă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101

NL-2333 CB Leiden
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
Tel: +44 1 494 567 444

Acest prospect a fost revizuit în 12/2020.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

DARZALEX soluție injectabilă subcutanată se administrează de un profesionist din domeniul sănătății.

Pentru a preveni erorile de administrare, este important să se verifice etichetele flacoanelor pentru a vă asigura că pacientului i se administrează forma farmaceutică adecvată (intravenoasă sau subcutanată) și în doza prescrisă. DARZALEX soluție injectabilă trebuie administrat exclusiv prin injecție subcutanată, la doza specificată. DARZALEX formă farmaceutică subcutanată nu se administrează intravenos.

DARZALEX soluție injectabilă subcutanată este un medicament de unică folosință și poate fi utilizat imediat.

- DARZALEX soluție injectabilă subcutanată este compatibilă cu seringile din polipropilenă sau polietilenă; seturi de perfuzie din polipropilenă, polietilenă sau clorură de polivinil (PVC); și ace de transfer și injecții din oțel inoxidabil.
- DARZALEX soluție injectabilă subcutanată trebuie să fie clară până la opalescentă și incoloră până la galben. Nu utilizați dacă sunt prezente particule opace, modificări de culoare sau alte particule străine.
- Scoateți flaconul de DARZALEX soluție injectabilă subcutanată din frigider (2°C-8°C) și lăsați la temperatură ambiantă (15°C-30°C). Flaconul nedeschis poate fi păstrat la temperatură

ambiantă maximum 24 de ore, în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. A nu se păstra în lumina directă a soarelui. Nu agitați.

- Pregătiți seringă de dozaj în condiții aseptice controlate și confirmate.
- Pentru a evita înfundarea acului, atașați acul hipodermic sau setul de infuzie subcutanată la seringă chiar înainte de efectuarea injecției.

Păstrarea seringii pregătite

- Dacă seringă care conține DARZALEX nu este folosită imediat, păstrați soluția de DARZALEX timp de până la 4 ore la temperatură și lumină ambiantă.

Administrare

- Injectați 15 ml de DARZALEX soluție injectabilă subcutanată în țesutul subcutanat al abdomenului, la o distanță de aproximativ 7,5 cm la dreapta sau stânga ombilicului, timp de aproximativ 3-5 minute. Nu administrați DARZALEX soluție injectabilă subcutanată în alte părți ale corpului, deoarece nu există date disponibile în acest scop.
- Locurile de administrare trebuie alternate de la o injecție la alta.
- DARZALEX soluție injectabilă subcutanată nu trebuie niciodată administrată în zone în care pielea este roșie, tumefiată, dureroasă, întărită sau în zone cu țesut cicatrizat.
- Întrerupeți sau încetiniți viteza de administrare dacă pacientul acuză durere. Dacă durerea nu este redusă prin încetinirea administrării, restul dozei poate fi administrat într-un alt loc de pe partea opusă a abdomenului.
- Pe durata tratamentului cu DARZALEX soluție injectabilă subcutanată, nu administrați alte medicamente de uz subcutanat în același loc în care a fost administrat DARZALEX.
- Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Trasabilitate

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, trebuie înregistrate cu exactitate denumirea comercială și numărul de lot ale medicamentului administrat.