

Eficacitate,
fără perfuzii
îndelungate!

Acum există
DARZALEX[®] ▼ sc



sc, administrare subcutanată

CP-183483. Data pregătirii: octombrie 2020.

▼ 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.

janssen  Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

 **DARZALEX[®] SC**
daratumumab subcutanat

DARZALEX® sc

Alegeți confortul administrării, fără compromisuri!

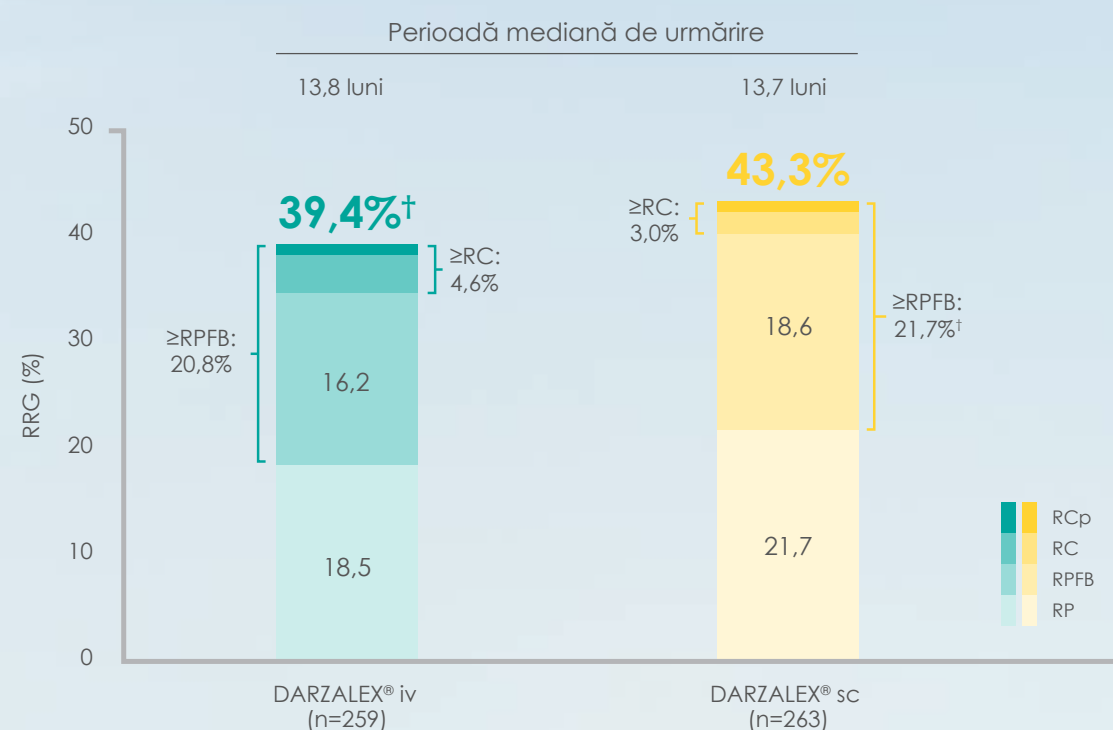
EFICACITATE	Eficacitate comparabilă pentru DARZALEX® sc și DARZALEX® iv ¹⁻⁵
SIGURANȚĂ	Profil de siguranță similar, cu RLP mai puține și mai puțin severe ^{1,4}
CONFORT	Timp de injectare de 3-5 minute încă de la prima doză – timp economisit pentru pacient și pentru personalul medical. ¹ Pentru utilizare subcutanată de la prima doză la toți pacienții nou diagnosticați și de la următoarea doză programată la pacienții tratați în prezent cu DARZALEX® iv ¹
SIMPLITATE	O singură doză fixă – mai puțin timp de pregătire, mai puține pierderi. Disponibil pentru toate indicațiile aprobate ale DARZALEX® iv , fără nicio modificare a schemelor de tratament ¹
EXPERIENȚA PACIENTULUI	Pacienții tratați cu DARZALEX® cu administrare subcutanată au un grad mai mare de satisfacție față de cei tratați cu forma perfuzabilă iv ⁴



Eficacitate, fără perfuzii îndelungate!^{1,4}

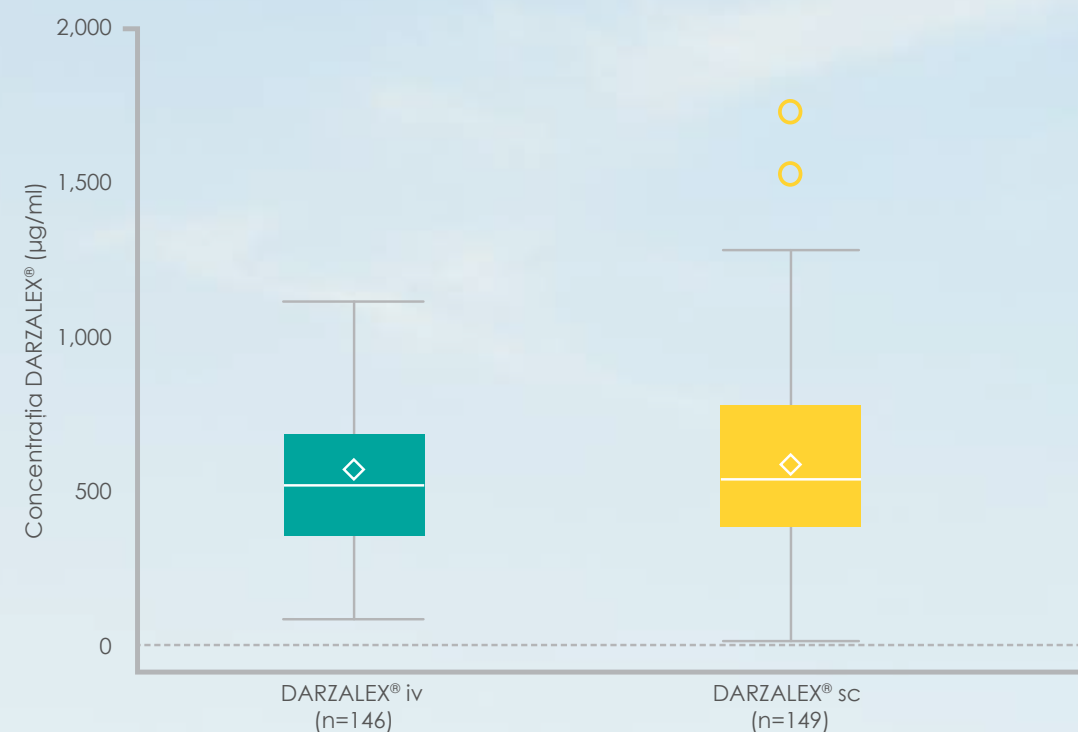
Eficacitatea DARZALEX[®] sc a fost comparabilă cu a DARZALEX[®] iv în studiul COLUMBA^{*4,6}

Profundimea răspunsului ($\geq$ RPFB) obținut cu DARZALEX[®] sc a fost similară cu cea a DARZALEX[®] iv



Adaptat după Usmani *et al.* 2019.

Valoarea medie a C_{min} pentru DARZALEX[®] sc a fost în mod constant similară sau puțin mai mare decât cea a DARZALEX[®] iv[‡]

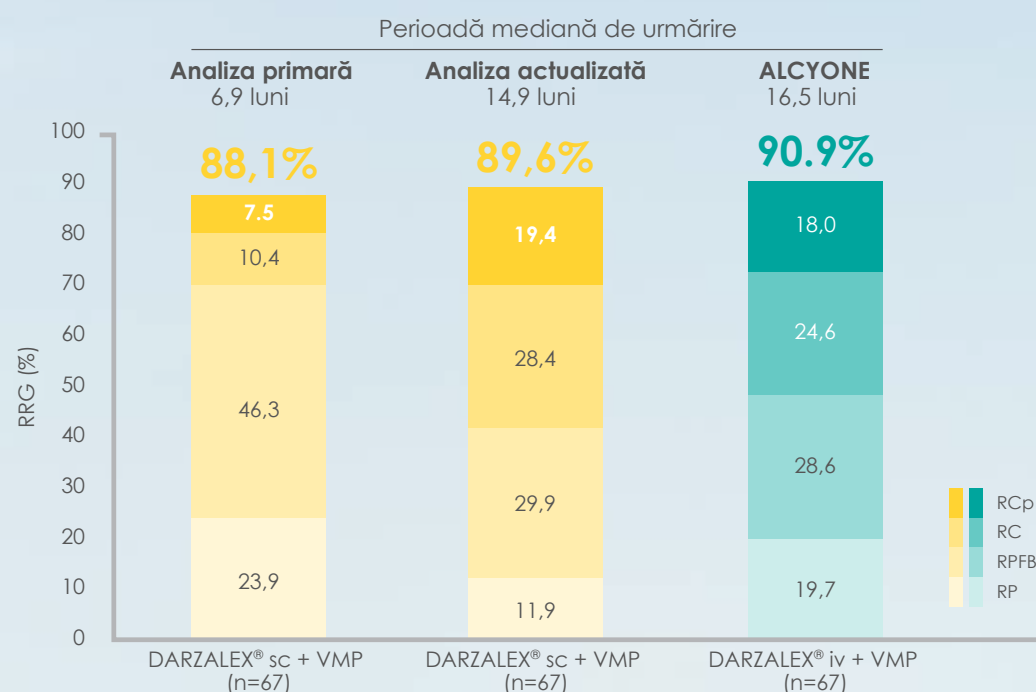


Adaptat după Mateos *et al.* 2020.

Eficacitate, fără perfuzii îndelungate!^{1,4}

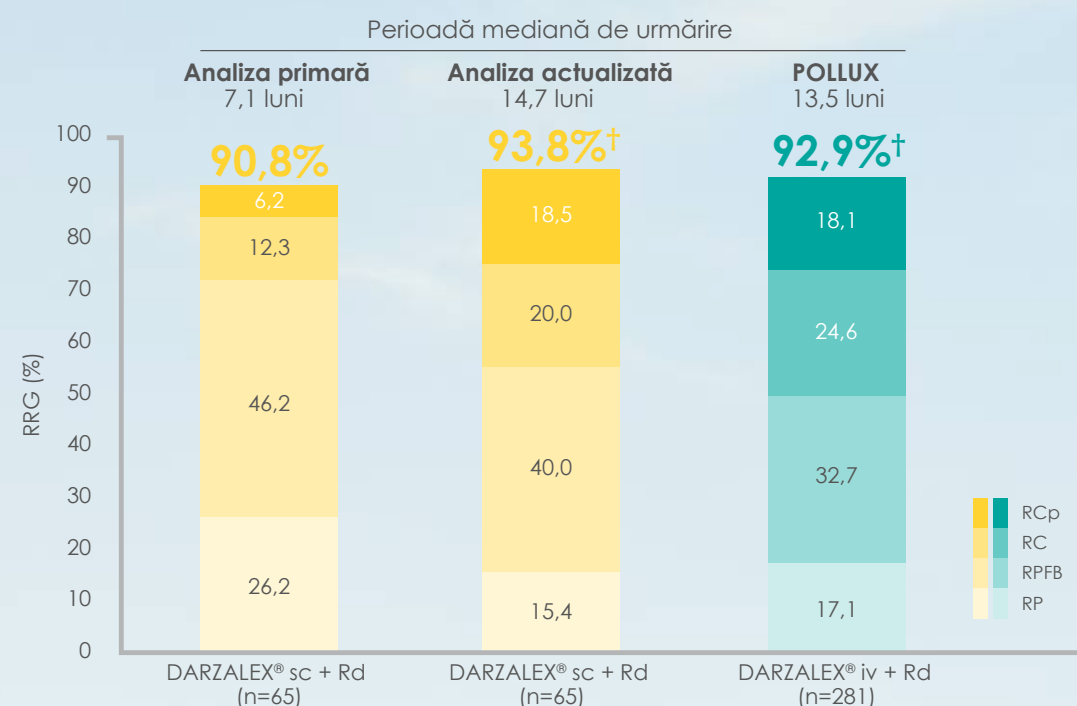
În studiul PLEIADES, DARZALEX® sc în asociere cu terapia standard a demonstrat eficacitate comparabilă cu cea observată în studiile anterioare cu DARZALEX® iv^{\$5}

RRG pentru DARZALEX® sc la pacienții cu MMND neeligibili pentru transplant a fost similară cu cea observată cu DARZALEX® iv



Adaptat după Chari și colaboratorii 2019.

RRG pentru DARZALEX® sc la pacienții cu MMRR cărora li s-a administrat ≥1 linie anterioară de tratament a fost similară cu cea observată cu DARZALEX® iv



Adaptat după Chari et al. 2019.

Nu doar eficacitate, ci și siguranță și simplitate!

Fără disconfortul administrării iv, cu RLP mai puține și mai puțin severe^{1,4,6}

DARZALEX® sc are un profil de siguranță similar cu DARZALEX® iv, cu o rată a RLP semnificativ redusă^{1,4-6}

În studiul COLUMBA, pacienții care au primit DARZALEX® sc au prezentat o reducere de **63% a riscului relativ de RLP** în comparație cu pacienții care au primit DARZALEX® iv (OR: 0,28; 95% ÎI: 0,18–0,44; p<0,0001)**

13%

din pacienții care au primit **DARZALEX® sc** (33/260) **au prezentat o RLP**

35%

din pacienții care au primit **DARZALEX® iv** (89/258) **au prezentat o RLP**

În studiile clinice cu DARZALEX® sc:

Majoritatea RLP au fost de gradul 1-2 și au apărut la prima injecție¹

Timpul median până la debutul unei RLP a fost de 3,7 ore; reacții întârziate s-au înregistrat la <1% din pacienți¹

Incidența reacțiilor de orice grad la locul injectării a fost de 8,2% și nu au fost observate reacții de gradele 3 sau 4 la locul injectării¹

Informații esențiale din Rezumatul caracteristicilor produsului DARZALEX: DARZALEX 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă. DARZALEX 1800 mg soluție injectabilă. **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 administratcel puțin un tratament anterior; în monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat 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. **Doze și mod de administrare:** Pentru a reduce riscul de reacții legate de perfuzie (RLP), cu daratumumab trebuie administrate medicamente pre-și post-perfuzie. Doza recomandată de DARZALEX este de 16mg/kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, sau 1800 mg soluție injectabilă, administrată subcutanat pe durata a aprox. 3-5 minute. DARZALEX formă farmaceutică subcutanată nu este destinat administrării intravenoase și trebuie administrat numai prin injecție subcutanată, folosind dozele specificate. 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. Schemele de administrare sunt aceleasi, indiferent de calea de administrare intravenoasă, sau subcutanat. DARZALEX în asociere cu lenalidomidă (regim de administrare cu ciclu de 4 săptămâni) și monoterapie: săptămânile 1-8 - săptămânal; săptămânile 9-24 - la interval de două săptămâni; din săptămâna 25 până la progresia bolii - la interval de patru săptămâni. DARZALEX în asociere cu bortezomib, melfalan și prednison (IMVP); regim de administrare cu ciclu de 6săptămâni): săptămânal în săptămânile 1-6; la interval de trei săptămâni în săptămânile 7-54; la interval de patru săptămâni din săptămâna 55 până la progresia bolii. DARZALEX în asociere cu bortezomib, talidomidă și dexametazonă (regimuri de tratament cu cicluri de 4 săptămâni) pentru tratamentul pacienților nou diagnosticati și care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS): Inducție - săptămânal (8 doze în total) în săptămânile 1-8; la interval de două săptămâni (4 doze în total) în săptămânile 9-16; Oprise pentru chimioterapie în doză mare și TACS; Consolidare - la interval de două săptămâni în săptămânile 1-8. DARZALEX în asociere cu bortezomib (regim de administrare cu ciclu de 3 săptămâni: săptămânile 1-9 - săptămânal; săptămânile 10-24 - la interval de trei săptămâni; din săptămâna 25 până la progresia bolii - la interval de patru săptămâni. După diluare, perfuzia cu DARZALEX trebuie administrată intravenos la rata de perfuzare inițială. 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. Creșterea incrementală a ratei de perfuzare poate fi luată în considerare numai în absența oricăror reacții legate de perfuzie. 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. Pentru informații despre medicamentele administrate în asociere cu DARZALEX, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** DARZALEX poate cauza reacții severe legate de perfuzie (RLP), inclusiv reacții anafilactice. Toți pacienții trebuie monitorizați pe întreaga durată a 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. Înaintea tratamentului 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 perfuzie sau cu potențial letal (Gradul 4), trebuie inițiată imediat procedura adecvată de resuscitare de urgență. Tratamentul cu DARZALEX trebuie întrerupt imediat și definitiv. 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. DARZALEX poate accentua neutropenia și trombocitopenia indusă de tratamentul de fond. 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. Temporizarea 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. Daratumumab se leagă la CD38 prezent la niveluri scăzute în hematii (RBC) 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 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. 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. Daratumumab este un anticor 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. Această interferență poate impacta determinarea unui răspuns complet sau progresiei bolii la pacienții cu mielom de proteină IgG kappa. Reactivarea virusului hepatitei B, în unele cazuri letală, a fost raportată la pacienții 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. În studiile clinice 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. DARZALEX soluție injectabilă subcutanată poate cauza reacții grave și/sau severe legate de RLP, inclusiv reacții anafilactice. În cadrul studiilor clinice, aprox. 11% 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. Reacții la locul injectării (RLI): În studii clinice 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. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea:** Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe parcursul și timp de 3 luni după încetarea tratamentului

cu daratumumab. 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. Nu se cunoaște dacă daratumumab este excretat în laptele uman sau animal. IgG materne se excretă în laptele uman, dar nu intră în circulația neonatală și 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. Nu sunt disponibile date pentru a determina efectele potențiale ale daratumumab asupra fertilității la bărbați sau femei. **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. **Reacții adverse:** Cu excepția RLP, profilul de siguranță al DARZALEX forma farmaceutică subcutanată a fost similar cu profilul cunoscut de siguranță al formei farmaceutice intravenoase. Neutropenia este singura reacție adversă raportată cu o frecvență mai mare ≥ 5% pentru DARZALEX forma farmaceutică subcutanată comparativ cu daratumumab administrat intravenos (Gradul 3 sau 4: 13% comparativ cu 8%, valori respective). În cazul administrării intravenoase, cele mai frecvente reacții adverse (≥20%) au fost reacții legate de perfuzie, 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. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare: România, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, 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. **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. **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. **Natura și conținutul ambalajului:** Pentru administrarea intravenoasă - 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. **Pentru administrarea subcutanată** - Ambalaj cu 1 flacon. 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. **DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia. **NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ:** EU/1/16/1101/001; EU/1/16/1101/002; EU/1/16/1101/003; EU/1/16/1101/004 **DATA REVIZUIRII TEXTULUI: 07/2020.**

Prednison 60 mg/m² a fost administrat în ciclurile 1–9 în zilele 1–4.

Pacienții cu MMRM tratați cu ≥1 linie anterioară de tratament (n=65) au primit DRd în cicluri de 28 de zile până la progresia bolii. DARZALEX® sc 1800 mg a fost administrat o dată pe săptămână în ciclurile 1-2, o dată la 3 săptămâni în ciclurile 3-6 și la intervale de 4 săptămâni începând cu ciclul 7. Lenalidomida 25 mg pe cale orală a fost administrată în toate ciclurile în zilele 1–21. Dexametazona 40 mg pe cale orală/i.v. a fost administrată în toate ciclurile săptămânal. Criteriul principal de evaluare a fost RRG. ⁵ **Reducerea riscului absolut: 22%.

IIC, interval intercuartilic; iv, administrare intravenoasă; sc, administrare subcutanată; C_{min}, concentrație minimă; IIC, interval intercuartilic; MMND, mielom multiplu nou diagnosticat; MMRR, mielom multiplu recidivat sau refractar; DRd, DARZALEX®+ lenalidomidă + dexametazonă; RRG, rata de răspuns global;

Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală restrictivă: PR. Pentru informații complete de prescriere, vă rugăm să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului Darzalex®. Acesta este un material promoțional destinat exclusiv profesioniștilor din domeniul sănătății.

*COLUMBA: Studiu clinic de fază 3, randomizat, de evaluare a noninferiorității, care a comparat DARZALEX® sc (n=263) cu DARZALEX® iv (n=259) la pacienții cu MM recidivat sau refractar tratați anterior intensiv. DARZALEX® sc 1800 mg sau DARZALEX® iv 16 mg/kg a fost administrat o dată pe săptămână în ciclurile 1-2, o dată la 2 săptămâni în ciclurile 3-6 și o dată la 4 săptămâni începând cu ciclul 7 până la progresia bolii. Criteriile de evaluare principale au fost RRG și valorile maxime ale C_{min} în ciclul 3 ziua 1. ⁴ [†]Este posibil ca suma proporțiilor să nu coincidă cu totalul din cauza rotunjirii. [‡]Caselele reprezintă a 25-a, a 50-a și a 75-a percentilă, iar extensile sub formă de bară reprezintă cele mai îndepărtate valori față de mediană care nu au depășit 1,5 × IIC. Datele prezentate mai sus sau mai jos de capetele barelor respective sunt considerate deviații extreme. [§]PLEIADES: Un studiu clinic de fază 2, deschis, care a analizat DARZALEX® sc în asociere cu terapia standard (N=132). Pacienții cu MMDM neeligibili pentru transplant (n=67) au primit DVMP în cicluri de 42 de zile pe parcursul ciclurilor 1-9 și apoi în cicluri de 28 de zile până la PB. DARZALEX® sc 1800 mg a fost administrat o dată pe săptămână în ciclul 1, la intervale de 3 săptămâni în ciclurile 2-9 și la intervale de 4 săptămâni începând cu ciclul 10. Bortezomib 1,3 mg/m² a fost administrat în ciclul 1 în zilele 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 și 32. Melfalan 9 mg/m² a fost administrat în ciclurile 1–9 în zilele 1–4.