

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 5-mililitrska viala vsebuje 100 mg daratumumaba (20 mg daratumumaba na mililiter).

Ena 20-mililitrska viala vsebuje 400 mg daratumumaba (20 mg daratumumaba na mililiter).

Daratumumab je humano monoklonsko protitelo vrste IgG1 κ , ki je usmerjeno proti antigenu CD38. Izdelano je s tehnologijo rekombinantne DNK v celičnih kulturah sesalcev (ovarijskih celicah kitajskega hrčka).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 5-mililitrska viala raztopine za infundiranje vsebuje 273,3 mg sorbitola (E420).

Ena 20-mililitrska viala raztopine za infundiranje vsebuje 1093 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Raztopina je brezbarvna do rumena.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo DARZALEX je indicirano

- v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom ali bortezumibom, melfalanom in prednizonom za zdravljenje odraslih bolnikov z novo odkritim diseminiranim plazmocitomom, ki niso primerni za avtologno presaditev matičnih celic.
- v kombinaciji z bortezumibom, talidomidom in deksametazonom za zdravljenje odraslih bolnikov z novo odkritim diseminiranim plazmocitomom, ki so primerni za avtologno presaditev matičnih celic.
- v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom ali bortezumibom in deksametazonom za zdravljenje odraslih bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, ki so predhodno prejeli vsaj eno zdravljenje.
- kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim in neodzivnim diseminiranim plazmocitomom, pri katerih je predhodno zdravljenje vključevalo zaviralec proteasoma in imunomodulatorno zdravilo in ob katerih je prišlo do napredovanja bolezni ob prejemanju zadnjega zdravljenja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo DARZALEX mora bolniku aplicirati zdravstveni delavec, ki ima na voljo ustrezno medicinsko opremo za reanimacijo.

Za zmanjševanje tveganja za infuzijsko reakcijo pri odmerjanju daratumumaba je treba bolnikom pred infundiranjem in po njem aplicirati ustrezna zdravila. Glejte spodnja odstavka "Priporočena sočasna zdravila" in "Obvladovanje infuzijskih reakcij" ter poglavje 4.4.

Odmerjanje

Razpored odmerjanja v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom (režim odmerjanja s 4-tedenskim krogom) in v monoterapiji

Priporočeni odmerek zdravila DARZALEX je 16 mg/kg telesne mase z odmerjanjem v obliki intravenske infuzije po naslednjem razporedu v preglednici 1.

Preglednica 1: Razpored odmerjanja zdravila DARZALEX v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom (Rd) (režim odmerjanja s 4-tedenskim krogom) in v monoterapiji

Tedni	Razpored
1. do 8. teden	enkrat tedensko (skupno 8 odmerkov)
9. do 24. teden ^a	vsak drugi teden (skupno 8 odmerkov)
od 25. tedna dalje do napredovanja bolezni ^b	vsak četrti teden

^a prvi odmerek po razporedu enkrat na 2 tedna prejme bolnik v 9. tednu

^b prvi odmerek po razporedu enkrat na 4 tedne prejme bolnik v 25. tednu

Deksametazon je treba dajati z odmerjanjem 40 mg/teden (oziroma z zmanjšanim odmerjanjem 20 mg/teden pri bolnikih, ki so stari več kot 75 let).

Za odmerke in razpored odmerjanja zdravil, ki jih bolnik prejema skupaj z zdravilom DARZALEX, glejte poglavje 5.1 in ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Razpored odmerjanja v kombinaciji z bortezomibom, melfalanom in prednizonom (6-tedenski krog zdravljenja)

Priporočeni odmerek zdravila DARZALEX je 16 mg/kg telesne mase z odmerjanjem v obliki intravenske infuzije po naslednjem razporedu v preglednici 2.

Preglednica 2: Razpored odmerjanja zdravila DARZALEX v kombinaciji z bortezomibom, melfalanom in prednizonom (VMP); režim odmerjanja s 6-tedenskim krogom)

Tedni	Razpored
1. do 6. teden	enkrat tedensko (skupno 6 odmerkov)
7. do 54. teden ^a	vsak tretji teden (skupno 16 odmerkov)
od 55. tedna dalje do napredovanja bolezni ^b	vsak četrti teden

^a prvi odmerek po razporedu enkrat na 3 tedne prejme bolnik v 7. tednu

^b prvi odmerek po razporedu enkrat na 4 tedne prejme bolnik v 55. tednu

Bortezomib se daje dvakrat na teden v 1., 2., 4. in 5. tednu v prvem 6-tedenskem krogu, nato pa **enkrat** na teden v 1., 2., 4. in 5. tednu naslednjih osem 6-tedenskih krogov. Za podatke o odmerkih zdravljenja z VMP in o razporedu odmerjanja sočasno z zdravilom DARZALEX glejte poglavje 5.1.

Razpored odmerjanja v kombinaciji z bortezomibom, talidomidom in deksametazonom (4-tedenski krog zdravljenja) za zdravljenje novo odkritih bolnikov, ki so primerni za avtologno presaditev matičnih celic

Priporočeni odmerek zdravila DARZALEX je 16 mg/kg telesne mase z odmerjanjem v obliki intravenske infuzije po naslednjem razporedu v preglednici 3.

Preglednica 3: Razpored odmerjanja zdravila DARZALEX v kombinaciji z bortezomibom, talidomidom in deksametazonom (VTd); režim odmerjanja s 4-tedenskim krogom)

Faza zdravljenja	Tedni	Razpored
indukcijska faza	1. do 8. teden	enkrat tedensko (skupno 8 odmerkov)
	9. do 16. teden ^a	vsak drugi teden (skupno 4 odmerki)
prekinitev za visokoodmerno kemoterapijo in avtologno presaditev matičnih celic		
konsolidacijska faza	1. do 8. teden ^b	vsak drugi teden (skupno 4 odmerki)

^a prvi odmerek po razporedu vsak drugi teden prejme bolnik v 9. tednu

^b prvi odmerek po razporedu vsak drugi teden prejme bolnik v 1. tednu ponovne uvedbe zdravljenja po avtologni presaditvi matičnih celic

Deksametazon je treba v 1. in 2. krogu dajati v odmerku 40 mg na 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. in 23. dan, v 3. in 4. krogu pa v odmerku 40 mg na 1. in 2. dan ter 20 mg na naslednje odmerne dni (8., 9., 15. in 16. dan). V 5. in 6. krogu je treba deksametazon dajati v odmerku 20 mg na 1., 2., 8., 9., 15. in 16. dan.

Za odmerke in razpored odmerjanja zdravil, ki jih bolnik prejema skupaj z zdravilom DARZALEX, glejte poglavje 5.1 in ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Razpored odmerjanja v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom (3-tedenski krog zdravljenja)
Priporočeni odmerek zdravila DARZALEX je 16 mg/kg telesne mase z odmerjanjem v obliki intravenske infuzije po razporedu v preglednici 4.

Preglednica 4: Razpored odmerjanja zdravila DARZALEX v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom (Vd) (režim odmerjanja s 3-tedenskim krogom)

Tedni	Razpored
1. do 9. teden	enkrat tedensko (skupno 9 odmerkov)
10. do 24. teden ^a	vsak tretji teden (skupno 5 odmerkov)
od 25. tedna dalje do napredovanja bolezni ^b	vsak četrti teden

^a prvi odmerek po razporedu enkrat na 3 tedne prejme bolnik v 10. tednu

^b prvi odmerek po razporedu enkrat na 4 tedne prejme bolnik v 25. tednu

Deksametazon je treba v prvih 8 krogih zdravljenja z bortezomibom dajati v odmerku 20 mg na 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. in 12. dan ali z zmanjšanim odmerjanjem 20 mg/teden pri bolnikih, ki so stari več kot 75 let, podhranjeni (ITM < 18,5), imajo slabo urejeno sladkorno bolezen ali predhodno niso prenašali zdravljenja s kortikosteroidi.

Za odmerke in razpored odmerjanja zdravil, ki jih bolnik prejema skupaj z zdravilom DARZALEX, glejte poglavje 5.1 in ustrezen Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Hitrost infundiranja

Po redčenju zdravila DARZALEX je treba intravensko apliciranje začeti s hitrostjo infundiranja, ki je navedena v preglednici 5. O postopnem povečevanju hitrosti infundiranja lahko razmislite le, če bolnik ni imel nobene infuzijske reakcije.

Za lažje odmerjanje se lahko prvi predpisani odmerek 16 mg/kg v 1. tednu razdeli na dva zaporedna dneva, 8 mg/kg na prvi dan in 8 mg/kg na drugi dan zdravljenja, glejte spodaj preglednico 5.

Preglednica 5: Hitrosti infundiranja pri odmerjanju zdravila DARZALEX (16 mg/kg)

	volumen razredčenega zdravila	začetna hitrost (v prvi uri)	postopno povečevanje hitrosti ^a	največja hitrost
Infuzija v 1. tednu				
<i>1. možnost (enkratna infuzija)</i>				
1. teden 1. dan (16 mg/kg)	1000 ml	50 ml/uro	vsako uro za 50 ml/uro	200 ml/uro
<i>2. možnost (infuzija z deljenim odmerkom)</i>				
1. teden 1. dan (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/uro	vsako uro za 50 ml/uro	200 ml/uro
1. teden 2. dan (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/uro	vsako uro za 50 ml/uro	200 ml/uro
Infuzija v 2 tednu (16 mg/kg)^b	500 ml	50 ml/uro	vsako uro za 50 ml/uro	200 ml/uro
Nadaljnje infuzije (od 3. tedna dalje, 16 mg/kg)^c	500 ml	100 ml/uro	vsako uro za 50 ml/uro	200 ml/uro

-
- ^a O postopnem povečevanju hitrosti infundiranja lahko razmislite le, če bolnik ni imel nobene infuzijske reakcije.
- ^b Zdravilo je mogoče uporabiti z volumnom razredčitve 500 ml za odmerek 16 mg/kg samo v primeru, da v prvem tednu pri bolniku ni prišlo do infuzijske reakcije. V nasprotnem primeru je treba zdravilo razredčiti do volumna 1000 ml.
- ^c Pri nadaljnjih infuzijah (kar pomeni od 3. tedna dalje) je mogoče začeti z večjo hitrostjo infundiranja (100 ml/uro) samo v primeru, da pri predhodni infuziji ni bilo infuzijske reakcije. V nasprotnem primeru še naprej upoštevajte navodila, ki so v preglednici navedena za hitrost infundiranja v 2. tednu.

Obvladovanje infuzijskih reakcij

Za zmanjšanje tveganja za infuzijske reakcije je treba bolnikom pred infundiranjem zdravila DARZALEX aplicirati premedikacijska zdravila.

V primeru infuzijske reakcije katerekoli stopnje ali izraženosti je treba infundiranje zdravila DARZALEX takoj prekiniti in ukrepati glede na simptome.

Poleg tega je v okviru obvladovanja infuzijskih reakcij treba tudi zmanjšati hitrost infundiranja ali prekiniti zdravljenje z zdravilom DARZALEX, kot je navedeno spodaj (glejte poglavje 4.4).

- Reakcija stopnje 1-2 (blaga do zmerna): Ko simptomi reakcije izzvenijo, lahko ponovno začnete infundiranje s hitrostjo, ki ne presega polovične vrednosti hitrosti infundiranja, pri kateri je do infuzijske reakcije prišlo. Če bolnik nima več nobenih novih simptomov infuzijske reakcije, se lahko v klinično primernih korakih in intervalih hitrost infundiranja spet poveča do največje hitrosti 200 ml/h (preglednica 5).
- Reakcija stopnje 3 (huda): Ko simptomi reakcije izzvenijo, se lahko razmisli o ponovnem začetku infundiranja s hitrostjo, ki ne presega polovične vrednosti hitrosti infundiranja, pri kateri je do infuzijske reakcije prišlo. Če bolnik nima več nobenih novih simptomov infuzijske reakcije, lahko v primernih korakih in intervalih hitrost infundiranja spet povečate (preglednica 5). Če se simptomi stopnje 3 ponovijo, je treba ponoviti zgoraj opisani postopek. Pri tretji ponovitvi infuzijske reakcije stopnje 3 ali več je treba zdravilo DARZALEX dokončno ukiniti.
- Reakcija stopnje 4 (življenjsko nevarna): dokončno ukinite zdravilo DARZALEX.

Izpuščeni odmerek

Če bolnik ne prejme načrtovanega odmerka zdravila DARZALEX, ga mora prejeti čimprej, nadaljnji razpored odmerjanja pa je treba prilagoditi tako, da se interval med odmerki ne spremeni.

Prilagajanje odmerka

Zmanjševanje odmerka zdravila DARZALEX ni priporočljivo. V primeru hematološke toksičnosti bo morda potrebno odmerjanje odložiti, da se krvna slika lahko izboljša (glejte poglavje 4.4). Za podatke o zdravilih, ki jih bolnik prejema v kombinaciji z zdravilom DARZALEX, glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Priporočena sočasna zdravila

Premedikacija pred infuzijo

Za zmanjševanje tveganja za infuzijske reakcije je treba vsem bolnikom 1-3 ure pred vsako infuzijo zdravila DARZALEX aplicirati:

- kortikosteroidi (dolgo delujoči ali srednje dolgo delujoči)
 - monoterapija:
100 mg metilprednizolona ali drugega enakovrednega zdravila z intravenskim odmerjanjem; po drugi infuziji se lahko odmerek kortikosteroida zmanjša (60 mg metilprednizolona peroralno ali intravensko).
 - kombinirano zdravljenje:
20 mg deksametazona (ali drugega enakovrednega zdravila) pred vsako infuzijo zdravila DARZALEX. Kadar bolnik prejema deksametazon kot specifičen kortikosteroid v osnovni shemi zdravljenja, ta terapevtski odmerek deksametazona prejme kot premedikacijo na tiste dni, ko prejeme infuzijo zdravila DARZALEX (glejte poglavje 5.1)

Pred prvo infuzijo zdravila DARZALEX naj bolnik deksametazon prejme intravensko, pred nadaljnjimi infuzijami pa ga lahko prejme peroralno. Na tiste dni, ko bolnik prejme infuzijo zdravila DARZALEX in deksametazon kot premedikacijo, ne sme v okviru osnovne sheme zdravljenja dodatno prejeti še drugega kortikosteroida (npr. prednizona).

- antipiretiki (650 do 1000 mg paracetamola peroralno)
- antihistaminiki (25 do 50 mg difenhidramina peroralno ali intravensko ali drugo enakovredno zdravilo).

Zdravila po infuziji

Za zmanjševanje tveganja za pozne infuzijske reakcije je treba bolnikom po infuziji aplicirati naslednja zdravila:

- monoterapija:
Bolnikom je treba prvi in drugi dan po vsaki infuziji dati peroralni kortikosteroid (20 mg metilprednizolona ali enakovreden odmerek drugega srednje dolgo delujočega ali dolgo delujočega kortikosteroida v skladu z lokalnimi standardi).
- kombinirano zdravljenje:
Razmisliti velja o odmerjanju majhnega odmerka peroralnega metilprednizolona (≤ 20 mg) ali drugega enakovrednega zdravila naslednji dan po infuziji zdravila DARZALEX. Če bolnik naslednji dan po infuziji zdravila DARZALEX že prejme kortikosteroid (npr. deksametazon ali prednizon) v okviru osnovne sheme zdravljenja, dodatna zdravila po infuziji morda ne bodo potrebna (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih z anamnezo kronične obstruktivne pljučne bolezni je treba razmisliti tudi o uporabi dodatnih zdravil po infuziji, med drugim kratko in dolgo delujočih bronhodilatatorjev in inhalacijskih kortikosteroidov. Če po prvih štirih infuzijah ne pride do hudih infuzijskih reakcij, je po zdravnikovi presoji mogoče prenehati z odmerjanjem navedenih inhalacijskih zdravil.

Profilaksa reaktivacije virusa herpes zoster

Za preprečevanje reaktivacije virusa herpes zoster je treba razmisliti o profilaktični uporabi protivirusnih zdravil.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Formalnih študij uporabe daratumumaba pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli. Po podatkih populacijskih farmakokinetičnih analiz pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Formalnih študij uporabe daratumumaba pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli. Po podatkih populacijskih farmakokinetičnih analiz odmerka ni treba prilagajati pri bolnikih z okvaro jeter (glejte poglavje 5.2).

Starejši

Prilagajanje odmerka pri starejših ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila DARZALEX pri otrocih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo DARZALEX je namenjeno intravenski uporabi. Apliciramo ga z intravensko infuzijo po redčenju z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje. Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Infuzijske reakcije

Zdravilo DARZALEX lahko povzroči hude infuzijske reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami (glejte poglavje 4.8). Te reakcije so lahko življenjsko nevarne, poročali so tudi o smrtnih izidih.

Med infundiranjem je treba vse bolnike spremljati glede pojava infuzijskih reakcij. Bolnike, pri katerih pride do infuzijske reakcije katere koli stopnje, je treba spremljati tudi v obdobju po infuziji vse dokler simptomi ne izzvenijo.

V kliničnih študijah so o infuzijskih reakcijah poročali pri približno polovici bolnikov, ki so prejeli zdravilo DARZALEX.

Večina infuzijskih reakcij se je pojavila ob prvi infuziji in je bila 1. ali 2. stopnje (glejte poglavje 4.8). Pri štirih odstotkih bolnikov se je infuzijska reakcija pojavila pri več kot eni infuziji zdravila. Pojavile so se hude reakcije, vključno z bronhospazmom, hipoksijo, dispnejo, hipertenzijo, laringealnim edemom, pljučnim edemom in očesnimi neželenimi reakcijami (vključno z odstopom žilnice, akutno miopijo in akutnim glavkomom z zaprtim zakotjem). Simptomi so večinoma vključevali kongestijo nosne sluznice, kašelj, draženje žrela, mrazenje, bruhanje in navzeo. Med manj pogostimi simptomi so bili piskajoče dihanje, alergijski rinitis, zvišana telesna temperatura, neprijeten občutek v prsnem košu, srbenje, hipotenzija in zamegljen vid (glejte poglavje 4.8).

Za zmanjševanje tveganja za infuzijske reakcije morajo bolniki pred odmerjanjem zdravila DARZALEX prejeti premedikacijo z antihistaminiki, antipiretiki in kortikosteroidi. Ob pojavu infuzijske reakcije je treba ne glede na njeno intenzivnost prekiniti infundiranje zdravila DARZALEX in po potrebi uvesti ustrezno podporno zdravljenje. Pri ponovni uvedbi infuzije bolnikom z infuzijskimi reakcijami 1., 2. ali 3. stopnje je treba infuzijo začeti z zmanjšano hitrostjo infundiranja. V primeru anafilaktične reakcije ali življenjsko nevarne infuzijske reakcije (4. stopnje) je treba takoj začeti s postopki oživljanja. Zdravljenje z zdravilom DARZALEX je treba takoj in trajno ukiniti. (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Za zmanjševanje tveganja za pozne infuzijske reakcije je treba vsem bolnikom po infuziji zdravila DARZALEX dati peroralni kortikosteroid. Pri bolnikih z anamnezo kronične obstruktivne pljučne bolezni je treba razmisliti o uporabi dodatnih zdravil, apliciranih po infuziji (na primer inhalacijskih kortikosteroidov ter kratko in dolgo delujočih bronhodilatatorjev) za obvladovanje morebitnih respiratornih zapletov. Če se pojavijo očesni simptomi, je treba prekiniti infundiranje zdravila DARZALEX in pred ponovno uvedbo zdravila DARZALEX takoj pridobiti oftalmološko oceno (glejte poglavje 4.2).

Nevtropenija/trombocitopenija

Zdravilo DARZALEX lahko poslabša nevtropenijo in trombocitopenijo, ki ju povzroči osnovno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Med zdravljenjem je treba redno spremljati celotno krvno sliko po navodilih, kot so navedena v ustreznih povzetkih glavnih značilnosti zdravil v osnovni shemi zdravljenja. Bolnike z nevtropenijo je treba spremljati glede znakov okužbe. V nekaterih primerih je treba odmerjanje zdravila DARZALEX

odložiti do izboljšanja krvne slike. Zmanjševanje odmerka zdravila DARZALEX ni priporočljivo. Razmisliti velja o podpornem zdravljenju s transfuzijami ali rastnimi faktorji.

Vpliv na rezultat indirektnega antiglobulinskega testa (indirektnega Coombsovega testa)

Daratumumab se veže na protein CD38, ki je v majhni koncentraciji prisoten na eritrocitih, in lahko povzroči, da so rezultati indirektnega Coombsovega testa pozitivni. Rezultati indirektnega Coombsovega testa so lahko pozitivni zaradi daratumumaba še do 6 mesecev po zadnji infuziji daratumumaba. Treba je vedeti, da na eritrocite vezani daratumumab lahko moti določanje protiteles proti manjšim antigenom v bolnikovem serumu. Prisotnost zdravila ne vpliva na določanje krvne skupine sistemov ABO in Rh.

Pred začetkom zdravljenja z daratumumabom je treba opraviti tipizacijo in presejanje krvi. V skladu z lokalno prakso se lahko pred začetkom zdravljenja z daratumumabom razmisli o fenotipizaciji. Zdravljenje z daratumumabom ne vpliva na genotipizacijo eritrocitov, zato jo je mogoče opraviti tudi med zdravljenjem.

V primeru načrtovane transfuzije je treba transfuzijski center obvestiti o možnosti opisanega vpliva na rezultate indirektnih antiglobulinskih testov (glejte poglavje 4.5). Če je potrebna urgentna transfuzija se, v skladu z ustaljeno prakso lokalne krvne banke, lahko uporabi ABO/RhD kompatibilne eritrocite brez navzkrižnega preizkusa.

Vpliv na določanje popolnega odgovora na zdravljenje

Daratumumab je humano monoklonsko protitelo IgG1 kapa, ki ga lahko zaznamo z elektroforezo serumskih proteinov in imunofiksacijo, ki se uporabljata za klinično spremljanje endogenega M-proteina (glejte poglavje 4.5). Ta motnja lahko vpliva na določanje popolnega odgovora na zdravljenje in napredovanja bolezni pri nekaterih bolnikih z IgG1 kapa proteini diseminiranega plazmocitoma.

Reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV)

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo DARZALEX, so poročali o reaktivaciji virusa hepatitisa B, v nekaterih primerih s smrtnim izidom. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom DARZALEX, je treba pri vseh bolnikih preveriti prisotnost virusa HBV.

Bolnike s pozitivnim izvidom serološke preiskave na HBV je treba spremljati glede kliničnih in laboratorijskih znakov HBV med zdravljenjem in še najmanj šest mesecev po zaključku zdravljenja z zdravilom DARZALEX in jih zdraviti skladno s trenutno veljavnimi kliničnimi smernicami. Če je klinično indicirano, se priporoča posvet s specialistom za zdravljenje hepatitisa B.

Bolnikom, pri katerih pride do reaktivacije HBV med zdravljenjem z zdravilom DARZALEX, je treba zdravljenje z zdravilom DARZALEX prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. O nadaljevanju zdravljenja z zdravilom DARZALEX pri bolnikih, pri katerih je reaktivacija HBV ustrezno nadzorovana, se je treba posvetovati s specialistom za zdravljenje HBV.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje sorbitol (E420). Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo prejeti tega zdravila, razen če je nujno potrebno.

Pred dajanjem tega zdravila mora biti pri bolniku narejena podrobna anamneza, povezana s simptomi dedne intolerance za fruktozo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Daratumumab je monoklonsko protitelo IgG1 κ , zato je malo verjetno, da bi izločanje skozi ledvice in presnova nespremenjenega daratumumaba z jetrnimi encimi predstavljala poglavitna načina izločanja iz telesa. Ni pričakovati, da bi razlike v aktivnosti encimov, ki presnavljajo zdravila, vplivale na izločanje daratumumaba iz telesa. Zaradi velike afinitete vezave na edinstveno antigensko determinanto proteina CD38 ne gre pričakovati, da bi daratumumab lahko vplival na encime, ki presnavljajo zdravila.

Ocena klinične farmakokinetike daratumumaba v kombinaciji z lenalidomidom, pomalidomidom, talidomidom, bortezomibom in deksametazonom ni pokazala klinično pomembnih interakcij med daratumumabom in navedenimi učinkovinami iz skupine malih molekul.

Vpliv na rezultat indirektnega antiglobulinskega testa (indirektnega Coombsovega testa)

Daratumumab se veže na protein CD38 na eritrocitih in vpliva na rezultate testiranja kompatibilnosti krvi, kar vključuje presejalne teste za ugotavljanje prisotnosti protiteles in navzkrižni preizkus (glejte poglavje 4.4). Med metode, s katerimi je mogoče zmanjšati vpliv daratumumaba, sodijo obdelava reagentnih eritrocitov z ditiotretiolom (DTT), kar onemogoči vezavo daratumumaba, ali druge lokalno validirane metode. Tudi sistem krvnih skupin Kell je občutljiv na obdelavo z DTT, zato je treba po izključitvi oziroma določitvi prisotnosti aloprotiteles na vzorcu eritrocitov, ki je bil obdelan z DTT, uporabiti enote po Kellu negativne krvi. Razmislite lahko tudi o uporabi fenotipizacije ali genotipizacije (glejte poglavje 4.4).

Vpliv na elektroforezo serumskih proteinov in imunofiksacijo

Daratumumab lahko zaznamo z elektroforezo serumskih proteinov in imunofiksacijo, ki se uporabljata za spremljanje monoklonskega imunoglobulina pri diseminiranem plazmocitomu (M-protein). To pri bolnikih z IgG κ lahko povzroči lažno pozitiven izvid elektroforeze serumskih proteinov in imunofiksacije, kar lahko vpliva na začetno oceno popolnega odziva po kriterijih mednarodne delovne skupine za plazmocitom (IMWG - *International Myeloma Working Group*). Kadar obstaja sum na vpliv daratumumaba, je treba pri bolnikih z dolgotrajnim zelo dobrim delnim odzivom razmisliti o uporabi validiranih analiz imunofiksacije, specifičnih za daratumumab, da bi lahko razlikovali daratumumab od katerega koli drugega endogenega M-proteina v bolnikovem serumu in s tem omogočili določanje popolnega odziva.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo v času zdravljenja z daratumumabom in še 3 mesece po prekinitvi zdravljenja z njim uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi daratumumaba pri nosečnicah ni ali so omejeni. Študije na živalih glede vpliva na sposobnost razmnoževanja so nezadostne (glejte poglavje 5.3). Uporaba zdravila DARZALEX ni priporočljiva med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se daratumumab pri ljudeh izloča v materino mleko.

Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba, ali prekiniti dojenje ali prekiniti/vzdržati se zdravljenja z zdravilom DARZALEX, pri čemer je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za bolnico.

Plodnost

Podatkov za ugotovitev morebitnega vpliva daratumumaba na plodnost pri moških in ženskah ni na voljo (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo DARZALEX nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa so pri bolnikih, ki so prejeli daratumumab, poročali o utrujenosti, kar je treba upoštevati pri vožnji in upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki katere koli stopnje (pri $\geq 20\%$ bolnikov) so bile infuzijske reakcije, utrujenost, navzea, driska, obstipacija, zvišana telesna temperatura, dispneja, kašelj, nevtropenija, trombocitopenija, anemija, periferni edemi, astenija, periferna senzorična nevropatija in okužba zgornjih dihal. Resni neželeni učinki so bili sepsa, pljučnica, bronhitis, okužba zgornjih dihal, pljučni edem, gripa, zvišana telesna temperatura, dehidracija, driska in atrijska fibrilacija.

Seznam neželenih učinkov

V Preglednici 6 so navedeni neželeni učinki pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo DARZALEX. Podatki zajemajo izpostavljenost zdravilu DARZALEX (16 mg/kg) pri 2066 bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, vključno s 1910 bolniki, ki so prejeli zdravilo DARZALEX v kombinaciji z osnovnimi shemami zdravljenja, in 156 bolnikov, ki so prejeli zdravilo DARZALEX kot monoterapijo. Vključeni so tudi neželeni učinki, poročani v obdobju trženja zdravila.

V študiji MMY3006 je bilo absolutno število zbranih celic CD34+ (cell yield) v skupini D-VTd manjše kot v skupini VTd (mediana: v skupini D-VTd $6,3 \times 10^6/\text{kg}$; v skupini VTd $8,9 \times 10^6/\text{kg}$), med bolniki, pri katerih so dosegli zadostno mobilizacijo, je v skupini D-VTd prejelo pleriksafor več bolnikov kot v skupini VTd (v skupini D-VTd: 21,7%; v skupini VTd: 7,9%). Stopnji vsaditve in hematopoetske rekonstitucije po presaditvi sta bili podobni pri bolnikih v skupinah D-VTd in VTd (v skupini D-VTd: 99,8%; v skupini VTd: 99,6% glede na izmerjeno obnovitev števila nevtrofilcev na $> 0,5 \times 10^9/\text{l}$, levkocitov na $> 1,0 \times 10^9/\text{l}$ in trombocitov na $> 50 \times 10^9/\text{l}$ brez transfuzije).

Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) in zelo redki ($< 1/10\,000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 6: Neželeni učinki pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, zdravljenih z zdravilom DARZALEX 16 mg/kg

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost	Pojavnost (%)	
			vse stopnje	stopnja 3-4
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal ^a	zelo pogosti	41	3
	bronhitis ^a		17	2
	pljučnica ^a		16	10
	okužba sečil	pogosti	8	1
	gripa		5	1*
	sepsa ^a		4	4
	okužba s citomegalovirusom ^a		1	< 1*
	COVID-19 ^d		7	4
reaktivacija virusa hepatitisa B ^b	občasni	-	-	

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija ^a	zelo pogosti	44	39
	trombocitopenija ^a		31	19
	anemija ^a		27	12
	limfopenija ^a		14	11
	levkopenija ^a		12	6
Bolezni imunskega sistema	hipogamaglobulijemija ^a	pogosti	3	< 1*
	anafilaktična reakcija ^b	redki	-	-
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit	zelo pogosti	12	1*
	hiperglikemija		pogosti	7
	hipokalcijemija	3	6	1
	dehidracija		3	1*
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija	zelo pogosti	32	3
	glavobol		12	< 1*
	parestezija		11	< 1
	sinkopa	pogosti	2	2*
Srčne bolezni	atrijska fibrilacija	pogosti	4	1
Žilne bolezni	hipertenzija ^a	zelo pogosti	10	5
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj ^a	zelo pogosti	25	< 1*
	dispneja ^a		21	3
	pljučni edem ^a	pogosti	1	< 1
Bolezni prebavil	obstipacija	zelo pogosti	33	1
	driska		32	4
	navzea		26	2*
	bruhanje		16	1*
	pankreatitis ^a	pogosti	1	1
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v hrbtu	zelo pogosti	18	2
	mišični krči		14	< 1*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	zelo pogosti	26	4
	periferni edem ^a		26	1
	zvišana telesna temperatura		23	2
	astenija		21	2
	mraženje	pogosti	9	< 1*
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	infuzijska reakcija ^c	zelo pogosti	40	4

* med njimi ni bilo nobenega primera 4. stopnje

^a označuje združevanje terminov

^b neželeni učinki v obdobju trženja zdravila

^c infuzijska reakcija vključuje neželene učinke, ki so po oceni raziskovalcev povezani z infuzijo, glejte spodaj

^d Pojavnost temelji na podskupini bolnikov, ki so prejeli vsaj en odmerek študijskega zdravila 1. februarja 2020 ali kasneje (začetek pandemije COVID-19) iz študij MMY3003, MMY3006, MMY3008 in MMY3013.

Opis izbranih neželenih učinkov

Infuzijske reakcije (IRRs - Infusion-related reactions)

V kliničnih študijah (monoterapije in kombiniranega zdravljenja; N=2066) je bila pojavnost infuzijskih reakcij katere koli stopnje ob prvi infuziji zdravila DARZALEX (16 mg/kg, 1. teden) 37%, pri infuziji v 2. tednu 2%, in pri nadaljnjih infuzijah kumulativno 6%. Pri infuziji v 2. tednu ali nadaljnjih infuzijah se je infuzijska reakcija 3./4. stopnje pojavila pri manj kot 1% bolnikov.

Mediani čas do nastopa reakcije je bil 1,5 ure (od 0 do 72,8 ure). Pojavnost prilagoditev infundiranja zaradi reakcije je bila 36%. Mediano trajanje infuzij 16 mg/kg je bilo v 1. tednu približno 7 ur, infuzij v 2. tednu 4 ure in nadaljnjih infuzij 3 ure.

Hude infuzijske reakcije so vključevale bronhospazem, dispnejo, laringealni edem, pljučni edem, očesne neželene reakcije (vključno z odstopom žilnice, akutno miopijo in akutnim glavkomom z zaprtim zakotjem), hipoksijo in hipertenzijo. Druge neželene infuzijske reakcije so vključevale

kongestijo nosne sluznice, kašelj, mrazenje, draženje žrela, zamegljen vid, bruhanje in navzeo (glejte poglavje 4.4).

Ko so odmerjanje zdravila DARZALEX prekinili zaradi avtologne presaditve matičnih celic (v študiji MMY3006) za mediano 3,75 meseca (od 2,4 do 6,9 meseca), je bila ob prvi infuziji pri ponovni uvedbi zdravila DARZALEX po avtologni presaditvi matičnih celic pojavnost infuzijskih reakcij 11%. Pri ponovni uvedbi so uporabili enako hitrost infundiranja in volumen razredčitve kot pri zadnji infuziji zdravila DARZALEX pred prekinitvijo zdravljenja zaradi avtologne presaditve matičnih celic. Kar zadeva simptome in izraženost, so bile infuzijske reakcije pri ponovni uvedbi zdravila DARZALEX po avtologni presaditvi matičnih celic podobne (infuzijske reakcije 3./4. stopnje: < 1%) kot reakcije, o katerih so poročali v prejšnjih študijah pri infuziji v 2. tednu in pri nadaljnjih infuzijah.

V študiji MMY1001 so bolnikom, ki so prejeli kombinirano zdravljenje z daratumumabom (n=97), dajali prvi odmerek 16 mg/kg daratumumaba v 1. tednu razdeljeno v dveh dneh, kar pomeni, da so 1. dan prejeli odmerek 8 mg/kg in 2. dan prav tako odmerek 8 mg/kg. Pojavnost infuzijskih reakcij katere koli stopnje je bila 42%, pri čemer je na 1. dan 1. tedna prišlo do infuzijske reakcije pri 36% bolnikov, na 2. dan 1. tedna pri 4% bolnikov, pri nadaljnjih infuzijah pa pri 8% bolnikov. Mediani čas do nastopa reakcije je bil 1,8 ure (od 0,1 do 5,4 ure). Pojavnost prekinitve infundiranja zaradi reakcije je bila 30%. Mediano trajanje infuzij na 1. dan 1. tedna je bilo 4,2 ure, na 2. dan 1. tedna 4,2 ure, pri nadaljnjih infuzijah pa 3,4 ure.

Okužbe

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo DARZALEX v okviru kombiniranega zdravljenja, so o okužbah 3. ali 4. stopnje poročali, kot sledi:

Študije pri bolnikih s ponovitvijo bolezni in neodzivnih bolnikih: DVd: 21%, Vd: 19%, DRd: 28%, Rd: 23%, DPd: 28%.

Študije pri novo odkritih bolnikih D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.

V vseh študijah so med hudimi okužbami (3. ali 4. stopnje) najpogosteje poročali o pljučnici. V aktivno nadzorovanih študijah je do prekinitve zdravljenja zaradi okužbe prišlo pri 1-4% bolnikov. Do smrtnega izida zaradi okužbe je prišlo predvsem zaradi pljučnice in sepse.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo DARZALEX v okviru kombiniranega zdravljenja, so o okužbah s smrtnim izidom (okužba 5. stopnje) poročali kot sledi:

Študije pri bolnikih s ponovitvijo bolezni in neodzivnih bolnikih: DVd: 1%, Vd: 2%, DRd: 2%, Rd: 1%, DPd: 2%.

Študije pri novo odkritih bolnikih: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; D-VTd: 0%, VTd: 0%.

Razlaga kratic: D=daratumumab; Vd=bortezomib-deksametazon; Rd=lenalidomid-deksametazon; Pd=pomalidomid-deksametazon; VMP=bortezomib-melfalan-prednizon; VTd=bortezomib-talidomid-deksametazon

Hemoliza

Obstaja teoretična možnost za pojav hemolize. Morebiten pojav tega varnostnega signala bodo redno spremljali v podatkih o varnosti iz kliničnih študij in obdobja trženja zdravila.

Druge posebne populacije

V študiji faze III z oznako MMY3007, v kateri so primerjali zdravljenje z D-VMP z zdravljenjem z VMP pri bolnikih z novo odkritim diseminiranim plazmocitomom, ki niso bili primerni za avtologno presaditev matičnih celic, je bila analiza varnosti podskupine bolnikov z oceno ECOG 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84) podobna oceni v celokupni populaciji (glejte poglavje 5.1).

Starejši bolniki

Od skupno 2459 bolnikov, ki so prejeli zdravilo DARZALEX v priporočenih odmerkih, jih je bilo 38% starih od 65 do 75 let in 15% starih 75 let ali starejših. Razlik v učinkovitosti na osnovi starosti niso opazili. Pojavnost resnih neželenih učinkov je bila večja pri starejših kot pri mlajših bolnikih. Med bolniki z diseminiranim plazmocitomom s ponovitvijo bolezni in pri neodzivnih bolnikih (n=1213), sta bila najpogostejša resna neželena učinka, ki sta se pojavila pogosteje pri starejših

(≥ 65 let), pljučnica in sepsa. Med novo odkritimi bolniki z diseminiranim plazmocitomom, ki niso primerni za avtologno presaditev matičnih celic (n=710), je bila najpogostejši neželeni učinek, ki se je pojavil pogosteje pri starejših (≥ 75 let), pljučnica.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

V kliničnih študijah ni bilo primerov prevelikega odmerjanja. V klinični študiji so bolnikom intravensko aplicirali odmerke do 24 mg/kg.

Zdravljenje

Specifični antidot za daratumumab ni znan. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika opazovati glede znakov ali simptomov neželenih učinkov in takoj uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil, zaviralci CD38 (označevalec pripadnosti 38), oznaka ATC: L01FC01.

Mehanizem delovanja

Daratumumab je človeško monoklonsko protitelo vrste IgG1κ. Veže se na protein CD38, ki je v veliki meri prisoten na površini tumorskih celic diseminiranega plazmocitoma, v različnih merah pa tudi na drugih vrstah celic in tkiv. Protein CD38 ima več funkcij, kot so receptorsko posredovana adhezija, signaliziranje in encimska aktivnost.

Dokazano je, da daratumumab *in vivo* močno zavira razmnoževanje tumorskih celic, na katerih je prisoten protein CD38. Po podatkih študij *in vitro* daratumumab lahko povzroči imunsko posredovano smrt tumorskih celic preko več mehanizmov. Kot kažejo te študije, lahko daratumumab sproži lizo tumorskih celic z od komplementa odvisno citotoksičnostjo, od protiteles odvisno celično posredovano citotoksičnostjo in od protiteles odvisno celično fagocitozo pri malignih boleznih z izraženim proteinom CD38. Z daratumumabom povzročena citoliza zmanjša število podskupin mieloidnih supresorskih celic (CD38+MDSC), regulatornih limfocitov T (CD38+T_{reg}) in limfocitov B (CD38+B_{reg}). Tudi za limfocite T (CD3+, CD4+ in CD8+) je znano, da izražajo protein CD38 v odvisnosti od stopnje razvoja in ravni aktivacije. Pri zdravljenju z daratumumabom so opazili pomembno zvečanje absolutnega števila CD4+ in CD8+ limfocitov T in njihovih odstotkov med vsemi limfociti v periferni krvi in kostnem mozgu. Poleg tega so s sekvencioniranjem DNK za T-celični receptor potrdili, da zdravljenje z daratumumabom poveča klonalnost limfocitov T, kar kaže na imunomodulatorno delovanje, ki lahko prispeva k doseganju kliničnega odziva.

In vitro je daratumumab sprožil apoptozo po navzkrižnem povezovanju, ki ga posreduje Fc fragment. Poleg tega je daratumumab vplival tudi na encimsko aktivnost proteina CD38, in sicer je zaviral

ciklazo encimsko aktivnost in stimuliral hidrolazo aktivnost. Pomen teh *in vitro* mehanizmov za klinično uporabo in njihov vpliv na razmnoževanje tumorskih celic nista povsem pojasnjena.

Farmakodinamične lastnosti

Število naravnih celic ubijalk (celic NK, natural killer) in limfocitov T

Znano je, da celice NK izražajo velike količine proteina CD38 in so dovzetne za z daratumumabom posredovano citolizo. Pri zdravljenju z daratumumabom so opazili zmanjšanje tako absolutnega števila kot odstotkov vseh celic NK (CD16+CD56+) in aktiviranih celic NK (CD16+CD56^{dim}) v periferni krvi in kostnem mozgu, vendar ni kazalo, da bi bilo izhodiščno število celic NK povezano s kliničnim odzivom.

Imunogenost

Med bolniki, ki so v kliničnih študijah daratumumab prejeli intravensko, je pri manj kot 1% bolnikov prišlo do razvoja z zdravljenjem povezanih protiteles proti daratumumabu.

Klinična učinkovitost in varnost

Novo odkrit diseminirani plazmocitom

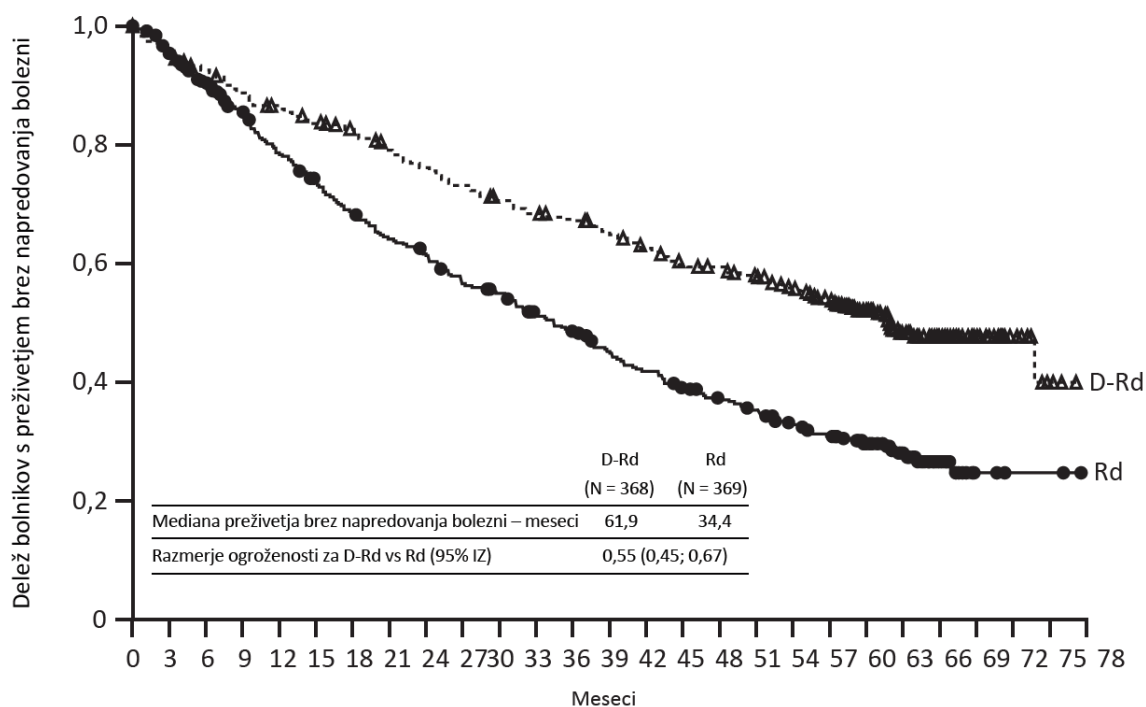
Kombinirano zdravljenje z lenalidomidom in deksametazonom pri bolnikih, ki niso primerni za avtologno presaditev matičnih celic

V študiji MMY3008, odprti, randomizirani, aktivno nadzorovani študiji faze III, so primerjali zdravljenje z zdravilom DARZALEX 16 mg/kg v kombinaciji z lenalidomidom in majhnimi odmerki deksametazona (DRd) z zdravljenjem z lenalidomidom in majhnimi odmerki deksametazona (Rd) pri bolnikih z novo odkritim diseminiranim plazmocitomom. Bolniki so prejeli lenalidomid (25 mg enkrat na dan peroralno od 1. do 21. dne v več 28-dnevnih [4-tedenskih] krogih) skupaj z majhnimi odmerki peroralnega ali intravenskega deksametazona v odmerku 40 mg/teden (ali zmanjšan odmerek 20 mg/teden pri bolnikih, ki so bili stari več kot 75 let ali so imeli indeks telesne mase [ITM] < 18,5). V dneh, ko so bolniki prejeli infuzijo zdravila DARZALEX, so deksametazon prejeli kot premedikacijo pred infuzijo. Pri prilagajanju odmerka lenalidomida in deksametazona so upoštevali proizvajalčeve informacije za predpisovanje zdravila. V obeh skupinah so bolniki z zdravljenjem nadaljevali do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Skupno so randomizirali 737 bolnikov: 368 v skupino DRd in 369 v skupino Rd. Izhodiščne demografske karakteristike in karakteristike bolezni so bile podobne v obeh zdravljenih skupinah. Mediana starost bolnikov je bila 73 let (od 45 do 90 let), pri čemer je bilo 44% bolnikov starih ≥ 75 let. Večina bolnikov je bila belcev (92%), moškega spola (52%), 34% bolnikov je imelo oceno stanja zmogljivosti ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0, 49,5% jih je imelo oceno ECOG 1 in 17% jih je imelo oceno ECOG ≥ 2 . Sedemindvajset odstotkov jih je imelo stadij I po mednarodnem sistemu razvrščanja v stadije bolezni (ISS), 43% jih je imelo ISS stadij II in 29% ISS stadij III. Učinkovitost so vrednotili s trajanjem preživetja brez napredovanja bolezni (PFS - Progression Free Survival) po kriterijih mednarodne delovne skupine za plazmocitom (IMWG - International Myeloma Working Group) in s celokupnim preživetjem (OS - overall survival).

Ob medianem trajanju spremljanja 28 mesecev so rezultati primarne analize PFS v študiji MMY3008 pokazali izboljšanje v skupini DRd v primerjavi s skupino Rd; mediana PFS v skupini DRd ni bila dosežena, v skupini Rd pa je bila 31,9 meseca (razmerje ogroženosti [hazard ratio, HR]=0,56; 95-odstotni IZ: 0,43; 0,73; $p < 0,0001$), kar predstavlja 44-odstotno zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt pri bolnikih, zdravljenih z DRd. Tudi rezultati dopolnjene analize PFS po medianem trajanju spremljanja 64 mesecev so pokazali izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnikih v skupini DRd v primerjavi s skupino Rd. Mediana PFS v skupini DRd je bila 61,9 meseca, v skupini Rd pa 34,4 meseca (razmerje ogroženosti=0,55; 95-odstotni IZ: 0,45; 0,67).

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS v študiji MMY3008

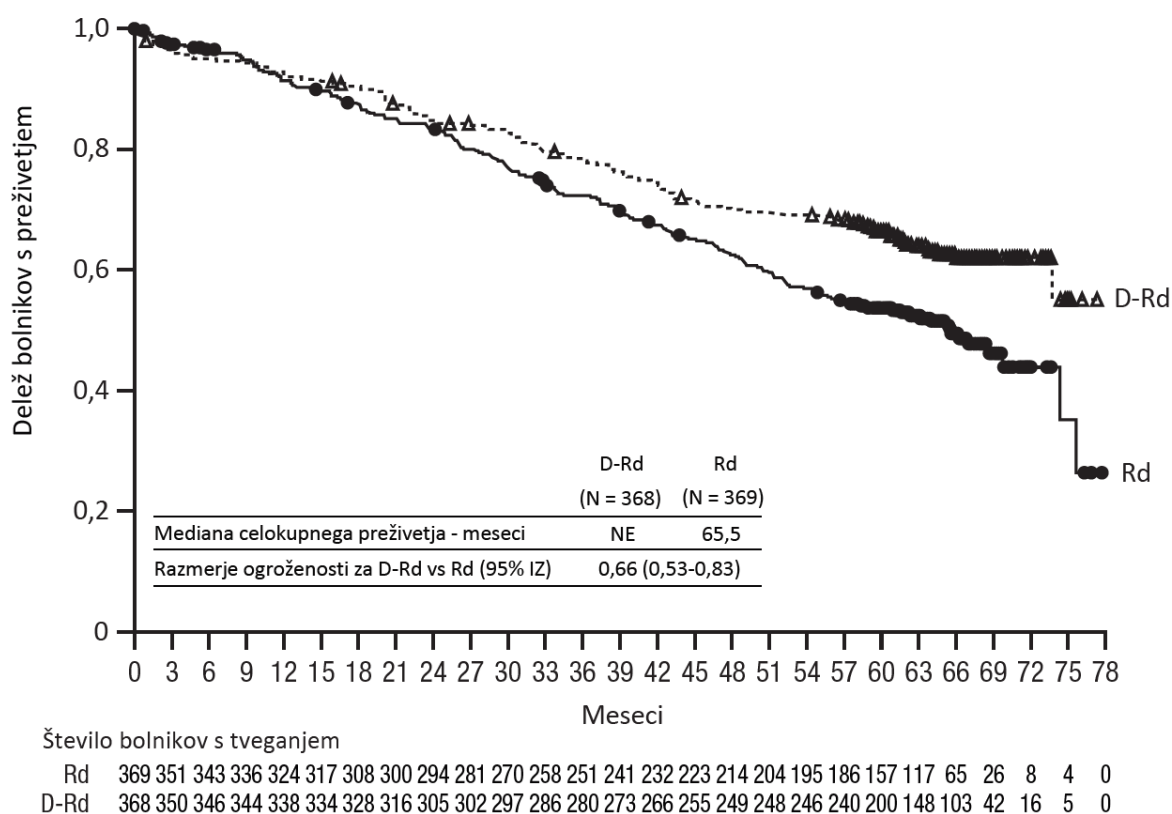


Število bolnikov s tveganjem

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

Ob medianem trajanju spremljanja 56 mesecev se je pokazalo, da je OS v skupini DRd boljše kot v skupini Rd (razmerje ogroženosti=0,68; 95-odstotni IZ: 0,53; 0,86; p=0,0013). Tudi rezultati dopolnjene analize OS po mediani spremljanja 64 mesecev so pokazali izboljšanje celokupnega preživetja pri bolnikih v skupini DRd v primerjavi s skupino Rd. Mediana OS v skupini DRd ni bila dosežena, v skupini Rd pa je bila 65,5 meseca (razmerje ogroženosti=0,66; 95-odstotni IZ: 0,53; 0,83).

Slika 2: Kaplan-Meierjeva krivulja OS v študiji MMY3008



Dodatni rezultati učinkovitosti iz študije MMY3008 so prikazani v preglednici 7.

Preglednica 7: Dodatni rezultati učinkovitosti iz študije MMY3008^a

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Celokupna stopnja odziva (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) ^a	342 (92,9%)	300 (81,3%)
vrednost p ^b	< 0,0001	
strog popolni odziv (sCR)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
popolni odziv (CR)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
zelo dober delni odziv (VGPR)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
delni odziv (PR)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
popolni ali še boljši odziv (sCR + CR)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
vrednost p ^b	< 0,0001	
zelo dober delni ali še boljši odziv (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
vrednost p ^b	< 0,0001	
Stopnja odsotne MRD ^{a,c} n(%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
95-odstotni IZ (%)	(19,9%; 28,9%)	(4,9%; 10,5%)
razmerje obetov s 95-odstotnim IZ ^d	4,04 (2,55; 6,39)	
vrednost p ^e	< 0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomid-deksametazon; Rd=lenalidomid-deksametazon; MRD=minimalna preostala bolezen ((minimal residual disease); IZ=interval zaupanja

^a na osnovi populacije z namenom zdravljenja (Intent-to-treat)

^b vrednost-p pri testu hi-kvadrat po Cochran Mantel-Haenszlu

^c na osnovi prazne vrednosti 10⁻⁵

^d za nestratificirane preglednice je uporabljena ocena razmerja obetov po Mantel-Haenszlu: razmerje obetov > 1 pomeni prednost zdravljenja z DRd

^e vrednost p pri Fisherjevem eksaktnem testu

Med bolniki z odzivom je bil mediani čas do odziva v skupini DRd 1,05 meseca (od 0,2 do 12,1 meseca) in v skupini Rd 1,05 meseca (od 0,3 do 15,3 meseca). Mediana trajanja odziva v skupini

DRd ni bila dosežena, v skupini Rd pa je bila 34,7 meseca (95-odstotni IZ: 30,8, zgornje meje ni bilo mogoče oceniti).

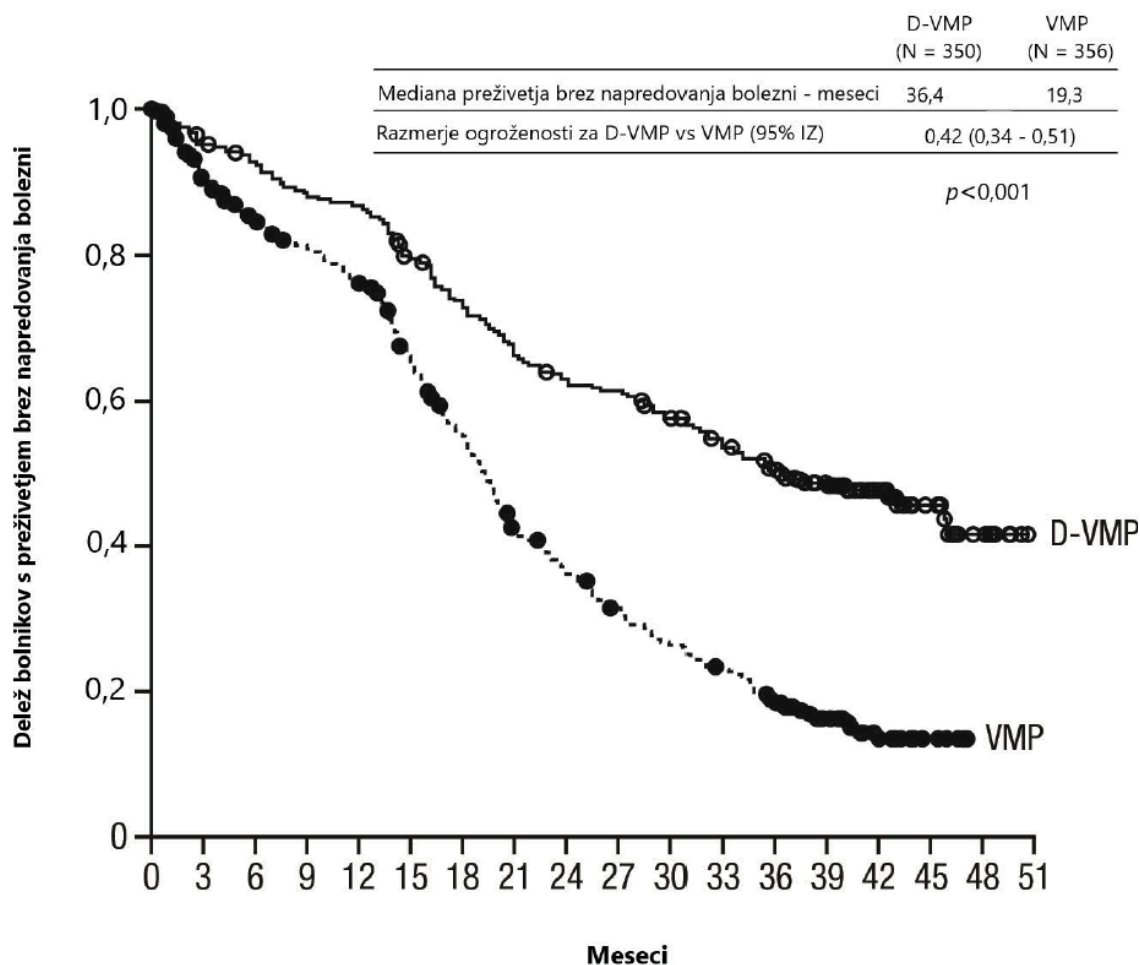
Kombinirano zdravljenje z bortezomibom, melfalanom in prednizonom (VMP) pri bolnikih, ki niso primerni za avtologno presaditev matičnih celic

V študiji MMY3007, odprti, randomizirani, aktivno nadzorovani študiji faze III, so primerjali zdravljenje z zdravilom DARZALEX 16 mg/kg v kombinaciji z bortezomibom, melfalanom in prednizonom (D-VMP) z zdravljenjem z VMP pri bolnikih z novo odkritim diseminiranim plazmocitomom. Bortezomib so prejeli s subkutanimi injekcijami v odmerku 1,3 mg/m² telesne površine dvakrat na teden v 1., 2., 4. in 5. tednu prvega 6-tedenskega kroga zdravljenja (1. krog; 8 odmerkov), nato pa so ga prejeli enkrat na teden v 1., 2., 4. in 5. tednu nadaljnjih osem 6-tedenskih krogov zdravljenja (2. do 9. krog; 4 odmerki na krog). Melfalan v odmerku 9 mg/m² in prednizon v odmerku 60 mg/m² so bolniki prejeli peroralno na 1. do 4. dan devetih 6-tedenskih krogov zdravljenja (1.-9. krog). Zdravljenje z zdravilom DARZALEX je trajalo do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Skupno so randomizirali 706 bolnikov: 350 v skupino D-VMP in 356 v skupino VMP. Izhodiščne demografske karakteristike in karakteristike bolezni so bile podobne v obeh zdravljenih skupinah. Mediana starost bolnikov je bila 71 let (od 40 do 93 let), pri čemer je bilo 30% bolnikov starih \geq 75 let. Večina je bila belcev (85%), žensk je bilo 54%, 25% bolnikov je imelo oceno stanja zmogljivosti ECOG 0, 50% jih je imelo oceno ECOG 1 in 25% jih je imelo oceno ECOG 2. Bolniki so imeli plazmocitom z IgG/IgA/lahkimi verigami v 64%/22%/10% primerov, po mednarodnem sistemu razvrščanja v stadije bolezni (ISS) jih je imelo 19% stadij I, 42% stadij II in 38% stadij III, 84% pa je imelo prisotne standardne neugodne citogenetske spremembe. Učinkovitost so ocenili s trajanjem preživetja brez napredovanja bolezni po kriterijih IMWG in celokupnega preživetja (OS - overall survival).

Z medianim trajanjem spremljanja 16,5 meseca so rezultati primarne analize PFS v študiji MMY3007 pokazali izboljšanje preživetja v skupini D-VMP v primerjavi s skupino VMP; mediana PFS v skupini D-VMP ni bila dosežena, v skupini VMP pa je bila 18,1 meseca (razmerje ogroženosti=0,5; 95-odstotni IZ: 0,38; 0,65; $p < 0,0001$). Tudi rezultati dopolnjene analize PFS po medianem trajanju spremljanja 40 mesecev so pokazali izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnikih v skupini D-VMP v primerjavi s skupino VMP. Mediana PFS v skupini D-VMP je bila 36,4 meseca, v skupini VMP pa 19,3 meseca (razmerje ogroženosti=0,42; 95-odstotni IZ: 0,34; 0,51; $p < 0,0001$), kar predstavlja 58-odstotno zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt pri bolnikih, zdravljenih z D-VMP.

Slika 3: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS v študiji MMY3007

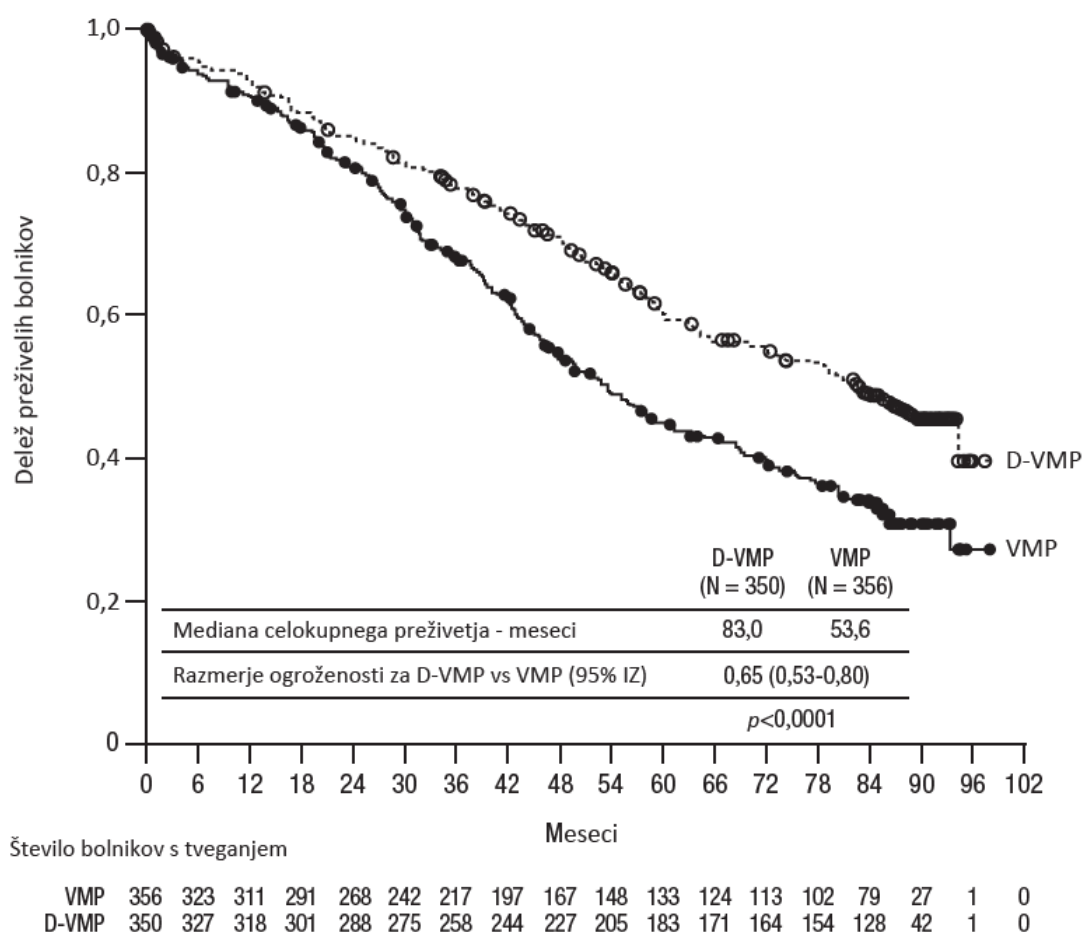


Število bolnikov s tveganjem

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

Po medianem trajanju spremljanja 40 mesecev se je pokazalo, da je OS v skupini D-VMP boljše kot v skupini VMP (razmerje ogroženosti=0,60; 95-odstotni IZ: 0,46; 0,80; $p=0,0003$), kar predstavlja 40-odstotno zmanjšanje tveganja za smrt pri bolnikih, zdravljenih v skupini D-VMP. Po medianem trajanju spremljanja 87 mesecev je bila mediana trajanja celokupnega preživetja v skupini D-VMP 83 mesecev (95-odstotni IZ: 72,5; zgornje meje ni bilo mogoče oceniti) in v skupini VMP 53,6 meseca (95-odstotni IZ: 46,3; 60,9).

Slika 4: Kaplan-Meierjeva krivulja OS v študiji MMY3007



Drugi rezultati učinkovitosti iz študije MMY3007 so prikazani spodaj v preglednici 8.

Preglednica 8: Drugi rezultati učinkovitosti iz študije MMY3007^a

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Celokupna stopnja odziva (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
vrednost p ^b	< 0,0001	
strog popolni odziv (sCR) [n(%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
popolni odziv (CR) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
zelo dober delni odziv (VGPR) [n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
delni odziv (PR) [n(%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
Stopnja odsotne MRD (95-odstotni IZ) ^c (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
razmerje obetov (OR) s 95-odstotnim IZ ^d	4,36 (2,64; 7,21)	
vrednost p ^e	< 0,0001	

D-VMP=daratumumab-bortezomib-melfalan-prednizon; VMP=bortezomib-melfalan-prednizon; MRD=minimalna rezidualna bolezen; IZ=interval zaupanja

^a na osnovi populacije z namenom zdravljenja (Intent-to-treat)

^b vrednost-p pri testu hi-kvadrat po Cochran Mantel-Haenszlu

^c na osnovi prazne vrednosti 10⁻⁵

^d za stratificirane preglednice je uporabljena ocena skupnega razmerja obetov po Mantel-Haenszlu: razmerje obetov > 1 pomeni prednost zdravljenja z D-VMP

^e vrednost p pri Fisherjevem eksaktnem testu

Med bolniki z odzivom je bil mediani čas do odziva v skupini D-VMP 0,79 meseca (od 0,4 do 15,5 meseca), v skupini VMP pa 0,82 meseca (od 0,7 do 12,6 meseca). Mediana trajanja odziva v

skupini D-VMP ni bila dosežena, v skupini VMP pa je bila 21,3 meseca (od 18,4, zgornje meje ni bilo mogoče oceniti).

Analizo podatkov podskupine bolnikov so izvedli pri bolnikih, ki so bili stari najmanj 70 let in pri tistih, ki so bili stari 65–69 let in so imeli oceno ECOG 2, ter pri bolnikih, ki so bili stari manj kot 65 let in so imeli pomembno sočasno bolezen ali oceno stanja zmogljivosti ECOG 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Rezultati učinkovitosti v tej podskupini so bili podobni kot v celotni populaciji. V tej podskupini bolnikov mediana PFS ni bila dosežena v skupini D-VMP, v skupini VMP pa je bila 17,9 meseca (razmerje ogroženosti=0,56; 95-odstotni IZ: 0,42; 0,75; $p < 0,0001$). Celokupna stopnja odziva je bila v skupini D-VMP 90%, v skupini VMP pa 74% (stopnja zelo dobrega delnega odziva (VGPR) je bila v skupini D-VMP 29%, v skupini VMP pa 26%; stopnja popolnega odziva (CR): 22% v skupini D-VMP in 18% v skupini VMP; stopnja strogega popolnega odziva (sCR): 20% v skupini D-VMP in 7% v skupini VMP). Tudi rezultati za oceno varnosti v tej skupini so bili podobni kot v celotni populaciji. Poleg tega pa je bila tudi analiza varnosti v podskupini bolnikov z oceno stanja zmogljivosti ECOG 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84) podobna kot v celotni populaciji.

Kombinirano zdravljenje z bortezomibom, talidomidom in deksametazonom (VTd) pri bolnikih, ki so primerni za avtologno presaditev matičnih celic (autologous stem cell transplantation, ASCT)
Študija MMY3006, odprta randomizirana, aktivno nadzorovana študija faze III je bila sestavljena iz 2 delov. V 1. delu so primerjali indukcijsko in konsolidacijsko zdravljenje z zdravilom DARZALEX 16 mg/kg v kombinaciji z bortezomibom, talidomidom in deksametazonom (D-VTd) z zdravljenjem z bortezomibom, talidomidom in deksametazonom (VTd) pri bolnikih z novo odkritim diseminiranim plazmocitomom, ki so bili primerni za avtologno presaditev matičnih celic. S konsolidacijsko fazo zdravljenja so začeli najmanj 30 dni po avtologni presaditvi matičnih celic, ko je bolnik v zadostni meri okreval in je bil proces vsaditve zaključen. V 2. delu so preiskovance z najmanj delnim odzivom (PR – Partial Response) do 100. dneva po transplantaciji randomizirali 1:1 na vzdrževanje z daratumumabom ali samo na opazovanje. V nadaljevanju so opisani samo rezultati prvega dela.

Bortezomib so prejeli s subkutanimi ali intravenskimi injekcijami v odmerku 1,3 mg/m² telesne površine dvakrat na teden dva tedna (na 1., 4., 8. in 11. dan) v več 28-dnevnih (4-tedenskih) krogih indukcijskega zdravljenja (1.-4. krog) in dveh konsolidacijskih krogih (5. in 6. krog), ki sta sledila avtologni presaditvi matičnih celic po 4. krogu. Talidomid so prejeli peroralno v odmerku 100 mg enkrat na dan v šestih krogih z bortezomibom. Deksametazon (peroralni ali intravenski) so prejeli v odmerku 40 mg na 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. in 23. dan 1. in 2. kroga ter v odmerku 40 mg na 1. in 2. dan in 20 mg na naslednje dni odmerjanja (na 8., 9., 15. in 16. dan) 3. in 4. kroga. V 5. in 6. krogu so deksametazon prejeli v odmerku 20 mg na 1., 2., 8., 9., 15. in 16. dan. V dneh, ko so bolniki prejeli infuzijo zdravila DARZALEX, so deksametazon prejeli kot premedikacijo pred infuzijo. Pri prilagajanju odmerkov bortezomiba, talidomida in deksametazona so upoštevali proizvajalčeve informacije za predpisovanje zdravila.

Skupno so randomizirali 1085 bolnikov: 543 v skupino D-VTd in 542 v skupino VTd. Izhodiščne demografske karakteristike in karakteristike bolezni so bile podobne v obeh zdravljenih skupinah. Mediana starost bolnikov je bila 58 let (od 22 do 65 let). Vsi bolniki so bili stari ≤ 65 let: 43% jih je bilo v starostni skupini ≥ 60-65 let, 41% jih je bilo v starostni skupini ≥ 50-60 let, 16% bolnikov pa je bilo starih manj kot 50 let. Večina bolnikov je bila moškega spola (59%), 48% bolnikov je imelo oceno ECOG 0, 42% jih je imelo oceno ECOG 1 in 10% jih je imelo oceno ECOG 2. Po mednarodnem sistemu razvrščanja v stadije bolezni (ISS) jih je imelo štirideset odstotkov stadij I, 45% jih je imelo ISS stadij II in 15% ISS stadij III.

Učinkovitost so vrednotili s stopnjo strogega popolnega odziva (sCR) na 100. dan po presaditvi in s PFS.

Preglednica 9: Rezultati učinkovitosti iz študije MMY3006^a

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	vrednost p ^b
Ocena odziva na 100. dan po presaditvi			
strog popolni odziv (sCR)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010

popolni ali še boljši odziv (sCR+CR)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	< 0,0001
zelo dober delni ali še boljši odziv (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
Stopnja odsotne MRD ^{c,d} n (%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	< 0,0001
95-odstotni IZ (%)	(59,5%; 67,8%)	(39,3%; 47,8%)	
razmerje obetov s 95-odstotnim IZ ^e	2,27 (1,78; 2,90)		
Stopnja odsotne MRD v kombinaciji s CR ali še boljšim odzivom ^c n(%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	< 0,0001
95-odstotni IZ (%)	(29,7%; 37,9%)	(16,6%; 23,5%)	
razmerje obetov s 95-odstotnim IZ ^e	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd=daratumumab-bortezomib-talidomid-deksametazon; VTd=bortezomib-talidomid-deksametazon; MRD=minimalna preostala bolezen (minimal residual disease); IZ=interval zaupanja.

^a na osnovi populacije z namenom zdravljenja (Intent-to-treat)

^b vrednost-p pri testu hi-kvadrat po Cochran Mantel-Haenszelu

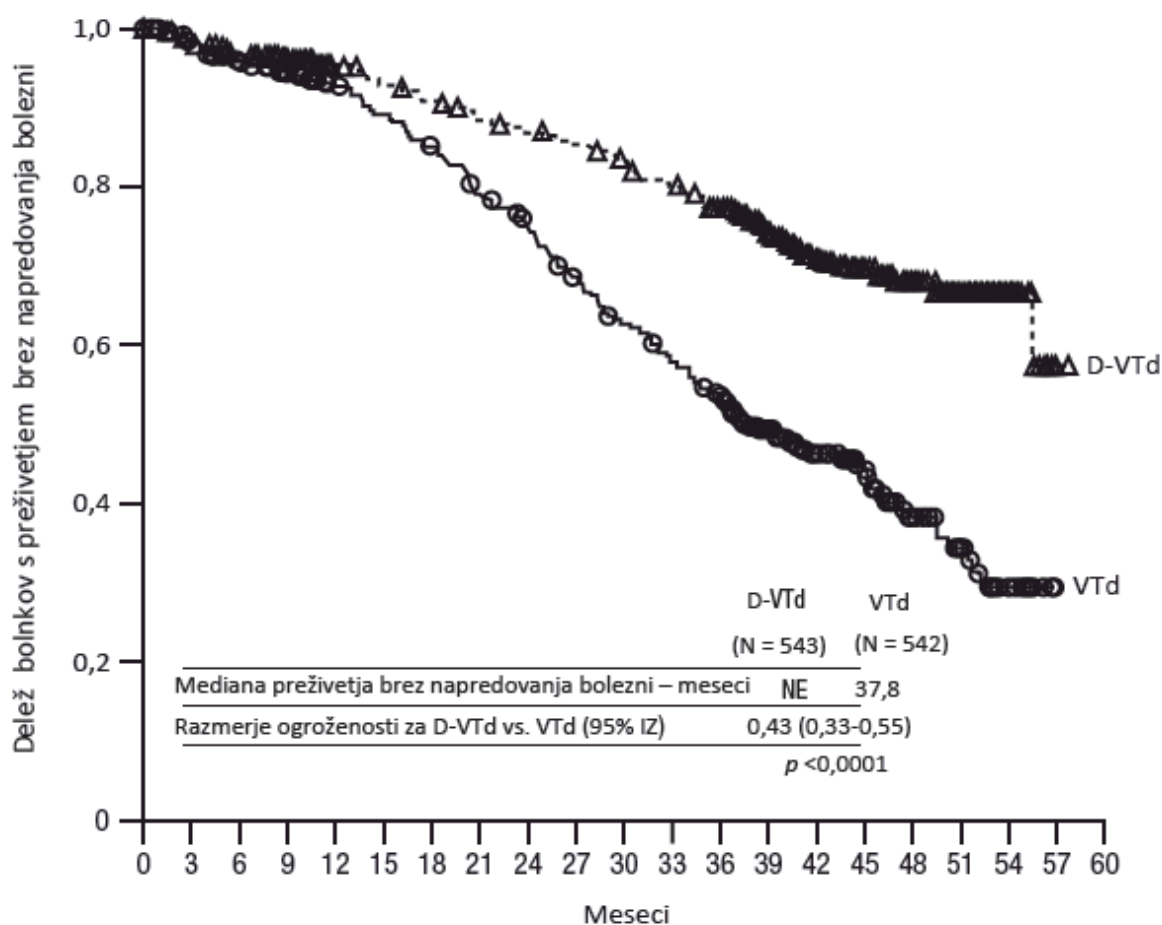
^c na osnovi prazne vrednosti 10^{-5}

^d ne glede na odziv po IMWG

^e za stratificirane preglednice je uporabljena ocena skupnega razmerja obetov po Mantel-Haenszelu

Z medianim trajanjem spremljanja 18,8 meseca je primarna analiza PFS s krnenjem bolnikov, ki so bili randomizirani na vzdrževanje z daratumumabom v drugi randomizaciji, na dan druge randomizacije pokazala razmerje ogroženosti=0,50; 95-odstotni IZ: 0,34, 0,75; $p=0,0005$. Rezultati dopolnjene analize PFS po medianem trajanju spremljanja 44,5 meseca s krnenjem bolnikov, ki so bili randomizirani na vzdrževanje z daratumumabom v drugi randomizaciji so pokazali razmerje ogroženosti=0,43; 95-odstotni IZ: 0,33, 0,55; $p < 0,0001$. Mediana PFS ni bila dosežena v skupini D-VTd, v skupini VTd pa je bila 37,8 meseca.

Slika 5: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS v študiji MMY3006



Število bolnikov s tveganjem

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

Ponovljen oziroma neodziven diseminirani plazmocitom

Monoterapija:

Klinično učinkovitost in varnost zdravila DARZALEX v monoterapiji pri zdravljenju odraslih bolnikov s ponovljenim in neodzivnim diseminiranim plazmocitomom, pri katerih je predhodno zdravljenje vključevalo zaviralec proteasoma in imunomodulatorno zdravilo in pri katerih je bolezen po zadnji terapiji napredovala, so dokazali v dveh odprtih študijah.

V študiji MMY2002 je 106 bolnikov s ponovljenim in neodzivnim diseminiranim plazmocitomom prejelo zdravilo DARZALEX v odmerku 16 mg/kg do napredovanja bolezni. Mediana starost bolnikov je bila 63,5 let (od 31 do 84 let), 11% je bilo starejših od 75 let, 49% je bilo moškega spola in 79% je bilo belcev. Bolniki so predhodno prejeli mediano 5 linij zdravljenja. Osemdesetim odstotkom bolnikov so predhodno opravili avtologo presaditev krvotvornih matičnih celic. Predhodno zdravljenje je vključevalo bortezomib (99%), lenalidomid (99%), pomalidomid (63%) in karfilzomib (50%). Ob izhodišču je bilo na zadnjo linijo zdravljenja neodzivnih 97% bolnikov, na obe liniji zdravljenja (na zaviralec proteasoma (PI) in imunomodulirajoče zdravilo) je bilo neodzivnih 95% bolnikov, na alkilirajoča zdravila je bilo neodzivnih 77% bolnikov, na pomalidomid je bilo neodzivnih 63% bolnikov in na karfilzomib je bilo neodzivnih 48% bolnikov.

V Preglednici 10 so prikazani rezultati učinkovitosti v načrtovani vmesni analizi na osnovi ocene neodvisnega odbora (Independent Review Committee - IRC).

Preglednica 10: Rezultati učinkovitosti v študiji MMY2002 na osnovi ocene neodvisnega odbora (IRC)

Cilj opazovanja za oceno učinkovitosti	DARZALEX 16 mg/kg N=106
Celokupna stopnja odziva ¹ (ORR-Overall Response Rate: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	31 (29,2)
95-odstotni IZ (%)	(20,8; 38,9)
strog popolni odziv (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
popolni odziv (CR) [n]	0
zelo dober delni odziv (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
delni odziv (PR) [n (%)]	18 (17,0)
stopnja dosežene klinične koristi (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
mediano trajanje odziva [meseci (95-odstotni IZ)]	7,4 (5,5; NMO)
mediani čas do odziva [meseci (okvirne vrednosti ranga)]	1 (0,9; 5,6)

¹ primarni cilj opazovanja za oceno učinkovitosti (po kriterijih IMWG)

IZ=interval zaupanja; NMO=vrednosti ni mogoče oceniti; MR=minimalni odziv (minimal response)

Celokupna stopnja odziva (ORR) v študiji MMY2002 je bila približno enaka ne glede na vrsto predhodnega zdravljenja diseminiranega plazmocitoma.

Pri posodobitvi podatkov za oceno preživetja bolnikov (po medianem trajanju sledenja bolnikom 14,7 meseca) je bilo mediano trajanje OS 17,5 meseca (95-odstotni IZ: 13,7; zgornje meje ni bilo mogoče oceniti).

V študiji GEN501 je 42 bolnikov s ponovljenim in neodzivnim diseminiranim plazmocitomom prejelo zdravilo DARZALEX v odmerku 16 mg/kg do napredovanja bolezni. Mediana starost bolnikov je bila 64 let (od 44 do 76 let), 64% bolnikov je bilo moškega spola in 76% je bilo belcev. Bolniki v študiji so predhodno prejeli mediano 4 linije zdravljenja. Štiriinsedemdesetim odstotkom bolnikov so predhodno opravili avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic. Predhodno zdravljenje je vključevalo bortezomib (100%), lenalidomid (95%), pomalidomid (36%) in karfilzomib (19%). Ob izhodišču je bilo na zadnjo linijo zdravljenja neodzivnih 76% bolnikov, na obe liniji zdravljenja (na zaviralec proteasoma (PI) in imunomodulirajoče zdravilo) je bilo neodzivnih 64% bolnikov, na alkilirajoča zdravila je bilo neodzivnih 60% bolnikov, na pomalidomid je bilo neodzivnih 36% bolnikov in na karfilzomib je bilo neodzivnih 17% bolnikov.

Rezultati načrtovane vmesne analize so pokazali, da je zdravljenje z daratumumabom v odmerku 16 mg/kg omogočilo ORR 36%, pri čemer je bila stopnja popolnega odziva (CR) 5%, stopnja zelo dobrega delnega odziva (VGPR) pa 5%. Mediani čas do odziva je bil 1 mesec (od 0,5 do 3,2 meseca). Mediana trajanja odziva ni bila dosežena (95-odstotni IZ: 5,6 meseca, zgornje meje ni mogoče oceniti).

Pri posodobitvi podatkov za oceno preživetja bolnikov po medianem trajanju sledenja bolnikom 15,2 meseca mediana trajanja celokupnega preživetja ni bila dosežena (95-odstotni IZ: 19,9 meseca, zgornje meje ni bilo mogoče oceniti), pri čemer je bilo 74% preiskovancev še živih.

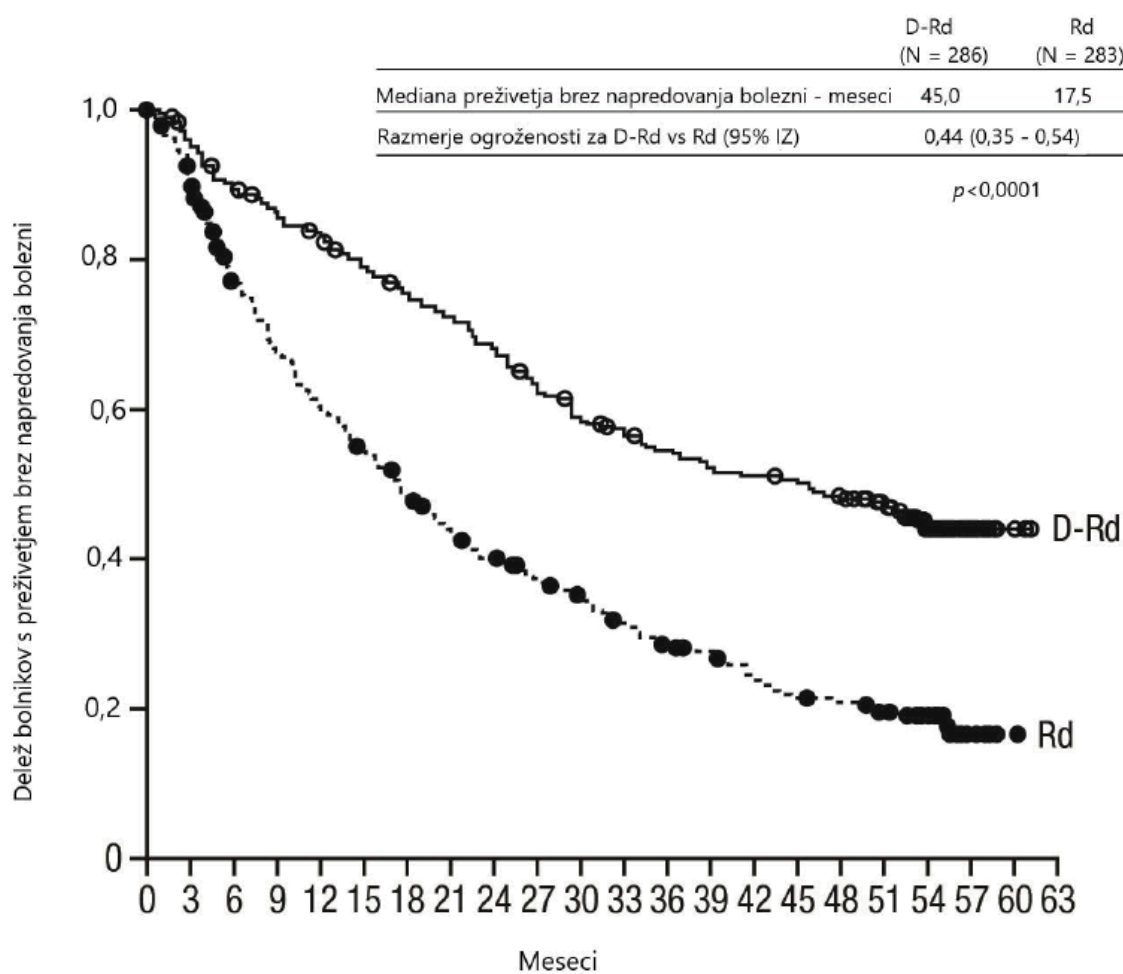
Kombinirano zdravljenje z lenalidomidom

V študiji MMY3003, odprti, randomizirani, aktivno nadzorovani študiji faze III, so primerjali zdravljenje z zdravilom DARZALEX 16 mg/kg v kombinaciji z lenalidomidom in majhnimi odmerki deksametazona (DRd) z zdravljenjem z lenalidomidom in majhnimi odmerki deksametazona (Rd) pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so že prejeli najmanj eno predhodno zdravljenje. Bolniki so prejeli lenalidomid (25 mg enkrat na dan peroralno od 1. do 21. dne v več 28-dnevnih [4-tedenskih] krogih) skupaj z majhnimi odmerki deksametazona 40 mg/teden (ali zmanjšan odmerek 20 mg/teden pri bolnikih, ki so bili stari več kot 75 let ali so imeli ITM < 18,5). V dneh, ko so bolniki prejeli infuzijo zdravila DARZALEX, so deksametazon prejeli kot premedikacijo pred infuzijo, preostanek odmerka pa so prejeli dan po infuziji. V obeh skupinah so bolniki z zdravljenjem nadaljevali do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Skupno so randomizirali 569 bolnikov: 286 v skupino DRd in 283 v skupino Rd. Izhodiščne demografske karakteristike in karakteristike bolezni so bile podobne v skupini z zdravilom DARZALEX in v kontrolni skupini. Mediana starost bolnikov je bila 65 let (od 34 do 89 let), 11% bolnikov je bilo starih ≥ 75 let. Večina bolnikov (86%) je predhodno prejela zaviralec proteasoma, 55% bolnikov je predhodno prejelo imunomodulirajoče zdravilo, vključno z 18% bolnikov, ki so predhodno prejeli lenalidomid, 44% bolnikov pa je predhodno prejelo tako zaviralec proteasoma kot imunomodulirajoče zdravilo. Ob izhodišču je bilo 27% bolnikov neodzivnih na zadnjo linijo zdravljenja. Osemnajst odstotkov (18%) bolnikov je bilo neodzivnih samo na zaviralec proteasoma, 21% pa jih je bilo neodzivnih na bortezomib. Bolnikov, ki so bili neodzivni na lenalidomid, niso vključevali v študijo.

Z medianim trajanjem spremljanja 13,5 meseca so rezultati primarne analize preživetja brez napredovanja bolezni v študiji MMY3003 pokazali izboljšanje v skupini DRd v primerjavi s skupino Rd. Mediana PFS v skupini DRd ni bila dosežena, v skupini Rd pa je znašala 18,4 mesece (razmerje ogroženosti=0,37; 95-odstotni IZ: 0,27; 0,52; vrednost-p < 0,0001). Tudi rezultati dopolnjene analize PFS po medianem trajanju spremljanja 55 mesecev so pokazali izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnikih v skupini DRd v primerjavi s skupino Rd. Mediana PFS v skupini DRd je bila 45,0 meseca, v skupini Rd pa 17,5 meseca (razmerje ogroženosti=0,44; 95-odstotni IZ: 0,35; 0,54; p < 0,0001), kar predstavlja 56-odstotno zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt pri bolnikih, zdravljenih z DRd (glejte sliko 6).

Slika 6: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS v študiji MMY3003

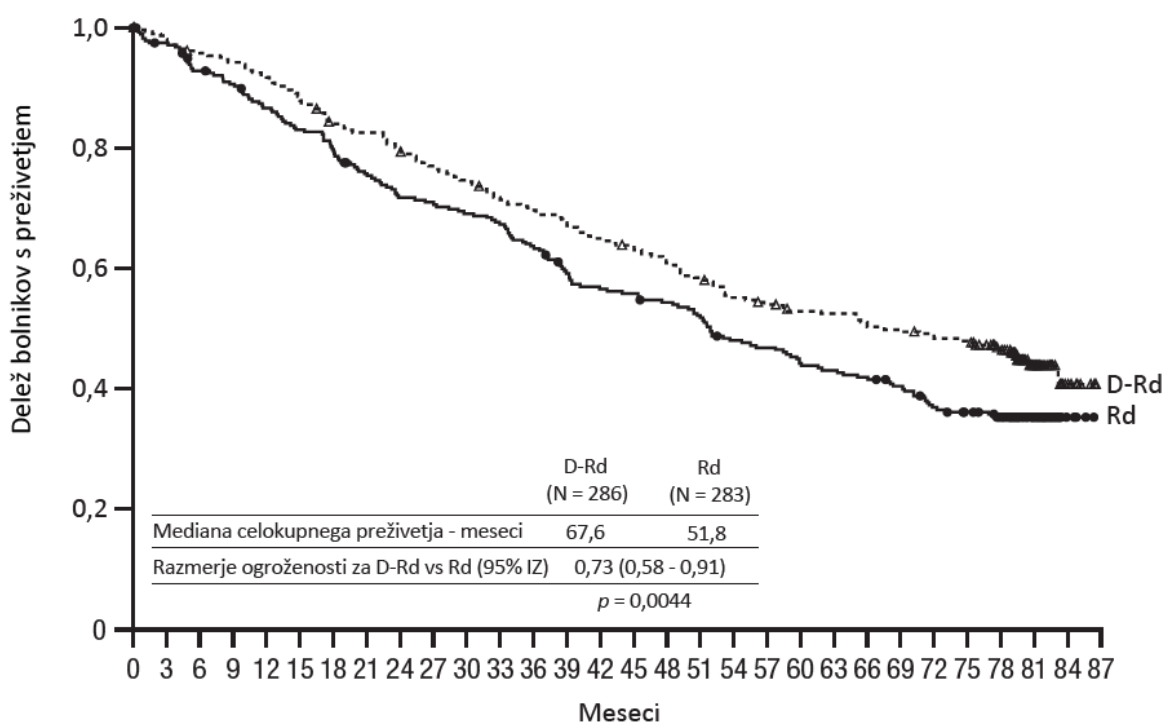


Število bolnikov s tveganjem

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

Po medianem trajanju spremljanja 80 mesecev se je pokazalo, da je OS v skupini DRd boljše kot v skupini Rd (razmerje ogroženosti=0,73; 95-odstotni IZ: 0,58; 0,91; p=0,0044). Mediana OS v skupini DRd je bila 67,6 meseca, v skupini Rd pa 51,8 meseca.

Slika 7: Kaplan-Meierjeva krivulja OS v študiji MMY3003



Število bolnikov s tveganjem

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

Drugi rezultati učinkovitosti iz študije MMY3003 so prikazani spodaj v preglednici 11.

Preglednica 11: Drugi rezultati učinkovitosti iz študije MMY3003

Število bolnikov z ocenljivim odzivom	DRd (n=281)	Rd (n=276)
Celokupna stopnja odziva (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	261 (92,9)	211 (76,4)
vrednost-pa	< 0,0001	
strog popolni odziv (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
popolni odziv (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
zelo dober delni odziv (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
delni odziv (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Mediani čas do odziva [meseci (95-odstotni IZ)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Mediano trajanje odziva [meseci (95-odstotni IZ)]	NMO (NMO, NMO)	17,4 (17,4; NMO)
Stopnja odsotne MRD (95-odstotni IZ) ^b (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
razmerje obetov (OR) s 95-odstotnim IZ ^c	9,31 (4,31; 20,09)	
Vrednost-p ^d	< 0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomid-deksametazon; Rd=lenalidomid-deksametazon; MRD=minimalna preostala bolezen (minimal residual disease); IZ=interval zaupanja; NMO=vrednosti ni mogoče oceniti

^a vrednost-p pri testu hi-kvadrat po Cochran Mantel-Haenszlu

^b na osnovi populacije z namenom zdravljenja (Intent-to-treat) in prazne vrednosti 10^{-5}

^c uporabljena je ocena skupnega razmerja obetov po Mantel-Haenszlu: razmerje obetov > 1 pomeni prednost zdravljenja z DRd

^d vrednost-p pri Fisherjevem eksaktnem testu

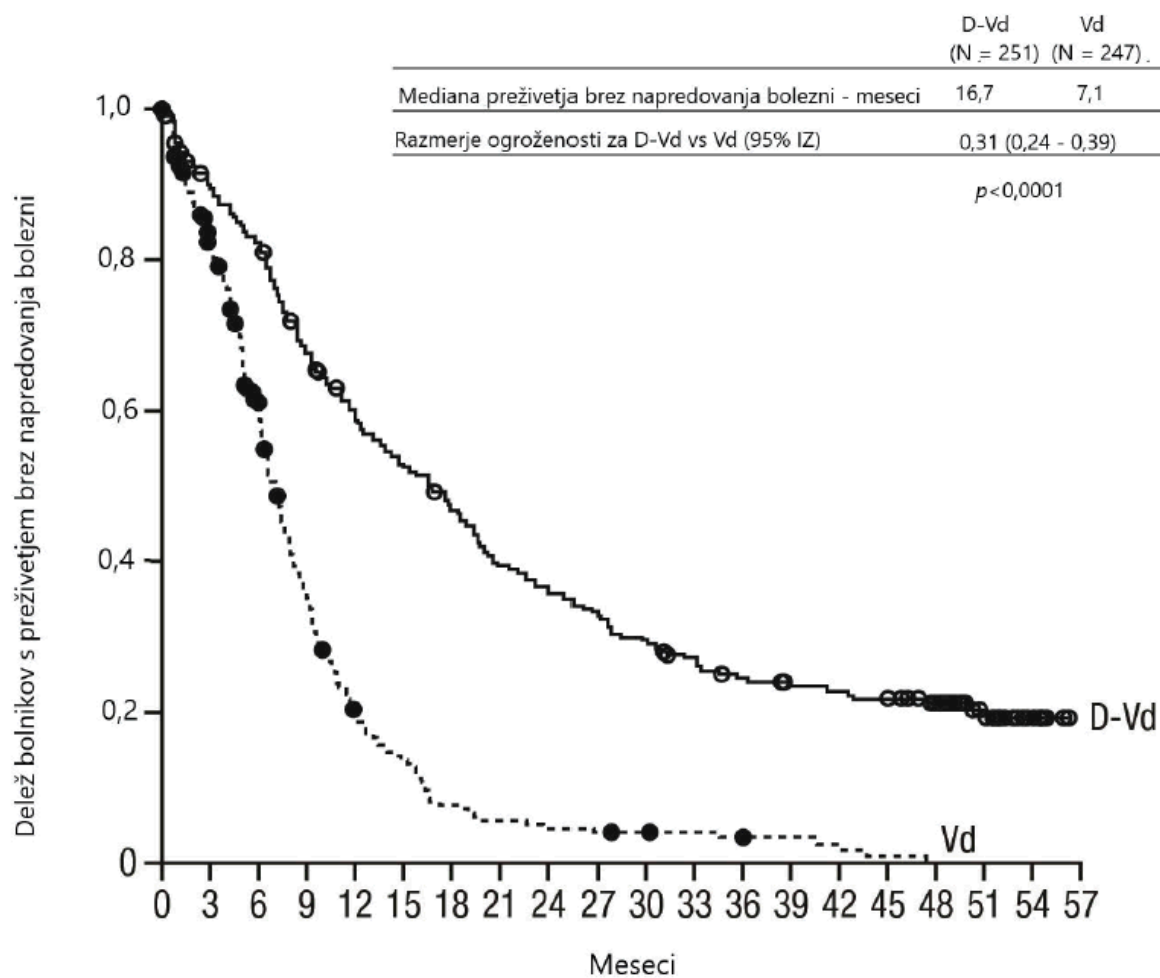
Kombinirano zdravljenje z bortezomibom

V študiji MMY3004, odprti, randomizirani, z učinkovino nadzorovani študiji faze III, so primerjali zdravljenje z zdravilom DARZALEX 16 mg/kg v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom (DVd) z zdravljenjem z bortezomibom in deksametazonom (Vd) pri bolnikih, ki so imeli diseminirani plazmocitom in so že prejeli najmanj eno predhodno zdravljenje. Bortezomib so prejeli s subkutanimi injekcijami ali z intravenskimi injekcijami v odmerku 1,3 mg/m² telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v več 21-dnevnih (3-tedenskih) krogih, skupno 8 krogov zdravljenja. Deksametazon so prejeli peroralno v odmerku 20 mg na 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. In 12. dan vsakega od 8 krogov z bortezomibom (80 mg/teden v dveh od treh tednov kroga z bortezomibom) ali zmanjšan odmerek 20 mg/teden pri bolnikih, ki so bili stari več kot 75 let, so imeli indeks telesne mase [ITM] < 18,5, slabo urejeno sladkorno bolezen ali predhodno niso prenašali zdravljenja s kortikosteroidi. V dneh, ko so bolniki prejeli infuzijo zdravila DARZALEX, so odmerek 20 mg deksametazona prejeli kot premedikacijo pred infuzijo. Zdravljenje z zdravilom DARZALEX je trajalo do napredovanja bolezn ali nesprejemljive toksičnosti.

Skupno so randomizirali 498 bolnikov: 251 v skupino DVd in 247 v skupino Vd. Izhodiščne demografske karakteristike in karakteristike bolezn so bile podobne v skupini z zdravilom DARZALEX in v kontrolni skupini. Mediana starost bolnikov je bila 64 let (od 30 do 88 let), 12% bolnikov je bilo starih ≥ 75 let. Devetinšestdeset odstotkov (69%) bolnikov je predhodno prejelo zaviralec proteasoma (66% jih je prejelo bortezomib) in 76% bolnikov je prejelo imunomodulirajoče zdravilo (42% jih je prejelo lenalidomid). Ob izhodišču je bilo 32% bolnikov neodzivnih na zadnjo linijo zdravljenja. Triintrideset odstotkov (33%) bolnikov je bilo neodzivnih samo na imunomodulirajoče zdravilo, 28% jih je bilo neodzivnih na lenalidomid. Bolnikov, ki so bili neodzivni na bortezomib, niso vključevali v študijo.

Z medianim trajanjem spremljanja 7,4 meseca so rezultati primarne analize preživetja brez napredovanja bolezn v študiji MMY3004 pokazali izboljšano preživetje brez napredovanja bolezn (PFS) v skupini DVd v primerjavi s skupino Vd. Mediana PFS v skupini DVd ni bila dosežena, v skupini Vd pa je znašala 7,2 meseca (razmerje ogroženosti [95-odstotni IZ]: 0,39 [0,28; 0,53]; vrednost-p < 0,0001). Tudi rezultati dopolnjene analize PFS po medianem trajanju spremljanja 50 mesecev so pokazali izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezn pri bolnikih v skupini DVd v primerjavi s skupino Vd. Mediana PFS v skupini DVd je bila 16,7 meseca, v skupini Vd pa 7,1 meseca (razmerje ogroženosti [95-odstotni IZ]: 0,31 [0,24; 0,39]; vrednost-p < 0,0001), kar predstavlja 69-odstotno zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezn ali smrt pri bolnikih, zdravljenih z DVd v primerjavi z Vd (glejte sliko 8).

Slika 8: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS v študiji MMY3004

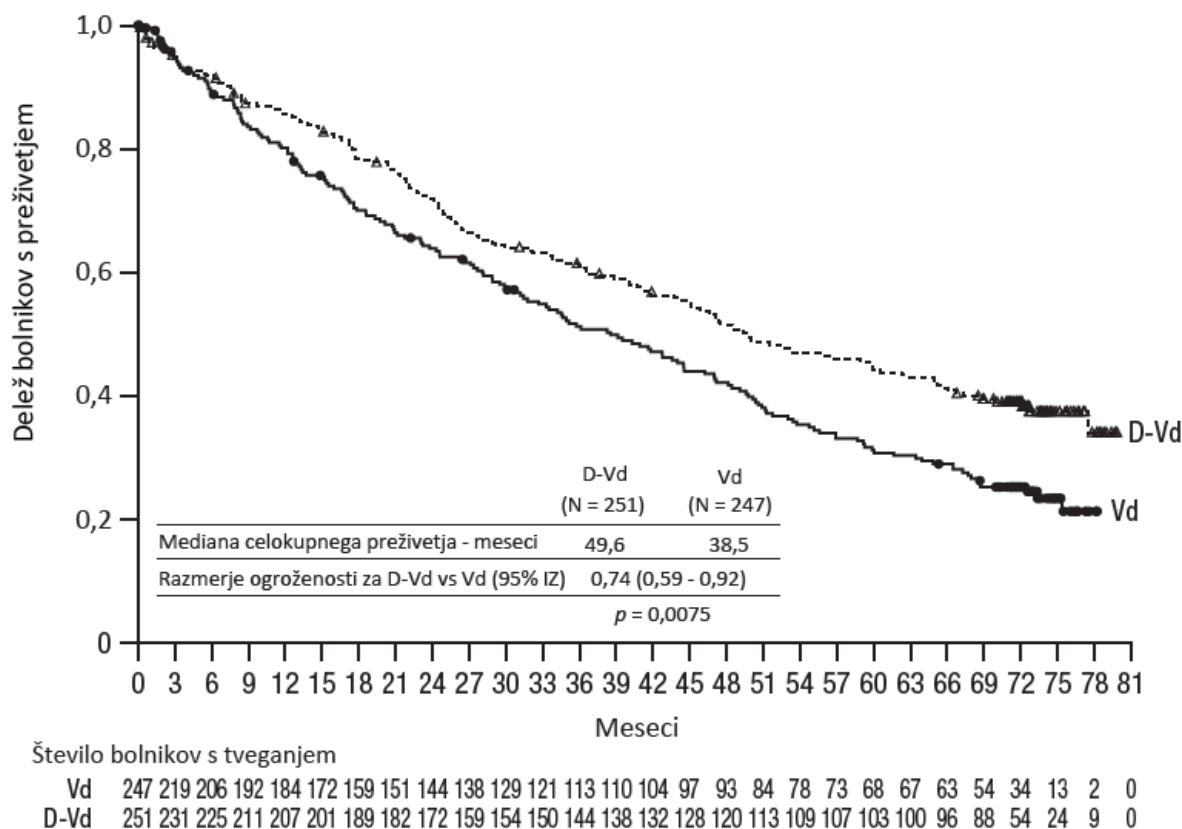


Število bolnikov s tveganjem

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

Po medianem trajanju spremljanja 73 mesecev se je pokazalo, da je OS v skupini DVd boljše kot v skupini Vd (razmerje ogroženosti=0,74; 95-odstotni IZ: 0,59; 0,92; $p=0,0075$). Mediana OS v skupini DVd je bila 49,6 meseca, v skupini Vd pa 38,5 meseca.

Slika 9: Kaplan-Meierjeva krivulja OS v študiji MMY3004



Drugi rezultati učinkovitosti iz študije MMY3004 so prikazani spodaj v preglednici 12.

Preglednica 12: Drugi rezultati učinkovitosti iz študije MMY3004

Število bolnikov z ocenljivim odzivom	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Celokupna stopnja odziva (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
vrednost-p ^a	< 0,0001	
strog popolni odziv (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
popolni odziv (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
zelo dober delni odziv (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
delni odziv (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Mediani čas do odziva [meseci (okvir vrednosti)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Mediano trajanje odziva [meseci (95-odstotni IZ)]	NMO (11,5; NMO)	7,9 (6,7; 11,3)
Stopnja odsotne MRD (95-odstotni IZ) ^b	8,8% (5,6%; 13,0%)	1,2% (0,3%; 3,5%)
razmerje obetov s 95-odstotnim IZ ^c	9,04 (2,53; 32,21)	
vrednost-p ^d	0,0001	

DVd=daratumumab-bortezomib-deksametazon; Vd=bortezomib-deksametazon; MRD=minimalna preostala bolezen (minimal residual disease); IZ=interval zaupanja; NMO=vrednosti ni mogoče oceniti

^a vrednost-p pri testu hi-kvadrat po Cochran Mantel-Haenszlu

^b na osnovi populacije z namenom zdravljenja (Intent-to-treat) in prazne vrednosti 10^{-5}

^c uporabljena je ocena skupnega razmerja obetov po Mantel-Haenszlu: razmerje obetov > 1 pomeni prednost zdravljenja z DVd

^d vrednost-p pri Fisherjevem eksaktnem testu

Elektrofiziologija srca

Ker je daratumumab velik protein, je verjetnost za neposredne interakcije z ionskimi kanalčki majhna. Učinek daratumumaba na interval QTc so ocenjevali v odprti študiji (študija GEN501) pri 83 bolnikih s ponovljenim in neodzivnim diseminiranim plazmocitomom po infundiranju daratumumaba (v

odmerku 4-24 mg/kg). Linearna kombinirana analiza farmakokinetike in farmakodinamike pri C_{max} daratumumaba ni pokazala večjega (več kot 20 ms) povečanja povprečnega intervala QTcF.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom DARZALEX za vse podskupine pediatrične populacije za indikacijo diseminirani plazmocitom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko daratumumaba po intravenskem odmerjanju daratumumaba v monoterapiji so pri bolnikih s ponovljenim in neodzivnim diseminiranim plazmocitomom ocenjevali pri odmernih ravneh od 0,1 mg/kg do 24 mg/kg.

V kohorti bolnikov, ki so prejeli odmerke od 1 do 24 mg/kg, je vrednost najvišje koncentracije v serumu (C_{max}) po prvem odmerku naraščala približno sorazmerno z velikostjo odmerka, volumen porazdelitve pa je bil skladen z začetno porazdelitvijo v predelek plazme. C_{max} po zadnjem odmerku, ki so jih prejeli enkrat tedensko, je naraščala bolj kot sorazmerno z velikostjo odmerka, kar je v skladu s tarčno posredovanim razporejanjem zdravila. Povečevanje AUC je bilo večje od sorazmernega z velikostjo odmerka, očistek zdravila pa se je z velikostjo odmerka zmanjševal. Ta opažanja kažejo, da pri večjih odmerkih morda pride do zasičenosti proteina CD38 in da je po tej točki pomen odstranjevanja po vezavi na tarčo (target binding clearance) majhen, očistek daratumumaba pa se približa linearnemu očistku endogenih IgG1. Očistek se je zmanjšal tudi po večkratnem odmerjanju, kar je lahko povezano z zmanjšanjem tumorskega bremena.

Končni razpolovni čas izločanja se podaljšuje z velikostjo odmerka in s ponavljanjem odmerjanja. Povprečna vrednost ocenjenega končnega razpolovnega časa daratumumaba po prvem odmerku 16 mg/kg je bila 9 dni (s standardnim odklonom 4,3 dneva). Ocenjeni končni razpolovni čas izločanja daratumumaba se je po zadnjem odmerku 16 mg/kg povečal, vendar za zanesljivo oceno ni dovolj podatkov. Po podatkih populacijske farmakokinetične analize je bila povprečna vrednost razpolovnega časa pri nespecifičnem linearnem izločanju približno 18 dni (s standardnim odklonom 9 dni), kar je razpolovni čas, ki ga je mogoče pričakovati po doseženi popolni zasičenosti tarčno posredovanega očistka zdravila in pri ponavljajočih odmerkih daratumumaba.

Ob koncu priporočenega razporeda odmerjanja enkrat tedensko v monoterapiji in odmerku 16 mg/kg je bila povprečna vrednost C_{max} v serumu 915 mikrogramov/ml (s standardnim odklonom 410,3 mikrogramov/ml), kar je približno 2,9-krat več kot po prvi infuziji. Ob koncu odmerjanja enkrat tedensko je bila povprečna najnižja koncentracija učinkovine v serumu pred prejemom novega odmerka 573 mikrogramov/ml (s standardnim odklonom 331,5 mikrogramov/ml).

Za opis farmakokinetičnih lastnosti daratumumaba in oceno vpliva sospremenljivk na razporejanje daratumumaba pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom so izvedli štiri analize populacijske farmakokinetike: 1. analizo (n=223) pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo DARZALEX v monoterapiji, in 2. analizo (n=694), 3. analizo (n=352) in 4. analizo (n=355), ki so jih izvedli pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli daratumumab v kombinaciji z drugimi zdravili. 2. analiza je zajemala podatke 694 bolnikov (n=326 za kombinacijo lenalidomid-deksametazon; n=246 za kombinacijo bortezumib-deksametazon; n=99 za kombinacijo pomalidomid-deksametazon; n=11 za kombinacijo bortezumib-melfalan-prednizon in n=12 za kombinacijo bortezumib-talidomid-deksametazon), 3. analiza je zajemala podatke 352 bolnikov (s kombinacijo bortezumib-melfalan-prednizon) in 4. analiza je zajemala podatke 355 bolnikov (s kombinacijo lenalidomid-deksametazon).

Po podatkih analize populacijske farmakokinetike (1. analize) doseže daratumumab v monoterapiji stanje dinamičnega ravnovesja po približno 5 mesecih obdobja odmerjanja na vsake 4 tedne (do 21. infuzije). Povprečna vrednost razmerja med C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja in C_{max} po

prvem odmerku je 1,6 (s standardnim odklonom 0,5). Povprečna vrednost centralnega volumna porazdelitve je 56,98 ml/kg (s standardnim odklonom 18,07 ml/kg).

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli daratumumab v kombinacijah z drugimi zdravili, so izvedli tri dodatne analize populacijske farmakokinetike (2., 3. in 4. analizo). Profili časovnega poteka koncentracij daratumumaba so bili pri zdravljenju v monoterapiji in kombiniranem zdravljenju podobni. Povprečni ocenjeni končni razpolovni čas pri linearnem izločanju zdravila je bil pri kombiniranem zdravljenju približno 15-23 dni.

Po podatkih štirih analiz populacijske farmakokinetike (1.-4. analize) je telesna masa statistično pomembna sospremenljivka za očistek daratumumaba in zato je odmerjanje na osnovi telesne mase primerna strategija odmerjanja za bolnike z diseminiranim plazmocitomom.

Simulacija farmakokinetike daratumumaba je bila izvedena za vse priporočene razporede odmerjanja pri 1309 bolnikih z diseminiranim plazmocitomom. Rezultati teh simulacij potrjujejo, da odmerjanje prvega odmerka v dveh deljenih odmerkih zagotavlja podobno farmakokinetiko kot enkratno odmerjanje z izjemo farmakokinetičnega profila na prvi dan zdravljenja.

Posebne skupine bolnikov

Starost in spol

Po podatkih štirih ločenih analiz populacijske farmakokinetike (1.-4. analize) pri bolnikih, ki so daratumumab prejeli v monoterapiji ali v različnih kombinacijah z drugimi zdravili (1.-4. analiza), starost (v okviru od 31 do 93 let) nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko daratumumaba, saj je bila izpostavljenost daratumumabu pri mlajših bolnikih (starih manj kot 65 let, n = 518) podobna kot pri starejših bolnikih (starih ≥ 65 do < 75 let, n=761; oziroma starih ≥ 75 let, n=334).

Spol ni v klinično pomembni meri vplival na izpostavljenost daratumumabu pri nobeni od analiz populacijske farmakokinetike.

Okvara ledvic

Formalnih študij uporabe daratumumaba pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvajali. Štiri ločene analize populacijske farmakokinetike so izvedli na podatkih prej pridobljenih izvidov ledvične funkcije pri bolnikih, ki so prejeli daratumumab v monoterapiji ali v različnih kombinacijah z drugimi zdravili (1.-4. analiza) pri skupno 441 bolnikih z normalno ledvično funkcijo (z očistkom kreatinina ≥ 90 ml/min), 621 bolnikih z blago okvaro ledvic (z očistkom kreatinina < 90 ml/min in ≥ 60 ml/min), 523 bolnikih z zmerno okvaro ledvic (z očistkom kreatinina < 60 ml/min in ≥ 30 ml/min) in pri 27 bolnikih s hudo okvaro ledvic ali s končno ledvično odpovedjo (z očistkom kreatinina < 30 ml/min). Izpostavljenost daratumumabu se ni klinično pomembno razlikovala med bolniki z okvaro ledvic in tistimi z normalno ledvično funkcijo.

Okvara jeter

Formalnih študij uporabe daratumumaba pri bolnikih z okvaro jeter niso izvajali. Po vsej verjetnosti razlike v delovanju jeter ne vplivajo na izločanje daratumumaba, saj se molekule IgG1, kot je daratumumab, ne presnavljajo s procesi v jetrih.

Štiri ločene analize populacijske farmakokinetike so izvedli pri bolnikih, ki so prejeli daratumumab v monoterapiji ali v različnih kombinacijah z drugimi zdravili (1.-4. analiza) pri skupno 1404 bolnikih z normalno jetrno funkcijo (z vrednostmi celokupnega bilirubina in aspartat aminotransferaze [AST] do največ zgornje meje normalnih vrednosti [ZMN]) in 189 bolnikih z blago okvaro jeter (z vrednostmi celokupnega bilirubina 1,0 do 1,5-kratnikom ZMN ali vrednostmi AST nad ZMN) ter pri 8 bolnikih z zmerno (z vrednostmi celokupnega bilirubina nad 1,5 do 3,0-kratnikom ZMN; n=7) oziroma s hudo okvaro jeter (z vrednostmi celokupnega bilirubina nad 3,0-kratnikom ZMN; n=1). Med bolniki z okvaro jeter in tistimi z normalno jetrno funkcijo niso opazili klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti daratumumabu.

Rasa

Po podatkih štirih ločenih analiz populacijske farmakokinetike pri bolnikih, ki so prejeli daratumumab v monoterapiji ali v različnih kombinacijah z drugimi zdravili, (1.-4. analiza) je bila izpostavljenost daratumumabu približno enaka pri belcih (n=1371) in pripadnikih drugih ras (n=242).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološki podatki so pridobljeni z raziskavami daratumumaba pri šimpanzih in z uporabo nadomestnih protiteles proti proteinu CD38 pri opicah cinomolgus. Preizkusov kronične toksičnosti niso izvajali.

Kancerogenost in mutagenost

Na živalih niso izvajali študij za ugotavljanje kancerogenega potenciala daratumumaba.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Na živalih niso izvajali študij za oceno morebitnega vpliva daratumumaba na sposobnost razmnoževanja ali razvoj.

Plodnost

Na živalih niso izvajali študij za oceno morebitnega vpliva zdravila na plodnost samcev ali samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-histidin
L-histidinijev klorid monohidrat
L-metionin
polisorbat 20
sorbitol (E420)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Zaprte vial

3 leta

Po redčenju

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda odpiranja oziroma redčenja izključuje tveganje za kontaminacijo z mikrobi. Če uporabnik zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pripravljenega zdravila odgovoren sam. Čas shranjevanja v hladilniku (2 °C-8 °C) in zaščiteno pred svetlobo ne sme presegati 24 ur, zatem pa sme biti zdravilo 15 ur (vključno s časom infundiranja) pri sobni temperaturi (15 °C-25 °C) in sobni osvetlitvi. Če je raztopina shranjena v hladilniku, jo je pred uporabo potrebno ogreti na sobno temperaturo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5 ml koncentrata v stekleni viali iz stekla tipa 1 z elastomernim zamaškom in aluminijasto zaporko s snemljivim pokrovčkom; 5 ml koncentrata vsebuje 100 mg daratumumaba. Velikost pakiranja: 1 viala.

20 ml koncentrata v stekleni viali iz stekla tipa 1 z elastomernim zamaškom in aluminijasto zaporko s snemljivim pokrovčkom; 20 ml koncentrata vsebuje 400 mg daratumumaba. Velikost pakiranja: 1 viala.

Zdravilo DARZALEX je na voljo tudi v pakiranju za uvedbo zdravljenja in vsebuje 11 vial (6 x 5 ml vial + 5 x 20 ml vial).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo je samo za enkratno uporabo.

Raztopino za infundiranje pripravite v aseptičnih pogojih po naslednjih navodilih:

- Izračunajte, kolikšen odmerek zdravila (v mg), kolikšen volumen DARZALEX koncentrata za raztopino za infundiranje (v ml) in koliko vial zdravila DARZALEX potrebujete glede na bolnikovo telesno maso.
- Preverite, da je raztopina z zdravilom DARZALEX brezbarvna do rumene barve. Če je barva raztopine spremenjena ali vsebuje neprozorne ali tuje delce, je ne smete uporabiti.
- V aseptičnih pogojih iz infuzijske vrečke/vsebnika odstranite volumen 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, ki ustreza izračunanemu volumnu DARZALEX koncentrata za raztopino za infundiranje.
- Izračunani volumen DARZALEX koncentrata za raztopino za infundiranje razredčite do ustreznega volumna tako, da ga dodate v infuzijsko vrečko/vsebnik z 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje (glejte poglavje 4.2). Infuzijske vrečke/vsebniki morajo biti iz polivinilklorida (PVC), polipropilena (PP), polietilena (PE) ali mešanice poliolefinov (PP+PE). Razredčevanje izvajajte v ustreznih aseptičnih pogojih. Neparabljen preostanek zdravila v viali zavrzite.
- Raztopino v vrečki/vsebniku premešajte z nežnim obračanjem. Vrečke/vsebnika ne stresajte.
- Pred odmerjanjem preverite izgled parenteralnega zdravila in se prepričajte, da ne vsebuje delcev in je ustrezne barve. V razredčeni raztopini se lahko oblikujejo zelo majhni prosojni do beli proteinski delci, saj je daratumumab protein. Raztopine ne uporabljajte, če vsebuje vidne neprozorne ali tuje delce ali če je spremenjene barve.
- Zdravilo DARZALEX ne vsebuje konzervansov. Zato čas shranjevanja (vključno s časom infundiranja) razredčene raztopine pri sobni temperaturi (od 15 °C do 25 °C) in sobni osvetlitvi ne sme presegati 15 ur.
- Če razredčene raztopine ne uporabite takoj, jo pred uporabo lahko največ 24 ur hranite v hladilniku (pri temperaturi od 2 °C do 8 °C) zaščiteno pred svetlobo. Raztopine ne zamrzujte. Če je raztopina shranjena v hladilniku, jo je pred uporabo potrebno ogreti na sobno temperaturo.
- Razredčeno raztopino injicirajte z intravensko infuzijo z uporabo infuzijskega kompleta z regulatorjem pretoka in linijskim sterilnim apirogenim polietersulfonskim (PES) filtrom, ki minimalno veže proteine (z velikostjo por 0,22 ali 0,2 mikrometra). Uporabiti je treba komplet za apliciranje iz poliuretana (PU), polibutadiena (PBD), polivinilklorida (PVC), polipropilena (PP) ali polietilena (PE).
- Zdravila DARZALEX ne smete infundirati sočasno z drugimi zdravili po isti intravenski liniji.

- Neporabljeni preostanek infuzijske raztopine morate zavreči. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. maj 2016
Datum zadnjega podaljšanja: 6. januar 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

DARZALEX 1800 mg raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 15-mililitrska viala z raztopino za injiciranje vsebuje 1800 mg daratumumaba (120 mg daratumumaba na mililiter).

Daratumumab je humano monoklonsko protitelo vrste IgG1 κ , ki je usmerjeno proti antigenu CD38. Izdelano je s tehnologijo rekombinantne DNK v celičnih kulturah sesalcev (ovarijskih celicah kitajskega hrčka).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 15-mililitrska viala z raztopino za injiciranje vsebuje 735,1 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Raztopina je bistra do opalescentna in brezbarvna do rumena.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Diseminirani plazmocitom

Zdravilo DARZALEX je indicirano

- v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom ali bortezumibom, melfalanom in prednizonom za zdravljenje odraslih bolnikov z novo odkritim diseminiranim plazmocitomom, ki niso primerni za avtologno presaditev matičnih celic.
- v kombinaciji z bortezumibom, talidomidom in deksametazonom za zdravljenje odraslih bolnikov z novo odkritim diseminiranim plazmocitomom, ki so primerni za avtologno presaditev matičnih celic.
- v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom ali bortezumibom in deksametazonom za zdravljenje odraslih bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, ki so predhodno prejeli vsaj eno zdravljenje.
- v kombinaciji s pomalidomidom in deksametazonom za zdravljenje odraslih bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, ki so predhodno prejeli vsaj eno zdravljenje z zaviralcem proteasoma in lenalidomidom in so bili neodzivni na lenalidomid ali za zdravljenje odraslih bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, ki so predhodno prejeli vsaj dve zdravljenji z lenalidomidom in zaviralcem proteasoma in je prišlo do napredovanja bolezni ob ali po prejemanju zadnjega zdravljenja (glejte poglavje 5.1).
- kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim in neodzivnim diseminiranim plazmocitomom, pri katerih je predhodno zdravljenje vključevalo zaviralec proteasoma in imunomodulatorno zdravilo in ob katerih je prišlo do napredovanja bolezni ob prejemanju zadnjega zdravljenja.

Amiloidoza lahkih verig (AL)

Zdravilo DARZALEX je indicirano v kombinaciji s ciklofosfamidom, bortezomibom in deksametazonom za zdravljenje odraslih bolnikov z novo odkrito sistemsko amiloidozo AL.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Subkutana formulacija zdravila DARZALEX ni namenjena za intravensko apliciranje in jo je treba dajati izključno s subkutano injekcijo v predpisanih odmerkih.

Zdravilo DARZALEX mora bolniku aplicirati zdravstveni delavec in prvi odmerek je treba aplicirati v pogojih, kjer je na voljo ustrezna medicinska oprema za reanimacijo.

Pomembno je preveriti nalepko na viali in s tem zagotoviti, da bolnik prejme ustrezno formulacijo (intravensko ali subkutano) in odmerek, ki mu je predpisan.

Pri bolnikih, ki trenutno prejemajo daratumumab z intravensko formulacijo, je mogoče zdravilo DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje uporabiti kot zamenjavo za intravensko formulacijo daratumumaba in ga uvesti pri naslednjem odmerku po razporedu.

Za zmanjševanje tveganja za infuzijsko reakcijo pri odmerjanju daratumumaba je treba bolnikom pred injiciranjem in po njem aplicirati ustrezna zdravila. Glejte spodnji odstavek "Priporočena sočasna zdravila" in poglavje 4.4.

Odmerjanje

Diseminirani plazmocitom

Razpored odmerjanja v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom ali pomalidomidom in deksametazonom (režim odmerjanja s 4-tedenskim krogom) in v monoterapiji

Priporočeni odmerek zdravila DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje je 1800 mg z injiciranjem, ki traja približno 3 do 5 minut, po naslednjem razporedu v preglednici 1.

Preglednica 1: Razpored odmerjanja zdravila DARZALEX v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom (Rd) oziroma s pomalidomidom in deksametazonom (Pd) (režim odmerjanja s 4-tedenskim krogom) in v monoterapiji

Tedni	Razpored
1. do 8. teden	enkrat tedensko (skupno 8 odmerkov)
9. do 24. teden ^a	vsak drugi teden (skupno 8 odmerkov)
od 25. tedna dalje do napredovanja bolezni ^b	vsak četrti teden

^a prvi odmerek po razporedu enkrat na 2 tedna prejme bolnik v 9. tednu

^b prvi odmerek po razporedu enkrat na 4 tedne prejme bolnik v 25. tednu

Deksametazon je treba dajati z odmerjanjem 40 mg/teden (oziroma z zmanjšanim odmerjanjem 20 mg/teden pri bolnikih, ki so stari več kot 75 let).

Za odmerke in razpored odmerjanja zdravil, ki jih bolnik prejema skupaj z zdravilom DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje glejte poglavje 5.1 in ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Razpored odmerjanja v kombinaciji z bortezomibom, melfalanom in prednisonom (6-tedenski krog zdravljenja)

Priporočeni odmerek zdravila DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje je 1800 mg z injiciranjem, ki traja približno 3 do 5 minut, po naslednjem razporedu v preglednici 2.

Preglednica 2: Razpored odmerjanja zdravila DARZALEX v kombinaciji z bortezomibom, melfalanom in prednizonom ([VMP]; režim odmerjanja s 6-tedenskim krogom)

Tedni	Razpored
1. do 6. teden	enkrat tedensko (skupno 6 odmerkov)
7. do 54. teden ^a	vsak tretji teden (skupno 16 odmerkov)
od 55. tedna dalje do napredovanja bolezni ^b	vsak četrti teden

^a prvi odmerek po razporedu enkrat na 3 tedne prejme bolnik v 7. tednu

^b prvi odmerek po razporedu enkrat na 4 tedne prejme bolnik v 55. tednu

Bortezomib se daje dvakrat na teden v 1., 2., 4. in 5. tednu v prvem 6-tedenskem krogu, nato pa **enkrat** na teden v 1., 2., 4. in 5. tednu naslednjih osem 6-tedenskih krogov. Za podatke o odmerkih zdravljenja z VMP in o razporedu odmerjanja sočasno z zdravilom DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje glejte poglavje 5.1.

Razpored odmerjanja v kombinaciji z bortezomibom, talidomidom in deksametazonom (4-tedenski krog zdravljenja) za zdravljenje novo odkritih bolnikov, ki so primerni za avtologno presaditev matičnih celic

Priporočeni odmerek zdravila DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje je 1800 mg z injiciranjem, ki traja približno 3 do 5 minut, po naslednjem razporedu v preglednici 3.

Preglednica 3: Razpored odmerjanja zdravila DARZALEX v kombinaciji z bortezomibom, talidomidom in deksametazonom ([VTd]; režim odmerjanja s 4-tedenskim krogom)

Faza zdravljenja	Tedni	Razpored
indukcijska faza	1. do 8. teden	enkrat tedensko (skupno 8 odmerkov)
	9. do 16. teden ^a	vsak drugi teden (skupno 4 odmerki)
prekinitev za visokoodmerno kemoterapijo in avtologno presaditev matičnih celic		
konsolidacijska faza	1. do 8. teden ^b	vsak drugi teden (skupno 4 odmerki)

^a prvi odmerek po razporedu vsak drugi teden prejme bolnik v 9. tednu

^b prvi odmerek po razporedu vsak drugi teden prejme bolnik v 1. tednu ponovne uvedbe zdravljenja po avtologni presaditvi matičnih celic

Deksametazon je treba v 1. in 2. krogu dajati v odmerku 40 mg na 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. in 23. dan, v 3. in 4. krogu pa v odmerku 40 mg na 1. in 2. dan ter 20 mg na naslednje odmerne dni (8., 9., 15. in 16. dan). V 5. in 6. krogu je treba deksametazon dajati v odmerku 20 mg na 1., 2., 8., 9., 15. in 16. dan.

Za odmerke in razpored odmerjanja zdravil, ki jih bolnik prejema skupaj z zdravilom DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje, glejte poglavje 5.1 in ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Razpored odmerjanja v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom (3-tedenski krog zdravljenja)

Priporočeni odmerek zdravila DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje je 1800 mg z injiciranjem, ki traja približno 3 do 5 minut, po naslednjem razporedu v preglednici 4.

Preglednica 4: Razpored odmerjanja zdravila DARZALEX v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom (Vd) (režim odmerjanja s 3-tedenskim krogom)

Tedni	Razpored
1. do 9. teden	enkrat tedensko (skupno 9 odmerkov)
10. do 24. teden ^a	vsak tretji teden (skupno 5 odmerkov)
od 25. tedna dalje do napredovanja bolezni ^b	vsak četrti teden

^a prvi odmerek po razporedu enkrat na 3 tedne prejme bolnik v 10. tednu

^b prvi odmerek po razporedu enkrat na 4 tedne prejme bolnik v 25. tednu

Deksametazon je treba v prvih 8 krogih zdravljenja z borteomibom dajati v odmerku 20 mg na 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. in 12. dan ali z zmanjšanim odmerjanjem 20 mg/teden pri bolnikih, ki so stari več kot 75 let, podhranjeni (ITM < 18,5), imajo slabo urejeno sladkorno bolezen ali predhodno niso prenašali zdravljenja s kortikosteroidi.

Za odmerke in razpored odmerjanja zdravil, ki jih bolnik prejema skupaj z zdravilom DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje glejte poglavje 5.1 in ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Amiloidoza AL

Razpored odmerjanja v kombinaciji z borteomibom, ciklofosfamidom in deksametazonom (režim odmerjanja s 4-tedenskim krogom)

Priporočeni odmerek zdravila DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje je 1800 mg z injiciranjem, ki traja približno 3 do 5 minut, po naslednjem razporedu v preglednici 5.

Preglednica 5: Razpored odmerjanja zdravila DARZALEX za amiloidozo AL v kombinaciji z borteomibom, ciklofosfamidom in deksametazonom (IVCd); režim odmerjanja s 4-tedenskim krogom)^a

Tedni	Razpored
1. do 8. teden	enkrat tedensko (skupno 8 odmerkov)
9. do 24. teden ^b	vsak drugi teden (skupno 8 odmerkov)
od 25. tedna dalje do napredovanja bolezni ^c	vsak četrti teden

^a V klinični študiji so bolniki prejeli zdravilo DARZALEX do napredovanja bolezni ali največ 24 krogov (~2 leti) od prejema prvega odmerka študijskega zdravljenja.

^b prvi odmerek po razporedu enkrat na 2 tedna prejme bolnik v 9. tednu

^c prvi odmerek po razporedu enkrat na 4 tedne prejme bolnik v 25. tednu

Za odmerke in razpored odmerjanja zdravil, ki jih bolnik prejema skupaj z zdravilom DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje glejte poglavje 5.1 in ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Izpuščen odmerek

Če bolnik ne prejme načrtovanega odmerka zdravila DARZALEX, ga mora prejeti čimprej, nadaljnji razpored odmerjanja pa je treba prilagoditi tako, da se interval med odmerki ne spremeni.

Prilagajanje odmerka

Zmanjševanje odmerka zdravila DARZALEX ni priporočljivo. V primeru hematološke toksičnosti bo morda potrebno odmerjanje odložiti, da se krvna slika lahko izboljša (glejte poglavje 4.4). Za podatke o zdravilih, ki jih bolnik prejema v kombinaciji z zdravilom DARZALEX, glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Za obvladovanje infuzijskih reakcij v kliničnih študijah ni bilo treba prilagajati hitrosti odmerjanja ali odmerka zdravila DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje.

Priporočena sočasna zdravila

Premedikacija pred injiciranjem

Za zmanjševanje tveganja za infuzijske reakcije je treba vsem bolnikom 1-3 ure pred vsakim odmerjanjem zdravila DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje aplicirati naslednja peroralna ali intravenska zdravila za premedikacijo pred injiciranjem:

- kortikosteroidi (dolgo delujoči ali srednje dolgo delujoči)
 - monoterapija: 100 mg metilprednizolona ali drugega enakovrednega zdravila; po drugi injekciji se lahko odmerek kortikosteroida zmanjša na 60 mg metilprednizolona.

- kombinirano zdravljenje:
20 mg deksametazona (ali drugega enakovrednega zdravila) pred vsako injekcijo zdravila DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje. Kadar bolnik prejema deksametazon kot specifičen kortikosteroid v osnovni shemi zdravljenja, ta terapevtski odmerek deksametazona prejme kot premedikacijo pred injiciranjem zdravila na tiste dni, ko prejme zdravilo DARZALEX (glejte poglavje 5.1)
Na tiste dni, ko bolnik prejme zdravilo DARZALEX in deksametazon (ali drugo enakovredno zdravilo) kot premedikacijo pred injiciranjem, ne sme v okviru osnovne sheme zdravljenja dodatno prejeti še drugega kortikosteroida (npr. prednizona).
- antipiretiki (650 do 1000 mg paracetamola)
- antihistaminiki (25 do 50 mg difenhidramina peroralno ali intravensko ali drugo enakovredno zdravilo).

Zdravila po injiciranju

Za zmanjševanje tveganja za pozne infuzijske reakcije je treba bolnikom po injekciji aplicirati naslednja zdravila:

- monoterapija:
Bolnikom je treba prvi in drugi dan po vsaki injekciji (z začetkom naslednji dan po injekciji) dati peroralni kortikosteroid (20 mg metilprednizolona ali enakovreden odmerek drugega srednje dolgo delujočega ali dolgo delujočega kortikosteroida v skladu z lokalnimi standardi).
- kombinirano zdravljenje:
Razmisliti velja o odmerjanju majhnega odmerka peroralnega metilprednizolona (≤ 20 mg) ali drugega enakovrednega zdravila naslednji dan po injekciji zdravila DARZALEX. Če bolnik naslednji dan po injekciji zdravila DARZALEX že prejme kortikosteroid (npr. deksametazon ali prednizon) v okviru osnovne sheme zdravljenja, dodatna zdravila po injiciranju morda ne bodo potrebna (glejte poglavje 5.1).

Če pri bolniku po prvih treh injekcijah ne pride do hude infuzijske reakcije, mu je odmerjanje kortikosteroida po injiciranju (razen kortikosteroida v okviru osnovne sheme zdravljenja) mogoče ukiniti.

Pri bolnikih z anamnezo kronične obstruktivne pljučne bolezni je treba razmisliti tudi o uporabi dodatnih zdravil po injiciranju, med drugim kratko in dolgo delujočih bronhodilatatorjev in inhalacijskih kortikosteroidov. Če po prvih štirih injekcijah ne pride do hude infuzijske reakcije, je po zdravnikovi presoji mogoče prenehati z odmerjanjem navedenih inhalacijskih zdravil po injiciranju.

Profilaksa reaktivacije virusa herpes zoster

Za preprečevanje reaktivacije virusa herpes zoster je treba razmisliti o profilaktični uporabi protivirusnih zdravil.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Formalnih študij uporabe daratumumaba pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli. Po podatkih populacijskih farmakokinetičnih analiz pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Formalnih študij uporabe daratumumaba pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli. Pri bolnikih z okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Starejši

Prilagajanje odmerka pri starejših ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila DARZALEX pri otrocih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani.

Podatkov ni na voljo.

Telesna masa (> 120 kg)

Uporabo zdravila DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje z enakim odmerkom ne glede na telesno maso (*flat-dose*, 1800 mg) so preučevali le pri majhnem številu bolnikov s telesno maso več kot 120 kg. Učinkovitosti pri teh bolnikih niso dokazali. Prilagajanje odmerka na osnovi telesne mase zaenkrat ni priporočljivo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Način uporabe

Subkutana formulacija zdravila DARZALEX ni namenjena za intravensko apliciranje in jo je treba dajati izključno s subkutano injekcijo v predpisanih odmerkih. Za posebne previdnostne ukrepe pred odmerjanjem glejte poglavje 6.6.

Da bi preprečili zamašitev igle, injekcijsko iglo za subkutano injiciranje (hipodermično iglo) ali komplet za subkutano infundiranje namestite na injekcijsko brizgo tik pred injiciranjem.

15 ml zdravila DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje injicirajte v podkožno tkivo na trebuhu približno 7,5 cm levo ali desno od popka, injiciranje pa naj traja približno 3-5 minut. Zdravila DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje ne injicirajte na druge predele telesa, ker o tem ni na voljo nobenih podatkov.

Pri naslednjih injekcijah menjavajte mesto injiciranja.

Zdravila DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje se v nobenem primeru ne sme injicirati na mestu, kjer je koža rdeča, podpluta, izrazito občutljiva ali trda oziroma kjer so na koži brazgotine.

Če bolnika boli, za nekaj časa prekinite ali upočasnite injiciranje. Če s počasnejšim injiciranjem bolečine ni mogoče ublažiti, lahko preostanek odmerka aplicirate na drugem mestu injiciranja na drugi strani trebuha.

V času zdravljenja z zdravilom DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje ne aplicirajte drugih zdravil za subkutano uporabo na isto mesto kot zdravilo DARZALEX.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Infuzijske reakcije

Zdravilo DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje lahko povzroči hude in/ali resne infuzijske reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami. V kliničnih študijah je do infuzijske reakcije prišlo pri približno 9% bolnikov (74/832). Večina infuzijskih reakcij se je pojavila po prvi injekciji, reakcije so bile večinoma 1. ali 2. stopnje. Infuzijske reakcije po nadaljnjih injekcijah so opazili pri 1% bolnikov (glejte poglavje 4.8).

Po prejemu injekcije zdravila DARZALEX je bil mediani čas do nastopa infuzijskih reakcij 3,2 ure (od 0,15 ure do 83 ur). Večina infuzijskih reakcij se je pojavila na dan zdravljenja. Do poznih infuzijskih reakcij je prišlo pri 1% bolnikov.

Znaki in simptomi infuzijskih reakcij lahko vključujejo respiratorne simptome, kot so kongestija nosne sluznice, kašelj, draženje žrela, alergijski rinitis in piskajoče dihanje, pa tudi zvišano telesno temperaturo, neprijeten občutek v prsnem košu, srbenje, mrazenje, bruhanje, navzeo, hipotenzijo in zamegljen vid. Prišlo je tudi do hudih reakcij, vključno z bronhospazmom, hipoksijo, dispnejo, hipertenzijo, tahikardijo in očesnimi neželenimi reakcijami (vključno z odstopom žilnice, akutno miopijo in akutnim glavkomom z zaprtim zakotjem) (glejte poglavje 4.8).

Bolniki morajo pred prejemom injekcije prejeti premedikacijo z antihistaminiki, antipiretiki in kortikosteroidi, pri tem pa je bolnike treba spremljati in jim svetovati glede infuzijskih reakcij, zlasti med apliciranjem in po apliciranju prve in druge injekcije. V primeru anafilaktične reakcije ali življenjsko nevarne reakcije (4. stopnje) je treba takoj začeti z ustreznimi ukrepi nujne medicinske pomoči. Zdravljenje z zdravilom DARZALEX je treba takoj in trajno ukiniti (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Za zmanjševanje tveganja za pozne infuzijske reakcije je treba vsem bolnikom po prejemu injekcije zdravila DARZALEX dati peroralne kortikosteroide (glejte poglavje 4.2). Bolniki z anamnezo kronične obstruktivne pljučne bolezni lahko po injiciranju potrebujejo še dodatna zdravila za obvladovanje respiratornih zapletov. Pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo je treba razmisliti o uporabi zdravil, apliciranih po injiciranju (na primer kratko in dolgo delujočih bronhodilatatorjev in inhalacijskih kortikosteroidov). Če se pojavijo očesni simptomi, je treba prekiniti infundiranje zdravila DARZALEX in pred ponovno uvedbo zdravila DARZALEX takoj pridobiti oftalmološko oceno (glejte poglavje 4.2).

Nevtropenija/trombocitopenija

Zdravilo DARZALEX lahko poslabša nevtropenijo in trombocitopenijo, ki ju povzroči osnovno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Pri bolniku je treba v času zdravljenja redno spremljati celotno krvno sliko po navodilih proizvajalcev, kot je navedeno v ustreznih povzetkih glavnih značilnosti zdravil v osnovni shemi zdravljenja. Bolnike z nevtropenijo je treba spremljati glede znakov okužbe. V nekaterih primerih je treba odmerjanje zdravila DARZALEX odložiti do izboljšanja krvne slike. Pri bolnikih, ki so imeli manjšo telesno maso in so prejeli subkutano formulacijo zdravila DARZALEX, so opazili večjo pogostnost nevtropenije, vendar to ni bilo povezano z večjo pogostnostjo resnih okužb. Zmanjševanje odmerka zdravila DARZALEX ni priporočljivo. Razmisliti velja o podpornem zdravljenju s transfuzijami ali rastnimi faktorji.

Vpliv na rezultat indirektnega antiglobulinskega testa (indirektnega Coombsovega testa)

Daratumumab se veže na protein CD38, ki je v majhni koncentraciji prisoten na eritrocitih, in lahko povzroči, da so rezultati indirektnega Coombsovega testa pozitivni. Rezultati indirektnega Coombsovega testa so lahko pozitivni zaradi daratumumaba še do 6 mesecev po zadnjem odmerku daratumumaba. Treba je vedeti, da na eritrocite vezani daratumumab lahko moti določanje protiteles proti manjšim antigenom v bolnikovem serumu. Prisotnost zdravila ne vpliva na določanje krvne skupine sistemov ABO in Rh.

Pred začetkom zdravljenja z daratumumabom je treba opraviti tipizacijo in presejanje krvi. V skladu z lokalno prakso se lahko pred začetkom zdravljenja z daratumumabom razmisli o fenotipizaciji. Zdravljenje z daratumumabom ne vpliva na genotipizacijo eritrocitov, zato jo je mogoče opraviti tudi med zdravljenjem.

V primeru načrtovane transfuzije je treba transfuzijski center obvestiti o možnosti opisanega vpliva na rezultate indirektnih antiglobulinskih testov (glejte poglavje 4.5). Če je potrebna urgentna transfuzija, se, v skladu z ustaljeno prakso lokalne krvne banke, lahko uporabi ABO/RhD kompatibilne eritrocite brez navzkrižnega preizkusa.

Vpliv na določanje popolnega odgovora na zdravljenje

Daratumumab je humano monoklonsko protitelo IgG kapa, ki ga lahko zaznamo z elektroforezo serumskih proteinov in imunofiksacijo, ki se uporabljata za klinično spremljanje endogenega M-proteina (glejte poglavje 4.5). Ta motnja lahko vpliva na določanje popolnega odgovora na zdravljenje in napredovanja bolezni pri nekaterih bolnikih z IgG kapa proteini diseminiranega plazmocitoma.

Reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV)

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo DARZALEX, so poročali o reaktivaciji virusa hepatitisa B, v nekaterih primerih s smrtnim izidom. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom DARZALEX je treba pri vseh bolnikih preveriti prisotnost virusa HBV.

Bolnike s pozitivnim izvidom serološke preiskave na HBV je treba spremljati glede kliničnih in laboratorijskih znakov reaktivacije HBV med zdravljenjem in še najmanj šest mesecev po zaključku zdravljenja z zdravilom DARZALEX in jih zdraviti skladno s trenutno veljavnimi kliničnimi smernicami. Če je klinično indicirano, se priporoča posvet s specialistom za zdravljenje hepatitisa B. Bolnikom, pri katerih pride do reaktivacije HBV med zdravljenjem z zdravilom DARZALEX, je treba zdravljenje z zdravilom DARZALEX prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. O nadaljevanju zdravljenja z zdravilom DARZALEX pri bolnikih, pri katerih je reaktivacija HBV ustrezno nadzorovana, se je treba posvetovati s specialistom za zdravljenje HBV.

Telesna masa (> 120 kg)

Pri bolnikih s telesno maso, večjo od 120 kg, obstaja možnost, da bo zdravilo DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje manj učinkovito (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje sorbitol (E420). Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo prejetitega zdravila.

To zdravilo vsebuje tudi manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni, da je "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Daratumumab je monoklonsko protitelo IgG1 κ , zato je malo verjetno, da bi izločanje skozi ledvice in presnova nespremenjenega daratumumaba z jetrnimi encimi predstavljala poglavitna načina izločanja iz telesa. Ni pričakovati, da bi razlike v aktivnosti encimov, ki presnavljajo zdravila, vplivale na izločanje daratumumaba iz telesa. Zaradi velike afinitete vezave na edinstveno antigensko determinanto proteina CD38 ne gre pričakovati, da bi daratumumab lahko vplival na encime, ki presnavljajo zdravila.

Ocena klinične farmakokinetike, ki so jo opravili z intravensko ali subkutano formulacijo daratumumaba in lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomiba, melfalanoma, prednizona, karfilzomiba, ciklofosfamida in deksametazona ni pokazala klinično pomembnih interakcij med daratumumabom in navedenimi učinkovinami iz skupine malih molekul.

Vpliv na rezultat indirektnega antiglobulinskega testa (indirektnega Coombsovega testa)

Daratumumab se veže na protein CD38 na eritrocitih in vpliva na rezultate testiranja kompatibilnosti krvi, kar vključuje presejalne teste za ugotavljanje prisotnosti protiteles in navzkrižni preizkus (glejte poglavje 4.4). Med metode, s katerimi je mogoče zmanjšati vpliv daratumumaba, sodijo obdelava reagentnih eritrocitov z ditiotretiolom (DTT), kar onemogoči vezavo daratumumaba, ali druge lokalno

validirane metode. Tudi sistem krvnih skupin Kell je občutljiv na obdelavo z DTT, zato je treba po izključitvi oziroma določitvi prisotnosti aloprotiteles na vzorcu eritrocitov, ki je bil obdelan z DTT, uporabiti enote po Kellu negativne krvi. Razmislite lahko tudi o uporabi fenotipizacije ali genotipizacije (glejte poglavje 4.4).

Vpliv na elektroforezo serumskih proteinov in imunofiksacijo

Daratumumab lahko zaznamo z elektroforezo serumskih proteinov in imunofiksacijo, ki se uporabljata za spremljanje monoklonskega imunoglobulina pri diseminiranem plazmocitomu (M-protein). To pri bolnikih z IgGκ lahko povzroči lažno pozitiven izvid elektroforeze serumskih proteinov in imunofiksacije, kar lahko vpliva na začetno oceno popolnega odziva po kriterijih mednarodne delovne skupine za plazmocitom (IMWG - *International Myeloma Working Group*). Kadar obstaja sum na vpliv daratumumaba, je treba pri bolnikih z dolgotrajnim zelo dobrim delnim odzivom razmisliti o uporabi validiranih analiz imunofiksacije, specifičnih za daratumumab, da bi lahko razlikovali daratumumab od katerega koli drugega endogenega M-proteina v bolnikovem serumu in s tem omogočili določanje popolnega odziva.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo v času zdravljenja z daratumumabom in še 3 mesece po prekinitvi zdravljenja z njim uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi daratumumaba pri nosečnicah ni ali so omejeni. Študije na živalih glede vpliva na sposobnost razmnoževanja so nezadostne (glejte poglavje 5.3). Uporaba zdravila DARZALEX ni priporočljiva med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se daratumumab pri ljudeh izloča v materino mleko. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba, ali prekiniti dojenje ali prekiniti/vzdržati se zdravljenja z zdravilom DARZALEX, pri čemer je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za bolnico.

Plodnost

Podatkov za ugotovitev morebitnega vpliva daratumumaba na plodnost pri moških in ženskah ni na voljo (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo DARZALEX nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa so pri bolnikih, ki so prejeli daratumumab, poročali o utrujenosti, kar je treba upoštevati pri vožnji in upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši (pri $\geq 20\%$ bolnikov) neželeni učinki katerekoli stopnje pri prejemanju daratumumaba (bodisi intravenske ali subkutane formulacije) bodisi v monoterapiji ali v okviru kombiniranega zdravljenja so bili infuzijske reakcije, utrujenost, navzea, driska, obstipacija, zvišana telesna temperatura, kašelj, nevtropenija, trombocitopenija, anemija, periferni edemi, periferna senzorična nevropatija in okužba zgornjih dihal. Resni neželeni učinki so bili pljučnica, bronhitis, okužba

zgornjih dihal, sepsa, pljučni edem, gripa, zvišana telesna temperatura, dehidracija, driska atrijska fibrilacija in sinkopa.

Varnostni profil subkutane formulacije zdravila DARZALEX je bil podoben kot pri intravenski formulaciji z izjemo manjše pogostnosti infuzijskih reakcij. V študiji faze III MMY3012 je bila nevtropenija edini neželeni dogodek, o katerem so poročali z večjo pogostnostjo (za $\geq 5\%$) pri uporabi subkutane formulacije zdravila DARZALEX v primerjavi z uporabo intravenskega daratumumaba (nevtropenija stopnje 3 ali 4: 13% v primerjavi z 8%).

Seznam neželenih učinkov

V preglednici 6 so navedeni neželeni učinki zdravila pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo DARZALEX bodisi kot subkutano ali intravensko formulacijo daratumumaba.

Podatki zajemajo izpostavljenost subkutani formulaciji zdravila DARZALEX (1800 mg) pri 639 bolnikih z diseminiranim plazmocitomom. Podatki vključujejo 260 bolnikov iz aktivno nadzorovane študije faze III (študije MMY3012), ki so prejeli zdravilo DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje v monoterapiji in 149 bolnikov iz aktivno nadzorovane študije faze III (študije MMY3013), ki so prejeli subkutano formulacijo zdravila DARZALEX v kombinaciji s pomalidomidom in deksametazonom (D-Pd). Vključeni so tudi podatki iz treh odprtih kliničnih študij, v katerih so bolniki prejeli zdravilo DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje bodisi kot monoterapijo (N=31, študiji MMY1004 in MMY1008) ali v študiji MMY2040, v kateri so bolniki prejeli zdravilo DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje v kombinaciji bodisi z borteomibom, melfalanom in prednizonom (D-VMP, n=67), bodisi z lenalidomidom in deksametazonom (D-Rd, n=65) ali z borteomibom, lenalidomidom in deksametazonom (D-VRd, n=67). Poleg navedenih so vključeni tudi podatki o izpostavljenosti 193 bolnikov z novo odkrito amiloidozo AL iz aktivno nadzorovane študije faze III (študije AMY3001), v kateri so bolniki prejeli subkutano formulacijo zdravila DARZALEX v kombinaciji z borteomibom, ciklofosfamidom in deksametazonom (D-VCd).

Podatki o varnosti zdravila zajemajo tudi izpostavljenost intravenskemu daratumumabu (16 mg/kg) pri 2324 bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, vključno s 1910 bolniki, ki so prejeli intravenski daratumumab v kombinaciji z osnovnimi shemami zdravljenja, in 414 bolniki, ki so prejeli intravenski daratumumab kot monoterapijo. Vključeni so tudi neželeni učinki, poročani v obdobju trženja zdravila.

Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) in zelo redki ($< 1/10000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 6: Neželeni učinki pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom in amiloidozo AL, zdravljenih z intravenskim ali subkutanim daratumumabom

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost	Pojavnost (%)	
			vse stopnje	stopnja 3-4
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal ^a	zelo pogosti	37	2
	pljučnica ^a		17	10
	bronhitis ^a		14	1
	okužba sečil	pogosti	6	1
	gripa		4	1 [#]
	sepsa ^a		4	3
	COVID-19 ^g		7	4
	okužba s citomegalovirusom ^a	občasni	< 1	< 1 [#]
	reaktivacija virusa hepatitisa B ^a		< 1	< 1
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija ^a	zelo pogosti	39	33
	trombocitopenija ^a		29	17

	anemija ^a		27	12
	limfopenija ^a		14	11
	levkopenija ^a		11	6
Bolezni imunskega sistema	hipogamaglobulinemija ^a	pogosti	2	< 1 [#]
	anafilaktična reakcija ^b	redki	-	-
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit	zelo pogosti	10	1
	hiperglikemija	pogosti	6	3
	hipokalcemija		5	1
	dehidracija		2	1 [#]
Psihiatrične motnje	nespečnost	zelo pogosti	15	1 [#]
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija	zelo pogosti	26	3
	glavobol		10	< 1 [#]
	omotičnost	pogosti	9	< 1 [#]
	parestezija		9	< 1
	sinkopa		3	2 [#]
Srčne bolezni	atrijska fibrilacija	pogosti	3	1
Žilne bolezni	hipertenzija ^a	pogosti	9	4
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj ^a	zelo pogosti	21	< 1 [#]
	dispneja ^a		18	2
	pljučni edem ^a	pogosti	1	< 1
Bolezni prebavil	driska	zelo pogosti	29	4
	obstipacija		28	1
	navzea		22	1 [#]
	bruhanje		14	1 [#]
	pankreatitis ^a	pogosti	1	< 1
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	zelo pogosti	10	1 [#]
	pruritus	pogosti	6	< 1 [#]
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v hrbtu	zelo pogosti	16	2
	mišični krči		11	< 1 [#]
	artralgija		10	< 1 [#]
	mišično-skeletna bolečina v prsnem košu	pogosti	6	< 1 [#]
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	zelo pogosti	23	4
	periferni edemi ^a		22	1
	zvišana telesna temperatura		21	1
	astenija		18	2
	mrazenje	pogosti	8	< 1 [#]
	reakcije na mestu injiciranja ^{d,e}		8	0
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	infuzijske reakcije ^c			
	Intravenski daratumumab ^f	zelo pogosti	39	5
	subkutani daratumumab ^c	pogosti	9	1 [#]

med njimi ni bilo nobenega primera 4. stopnje

^a označuje združevanje terminov

^b po podatkih o neželenih učinkih v obdobju trženja zdravila

^c infuzijske reakcije vključujejo neželene učinke, ki so po oceni raziskovalcev povezani z infuzijo/injekcijo daratumumaba

^d reakcije na mestu injiciranja vključujejo neželene učinke, ki so po oceni raziskovalcev povezani z injekcijo daratumumaba

^e pogostnost samo na osnovi podatkov iz študij s subkutanim daratumumabom (N=832).

^f pogostnost samo na osnovi podatkov iz študij z intravenskim daratumumabom (N=2324).

Opomba: temelji na podatkih 3156 bolnikov z disseminiranim plazmocitomom in amiloidozo AL, ki so prejeli intravenski ali subkutani daratumumab.

^d Pojavnost temelji na podskupini bolnikov, ki so prejeli vsaj en odmerek študijskega zdravila 1. februarja 2020 ali kasneje (začetek pandemije COVID-19) iz študij MMY3003, MMY3006, MMY3008 in MMY3013.

Opis izbranih neželenih učinkov

Infuzijske reakcije

V kliničnih študijah (monoterapije in kombiniranega zdravljenja; N=832) z zdravilom DARZALEX v subkutani formulaciji je bila pojavnost infuzijskih reakcij katerekoli stopnje ob prvi injekciji zdravila DARZALEX (1800 mg, 1. teden) 8,2%, ob injekciji v 2. tednu 0,4%, pri nadaljnjih injekcijah pa 1,1%. Infuzijske reakcije 3. stopnje so opazili pri 0,8% bolnikov. Do infuzijske reakcije 4. stopnje ni prišlo pri nobenem bolniku.

Znaki in simptomi infuzijskih reakcij lahko vključujejo respiratorne simptome, kot so kongestija nosne sluznice, kašelj, draženje žrela, alergijski rinitis in piskajoče dihanje, pa tudi zvišano telesno temperaturo, bolečino v prsnem košu, srbenje, mraženje, bruhanje, navzeo, zamegljen vid in hipotenzijo. Prišlo je tudi do hudih reakcij, ki so vključevale bronhospazem, hipoksijo, dispnejo, hipertenzijo, tahikardijo in očesne neželene reakcije (vključno z odstopom žilnice, akutno miopijo in akutnim glavkomom z zaprtim zakotjem) (glejte poglavje 4.4).

Reakcije na mestu injiciranja

V kliničnih študijah z zdravilom DARZALEX v subkutani formulaciji (N=832) je bila pojavnost reakcij na mestu injiciranja katerekoli stopnje 7,7%. Do reakcij na mestu injiciranja 3. ali 4. stopnje ni prišlo. Najbolj pogosta (> 1%) reakcija na mestu injiciranja je bila rdečina.

Okužbe

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli daratumumab kot monoterapijo, je bila skupna pojavnost okužb v skupini bolnikov s subkutano formulacijo zdravila DARZALEX (52,9%) podobna kot v skupinah bolnikov z intravenskim daratumumabom (50,0%). Tudi okužbe 3. ali 4. stopnje so se pojavljale s podobno pogostostjo pri bolnikih s subkutano formulacijo zdravila DARZALEX (11,7%) in pri tistih z intravenskim daratumumabom (14,3%). Okužbe so bile večinoma ozdravljive in zaradi njih je bilo le redko treba prekiniti zdravljenje. V vseh študijah skupaj so med okužbami 3. ali 4. stopnje najpogosteje poročali o pljučnici. V aktivno nadzorovanih študijah je do prekinitve zdravljenja zaradi okužb prišlo pri 1-4% bolnikov. Do smrtnega izida zaradi okužb je prišlo predvsem zaradi pljučnice in sepse.

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli intravenski daratumumab v okviru kombiniranega zdravljenja, so poročali o naslednjih okužbah:

Okužbe 3. ali 4. stopnje:

Študije pri bolnikih s ponovitvijo bolezni in neodzivnih bolnikih: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd: 28%.

Študije pri novo odkritih bolnikih: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.

Okužbe 5. stopnje (okužbe s smrtnim izidom):

Študije pri bolnikih s ponovitvijo bolezni in neodzivnih bolnikih: DVd: 1%, Vd: 2%, DRd: 2%, Rd: 1%, DPd: 2%

Študije pri novo odkritih bolnikih: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; D-VTd: 0%, VTd: 0%.

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli subkutano formulacijo zdravila DARZALEX v okviru kombiniranega zdravljenja, so poročali o naslednjih okužbah:

Okužbe 3. ali 4. stopnje: DPd: 28%, Pd: 23%

Okužbe 5. stopnje (okužbe s smrtnim izidom): DPd: 5%, Pd: 3%

Razlaga kratic: D=daratumumab; Vd=bortezomib-deksametazon; Rd=lenalidomid-deksametazon; Pd=pomalidomid-deksametazon; VMP=bortezomib-melfalan-prednizon; VTd=bortezomib-talidomid-deksametazon

Pri bolnikih z amiloidozo AL, ki so prejeli subkutano formulacijo zdravila DARZALEX v okviru kombiniranega zdravljenja, je bila pojavnost okužb naslednja:

Okužbe 3. ali 4. stopnje: D-VCd: 17%, VCd: 10%

Okužbe 5. stopnje: D-VCd: 1%, VCd: 1%

Razlaga kratic: D=daratumumab; VCd=bortezomib-ciklofosamid-deksametazon

Hemoliza

Obstaja teoretična možnost za pojav hemolize. Morebiten pojav tega varnostnega signala bodo redno spremljali v podatkih o varnosti iz kliničnih študij in obdobja trženja zdravila.

Srčne bolezni in kardiomiopatija zaradi amiloidoze AL

Večina bolnikov v študiji AMY3001 je imela ob izhodišču kardiomiopatijo zaradi amiloidoze AL (72% bolnikov z režimom D-VCd v primerjavi z 71% bolnikov z režimom VCd 71%). Do bolezni srca 3. ali 4. stopnje je prišlo pri 11% bolnikov z režimom D-VCd v primerjavi z 10% bolnikov z režimom VCd, medtem ko je do resnih bolezni srca prišlo pri 16% bolnikov z režimom D-VCd v primerjavi s 13% bolnikov z režimom VCd. Med resnimi boleznimi srca, ki so se pojavile pri $\geq 2\%$ bolnikov, so bile srčno popuščanje (6,2% bolnikov z režimom D-VCd v primerjavi s 4,3% bolnikov z režimom VCd), zastoj srca (3,6% bolnikov z režimom D-VCd v primerjavi z 1,6% bolnikov z režimom VCd) in atrijska fibrilacija (2,1% bolnikov z režimom D-VCd v primerjavi z 1,1% bolnikov z režimom VCd). Vsi bolniki z režimom D-VCd, pri katerih je prišlo do resnih srčnih bolezni ali srčnih bolezni s smrtnim izidom, so imeli ob izhodišču kardiomiopatijo zaradi amiloidoze AL. Pri primerjanju pogostnosti srčnih bolezni med obema študijskima skupinama je treba upoštevati, da je bilo mediano trajanje zdravljenja daljše v skupini z režimom D-VCd kot v skupini z režimom VCd (9,6 meseca v primerjavi s 5,3 meseca). Na izpostavljenost prilagojene incidenčne stopnje (število bolnikov z dogodkom na 100 bolnikov-mesecev izpostavljenosti tveganju) vseh bolezni srca 3. ali 4. stopnje (1,2 v primerjavi z 2,3), srčnega popuščanja (0,5 v primerjavi z 0,6), zastoja srca (0,1 v primerjavi z 0,0) in atrijske fibrilacije (0,2 v primerjavi z 0,1) so bile v skupini z režimom D-VCd podobne kot v skupini z režimom VCd.

Ob medianem spremljanju v trajanju 11,4 meseca v študiji AMY3001 so bile vse smrti skupaj (14% bolnikov z režimom D-VCd v primerjavi s 15% bolnikov z režimom VCd) primarno posledica kardiomiopatije povezane z amiloidozo AL v obeh študijskih skupinah.

Druge posebne populacije

V študiji faze III z oznako MMY3007, v kateri so primerjali zdravljenje z D-VMP z zdravljenjem z VMP pri bolnikih z novo odkritim diseminiranim plazmocitomom, ki niso bili primerni za avtologno presaditev matičnih celic, je bila analiza varnosti podskupine bolnikov z oceno ECOG 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84) podobna oceni v celokupni populaciji (glejte poglavje 5.1).

Starejši bolniki

Od skupno 3549 bolnikov, ki so prejeli daratumumab (n=832 subkutano; n=2717 intravensko) v priporočenih odmerkih, jih je bilo 38% starih od 65 do manj kot 75 let in 16% starih 75 let ali starejših. Razlik v učinkovitosti na osnovi starosti niso opazili. Pojavnost resnih neželenih učinkov je bila večja pri starejših kot pri mlajših bolnikih. Med bolniki z diseminiranim plazmocitomom s ponovitvijo bolezni in pri neodzivnih bolnikih (n=1976), sta bila najpogostejša resna neželena učinka, ki sta se pojavila pogosteje pri starejših (≥ 65 let), pljučnica in sepsa. Med novo odkritimi bolniki z diseminiranim plazmocitomom, ki niso primerni za avtologno presaditev matičnih celic (n=777), je bila najpogostejši resen neželeni učinek, ki se je pojavil pogosteje pri starejših (≥ 75 let), pljučnica. Med bolniki z novo odkrito amiloidozo AL (n=193) je bila najpogostejši resen neželeni učinek, ki se je pojavil pogosteje pri starejših (≥ 65 let), pljučnica.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

V kliničnih študijah ni bilo primerov prevelikega odmerjanja.

Zdravljenje

Specifični antidot za daratumumab ni znan. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika opazovati glede znakov ali simptomov neželenih učinkov in takoj uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil, zaviralci CD38 (označevalec pripadnosti 38), oznaka ATC: L01FC01.

Zdravilo DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje vsebuje rekombinantno humano hialuronidazo (rHuPH20). rHuPH20 deluje lokalno in v zunajceličnem matriksu v podkožju prehodno razgrajuje hialuronan (glikozaminoglikan, ki je normalno prisoten v tkivih po celem telesu), in sicer tako, da cepi vezi med dvema sladkorjema (N-acetilglukozaminom in glukuronsko kislino), iz katerih je sestavljen hialuronan. Razpolovni čas rHuPH20 v koži je manj kot 30 minut. Zaradi hitre biosinteze hialuronana se njegova koncentracija v podkožju vrne na normalno vrednost v 24 do 48 urah.

Mehanizem delovanja

Daratumumab je človeško monoklonsko protitelo vrste IgG1κ. Veže se na protein CD38, ki je prisoten na površini celic pri različnih hematoloških malignih boleznih, vključno s klonskimi plazmatkami pri diseminiranem plazmocitomu in amiloidozi AL, pa tudi na drugih vrstah celic in tkiv. Protein CD38 ima več funkcij, kot so receptorsko posredovana adhezija, signaliziranje in encimska aktivnost.

Dokazano je, da daratumumab *in vivo* močno zavira razmnoževanje tumorskih celic, na katerih je prisoten protein CD38. Po podatkih študij *in vitro* daratumumab lahko povzroči imunsko posredovano smrt tumorskih celic preko več mehanizmov. Kot kažejo te študije, lahko daratumumab sproži lizo tumorskih celic z od komplemента odvisno citotoksičnostjo, od protiteles odvisno celično posredovano citotoksičnostjo in od protiteles odvisno celično fagocitozo pri malignih boleznih z izraženim proteinom CD38. Z daratumumabom povzročena citoliza zmanjša število podskupin mieloičnih supresorskih celic (CD38+MDSC), regulatornih limfocitov T (CD38+T_{reg}) in limfocitov B (CD38+B_{reg}). Tudi za limfocite T (CD3+, CD4+ in CD8+) je znano, da izražajo protein CD38 v odvisnosti od stopnje razvoja in ravni aktivacije. Pri zdravljenju z daratumumabom so opazili pomembno zvečanje absolutnega števila CD4+ in CD8+ limfocitov T in njihovih odstotkov med vsemi limfociti v periferni krvi in kostnem mozgu. Poleg tega so s sekvencioniranjem DNK za T-celični receptor potrdili, da zdravljenje z daratumumabom poveča klonalnost limfocitov T, kar kaže na imunomodulatorno delovanje, ki lahko prispeva k doseganju kliničnega odziva.

In vitro je daratumumab sprožil apoptozo po navzkrižnem povezovanju, ki ga posreduje Fc fragment. Poleg tega je daratumumab vplival tudi na encimsko aktivnost proteina CD38, in sicer je zaviral ciklazno encimsko aktivnost in stimuliral hidrolazno aktivnost. Pomen teh *in vitro* mehanizmov za klinično uporabo in njihov vpliv na razmnoževanje tumorskih celic nista povsem pojasnjena.

Farmakodinamične lastnosti

Število naravnih celic ubijalk (celic NK, natural killer) in limfocitov T

Znano je, da celice NK izražajo velike količine proteina CD38 in so dovzetne za z daratumumabom posredovano citolizo. Pri zdravljenju z daratumumabom so opazili zmanjšanje tako absolutnega števila kot odstotkov vseh celic NK (CD16+CD56+) in aktiviranih celic NK (CD16+CD56^{dim}) v periferni krvi in kostnem mozgu, vendar ni kazalo, da bi bilo izhodiščno število celic NK povezano s kliničnim odzivom.

Imunogenost

Med bolniki z diseminiranim plazmocitomom in amiloidozo AL, ki so v kliničnih študijah daratumumab prejeli subkutano v monoterapiji ali v kombinaciji, je pri manj kot 1% bolnikov prišlo do razvoja z zdravljenjem povezanih protiteles proti daratumumabu.

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom in amiloidozo AL, ki so prejeli subkutano formulacijo zdravila DARZALEX v monoterapiji ali v kombinaciji je bila pojavnost neneutralizirajočih protiteles proti rHuPH20 med zdravljenjem 7,3% (55/750).

Kot kaže, protitelesa proti rHuPH20 niso vplivala na izpostavljenost daratumumabu. Klinični pomen razvoja protiteles proti daratumumabu ali proti rHuPH20 po zdravljenju s subkutano formulacijo zdravila DARZALEX ni znan.

Klinične izkušnje uporabe zdravila DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje (subkutana formulacija)

Monoterapija – ponovljen oziroma neodziven diseminirani plazmocitom

V študiji MMY3012, odprti, randomizirani študiji faze III za dokazovanje neinferiornosti, so primerjali učinkovitost in varnost zdravljenja z zdravilom DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje (1800 mg) z zdravljenjem z intravenskim daratumumabom (16 mg/kg) pri bolnikih s ponovljenim ali neodzivnim diseminiranim plazmocitomom, ki so predhodno prejeli najmanj 3 linije zdravljenja, vključno z zaviralcem proteasoma (PI) in imunomodulirajočim zdravilom (IMiD), ali so bili dvojno neodzivni tako na PI kot na IMiD. Bolniki so z zdravljenjem nadaljevali do nesprejemljive toksičnosti ali napredovanja bolezni.

Skupno so randomizirali 522 bolnikov: 263 v skupino s subkutano formulacijo zdravila DARZALEX in 259 v skupino z intravenskim daratumumabom. Izhodiščne demografske karakteristike in karakteristike bolezni so bile podobne v obeh študijskih skupinah. Mediana starost bolnikov je bila 67 let (od 33 do 92 let), 55% bolnikov je bilo moškega spola in 78% je bilo belcev. Mediana telesna masa bolnikov je bila 73 kg (od 29 do 138 kg). Bolniki so mediano prejeli 4 predhodne linije zdravljenja. Pri skupno 51 % bolnikov so predhodno opravili avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic, 100% bolnikov je predhodno prejelo tako zaviralec proteasoma kot imunomodulirajoče zdravilo in večina bolnikov je bila neodzivna na predhodna sistemska zdravila, kar vključuje zaviralec proteasoma in imunomodulirajoča zdravila (49%).

V študiji so dosegli oba enakovredna primarna cilja opazovanja: celokupno stopnjo odziva (ORR) po kriterijih IMWG (preglednica 7) in najvišjo vrednost najnižje koncentracije učinkovine pred odmerjanjem (najvišjo C_{trough}) pred odmerjanjem na 1. dan 3. kroga (glejte poglavje 5.2).

Preglednica 7: Ključni rezultati v študiji MMY3012

	subkutani daratumumab (N=263)	intravenski daratumumab (N=259)
Primarni cilj opazovanja		
Celokupna stopnja odziva (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) ^a	108 (41,1%)	96 (37,1%)
95-odstotni IZ (%)	(35,1%; 47,3%)	(31,2%; 43,3%)
Razmerje stopenj odzivov (95-odstotni IZ) ^b		1,11 (0,89; 1,37)

popolni (CR) ali še boljši odziv, n (%)	5 (1,9%)	7 (2,7%)
zelo dober delni odziv (VGPR)	45 (17,1%)	37 (14,3%)
delni odziv (PR)	58 (22,1%)	52 (20,1%)
Sekundarni cilj opazovanja		
stopnja infuzijskih reakcij, n (%) ^c	33 (12,7%)	89 (34,5%)
preživetje brez napredovanja bolezni, meseci		
mediana (95-odstotni IZ)	5,59 (4,67; 7,56)	6,08 (4,67; 8,31)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)		0,99 (0,78; 1,26)

^a na osnovi populacije z namenom zdravljenja (Intent-to-treat)

^b vrednost $p < 0,0001$ pri Farrington-Manning testu za preverjanje hipoteze neinferiornosti

^c na osnovi populacije za oceno varnosti; vrednost $p < 0,0001$ pri testu hi-kvadrat po Cochran Mantel-Haenszelu

Po medianem trajanju spremljanja 29,3 meseca je bila v skupini, ki je prejela subkutano formulacijo zdravila DARZALEX mediana OS 28,2 meseca (95% IZ: 22,8; NE) in v skupini, ki je prejela intravensko formulacijo daratumumaba 25,6 meseca (95% IZ: 22,1; NE).

Rezultati glede varnosti in prenašanja zdravila, vključno z rezultati pri bolnikih z manjšo telesno maso, so se ujemali z že znanim varnostnim profilom subkutane formulacije zdravila DARZALEX in intravenskega daratumumaba.

Rezultati modificiranega vprašalnika CTSQ, ki je vprašalnik o izidih po navedbah bolnikov za oceno zadovoljstva z zdravljenjem, so pokazali, da so bili bolniki, ki so prejeli subkutano formulacijo zdravila DARZALEX, bolj zadovoljni z zdravljenjem kot bolniki, ki so prejeli intravenski daratumumab. Zavedati pa se je treba, da so odprte študije podvržene pristranosti.

Kombinirano zdravljenje diseminiranega plazmocitoma

Študija MMY2040 je bila odprta študija za oceno učinkovitosti in varnosti subkutane formulacije zdravila DARZALEX v odmerku 1800 mg:

- v kombinaciji z bortezomibom, melfalanom in prednizonom (D-VMP) pri bolnikih z novo odkritim diseminiranim plazmocitomom, ki niso bili primerni za presaditev. Bortezomib so prejeli s subkutanimi injekcijami v odmerku 1,3 mg/m² telesne površine dvakrat na teden v 1., 2., 4. in 5. tednu prvega 6-tedenskega kroga zdravljenja (1. krog; 8 odmerkov), nato pa so prejeli enkrat na teden v 1., 2., 4. in 5. tednu nadaljnjih osem 6-tedenskih krogov zdravljenja (2. do 9. krog; 4 odmerki na krog). Melfalan v odmerku 9 mg/m² in prednizon v odmerku 60 mg/m² so bolniki prejeli peroralno na 1. do 4. dan devetih 6-tedenskih krogov zdravljenja (1.-9. krog). Zdravljenje s subkutano formulacijo zdravila DARZALEX je trajalo do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.
- v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom (D-Rd) pri bolnikih s ponovljenim ali neodzivnim diseminiranim plazmocitomom. Bolniki so prejeli lenalidomid (25 mg enkrat na dan peroralno od 1. do 21. dne v več 28-dnevnih [4-tedenskih] krogih) skupaj z majhnimi odmerki deksametazona v odmerku 40 mg/teden (ali zmanjšan odmerek 20 mg/teden pri bolnikih, ki so bili stari več kot 75 let ali so imeli ITM < 18,5). Zdravljenje s subkutano formulacijo zdravila DARZALEX je trajalo do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.
- v kombinaciji z bortezomibom, lenalidomidom in deksametazonom (D-VRd) pri bolnikih z novo odkritim diseminiranim plazmocitomom, ki so primerni za presaditev. Bortezomib so prejeli s subkutanimi injekcijami v odmerku 1,3 mg/m² telesne površine dvakrat na teden v 1. in 2. tednu. Lenalidomid so prejeli peroralno v odmerku 25 mg enkrat na dan od 1. do 14. dne; nizkoodmerni deksametazon pa so prejeli v odmerku 40 mg/teden v 3-tedenskih krogih. Celotno zdravljenje je obsegalo 4 kroge.

Skupno so vključili 199 bolnikov (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67). Rezultate učinkovitosti so pridobili z računalniškim algoritmom po kriterijih IMWG. V študiji so dosegli primarni cilj opazovanja - celokupno stopnjo odziva (ORR) v skupinah D-VMP in D-Rd ter primarni cilj opazovanja - zelo dober delni (VGPR) ali še boljši odziv v skupini D-VRd (glejte preglednico 8).

Preglednica 8: Rezultati učinkovitosti iz študije MMY2040

	D-VMP (n=67)	D-Rd (n=65)	D-VRd (n=67)
Celokupni odziv (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) ^a	60 (89,6%)	61 (93,8%)	65 (97,0%)
90-odstotni IZ (%)	(81,3%; 95,0%)	(86,5%; 97,9%)	(90,9%; 99,5%)
strog popolni odziv (sCR)	13 (19,4%)	12 (18,5%)	6 (9,0%)
popolni odziv (CR)	19 (28,4%)	13 (20,0%)	5 (7,5%)
zelo dober delni odziv (VGPR)	20 (29,9%)	26 (40,0%)	37 (55,2%)
delni odziv (PR)	8 (11,9%)	10 (15,4%)	17 (25,4%)
zelo dober delni ali še boljši odziv (sCR + CR + VGPR)	52 (77,6%)	51 (78,5%)	48 (71,6%)
90-odstotni IZ (%)	(67,6%; 85,7%)	(68,4%; 86,5%)	(61,2%; 80,6%)

D-VMP = daratumumab-bortezomib-melfalan-prednizon; D-Rd = daratumumab-lenalidomid-deksametazon;

D-VRd = daratumumab-bortezomib-lenalidomid-deksametazon; daratumumab = subkutana formulacija zdravila DARAZALEX; IZ = interval zaupanja

^a po podatkih zdravljenih bolnikov

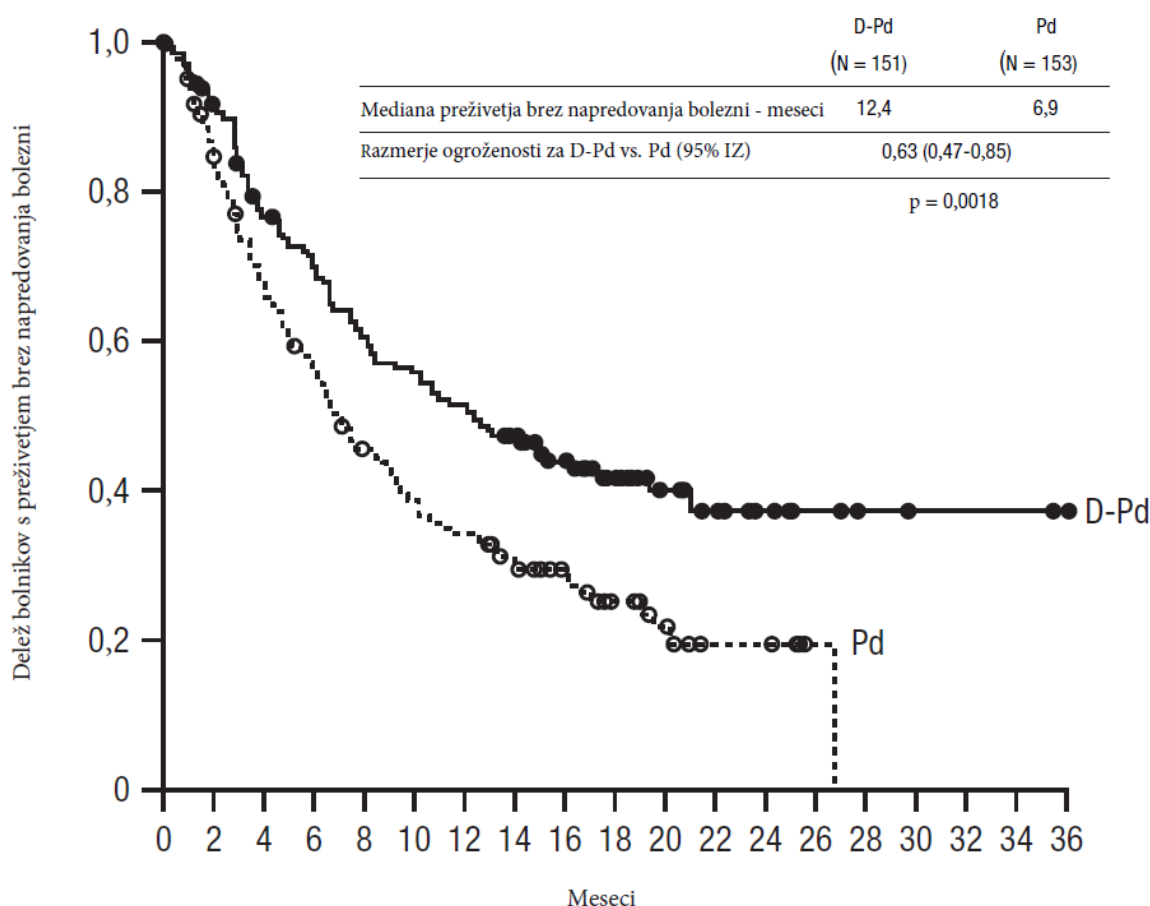
Kombinirano zdravljenje s pomalidomidom in deksametazonom (Pd)

Študija MMY3013 je bila odprta, randomizirana, aktivno nadzorovana študija faze III, v kateri so zdravljenje s subkutano formulacijo zdravila DARZALEX (1800 mg) v kombinaciji s pomalidomidom in majhnimi odmerki deksametazona (D-Pd) primerjali z zdravljenjem s pomalidomidom in majhnimi odmerki deksametazona (Pd) pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli najmanj eno linijo zdravljenja z lenalidomidom in zaviralcem proteasoma (PI). Pomalidomid (4 mg enkrat na dan peroralno od 1. do 21. dne ponavljajočih se 28-dnevih [4-tedenskih] krogov) so prejeli skupaj z majhnimi odmerki peroralnega ali intravenskega deksametazona z odmerjanjem 40 mg/teden (oziroma z zmanjšanim odmerjanjem 20 mg/teden pri bolnikih, ki so bili stari več kot 75 let). V dneh, ko so bolniki prejeli subkutano formulacijo zdravila DARZALEX, so prejeli odmerek 20 mg deksametazona kot premedikacijo, preostanek pa en dan po odmerjanju. Bolniki z zmanjšanim odmerjanjem deksametazona so celoten odmerek 20 mg prejeli kot premedikacijo pred odmerjanjem subkutane formulacije zdravila DARZALEX. Pri prilagajanju odmerkov pomalidomida in deksametazona so upoštevali proizvajalčeve informacije za predpisovanje zdravila. Zdravljenje je v obeh študijskih skupinah trajalo do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Skupno so randomizirali 304 bolnike: 151 v skupino D-Pd in 153 v skupino Pd. V študijo so vključili bolnike z dokumentiranim napredovanjem bolezni v času ali po zaključku zadnjega režima zdravljenja. Bolnikov, ki so imeli v času predhodnega zdravljenja izpuščaj ≥ 3 . stopnje, niso vključili v študijo v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila za pomalidomid. Izhodiščne demografske karakteristike in karakteristike bolezni so bile podobne v obeh študijskih skupinah. Mediana starost bolnikov je bila 67 let (od 35 do 90 let), 18% bolnikov je bilo starih ≥ 75 let, 53% je bilo moških in 89% belcev. Bolniki so predhodno prejeli mediano 2 liniji zdravljenja. Vsi bolniki so predhodno prejeli zdravljenje z zaviralcem proteasoma (PI) in lenalidomidom in 56% bolnikom so predhodno opravili avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic (ASCT - autologous stem cell transplantation). Šestindeset odstotkov (96%) bolnikov je prejelo predhodno zdravljenje z bortezomibom. Večina bolnikov je bila neodzivna na lenalidomid (80%), na zaviralec proteasoma (48%) ali na imunomodulatorno zdravilo in zaviralec proteasoma (42%). Enajst odstotkov bolnikov je predhodno prejelo 1 linijo zdravljenja: vsi so bili neodzivni na lenalidomid, 32,4% pa je bilo neodzivnih na lenalidomid in zaviralec proteasoma. Učinkovitost so ocenili s trajanjem preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) po kriterijih mednarodne delovne skupine za plazmocitom (IMWG - International Myeloma Working Group).

Z medianim trajanjem spremljanja 16,9 meseca so rezultati primarne analize PFS v študiji MMY3013 pokazali statistično značilno izboljšanje v skupini D-Pd v primerjavi s skupino Pd; mediana PFS je bila v skupini D-Pd 12,4 meseca in v skupini Pd 6,9 meseca (razmerje ogroženosti = 0,63 [95-odstotni IZ: 0,47, 0,85]; vrednost $p = 0,0018$), kar predstavlja 37-odstotno zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt pri bolnikih, zdravljenih z D-Pd, v primerjavi s tveganjem pri bolnikih, zdravljenih s Pd.

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS v študiji MMY3013



Število bolnikov s tveganjem

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

Izvedena je bila dodatna načrtovana analiza spremljanja celokupnega preživetja po medianem trajanju spremljanja 39,6 mesecev. Pri 57-odstotni zrelosti podatkov o celokupnem preživetju je bila mediana trajanja celokupnega preživetja v skupini D-Pd 34,4 mesecev in v skupini Pd 23,7 mesecev (razmerje ogroženosti = 0,82 [95-odstotni IZ: 0,61, 1,11]).

Dodatni rezultati učinkovitosti iz študije MMY3013 so prikazani v preglednici 9 spodaj.

Preglednica 9: Rezultati učinkovitosti iz študije MMY3013^a

	D-Pd (n=151)	Pd (n=153)
Celokupni odziv (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)^a	104 (68,9%)	71 (46,4%)
vrednost p ^b	< 0,0001	
strog popolni odziv (sCR)	14 (9,3%)	2 (1,3%)
popolni odziv (CR)	23 (15,2%)	4 (2,6%)
zelo dober delni odziv (VGPR)	40 (26,5%)	24 (15,7%)
delni odziv (PR)	27 (17,9%)	41 (26,8%)
Stopnja negativne MRD^c n(%)	13 (8,7%)	3 (2,0%)
95-odstotni IZ (%)	(4,7%, 14,3%)	(0,4%, 5,6%)
vrednost p ^d	0,0102	

D-Pd=daratumumab-pomalidomid-deksametazon; Pd=pomalidomid-deksametazon; MRD=minimalna rezidualna bolezen; IZ=interval zaupanja

- ^a na osnovi populacije z namenom zdravljenja (intent-to-treat)
- ^b vrednost p pri testu hi-kvadrat po Cochran Mantel-Haenszlu s prilagajanjem na stratifikacijske dejavnike
- ^c stopnja odsotne MRD izhaja iz podatkov populacije z namenom zdravljenja in mejne vrednosti 10-5
- ^d vrednost p pri Fisherjevem eksaktnem testu.

Pri bolnikih z odzivom je bil mediani čas do odziva v skupini D-Pd 1 mesec (od 0,9 do 9,1 meseca), v skupini Pd pa 1,9 meseca (od 0,9 do 17,3 meseca). Mediana trajanja odziva v skupini D-Pd ni bila dosežena (od 1 do 34,9+ meseca), v skupini Pd pa je bila 15,9 meseca (od 1+ do 24,8 meseca).

Kombinirano zdravljenje z bortezomibom, ciklofosfamidom in deksametazonom pri bolnikih z amiloidozo AL

V študiji AMY3001, odprti, randomizirani, aktivno nadzorovani študiji faze III, so primerjali zdravljenje s subkutano formulacijo zdravila DARZALEX (1800 mg) v kombinaciji z bortezomibom, ciklofosfamidom in deksametazonom (D-VCd) z zdravljenjem samo z bortezomibom, ciklofosfamidom in deksametazonom (VCd) pri bolnikih z novo odkrito sistemsko amiloidozo AL. Randomizacija je bila stratificirana na osnovi opredelitve stopnje prizadetosti srca pri amiloidozi AL (AL amyloidosis Cardiac Staging System), držav, v katerih bolnikom z amiloidozo AL običajno nudijo možnost avtologne presaditve krvotvornih matičnih celic (ASCT), in na osnovi ledvične funkcije.

Vsi v študijo AMY3001 vključeni bolniki so imeli novo odkrito amiloidozo AL s prizadetostjo najmanj enega organa, merljivo hematološko bolezen, stopnjo prizadetosti srca I-IIIa (na osnovi Evropske modifikacije opredelitve stopnje prizadetosti srca Mayo 2004, *European Modification of Mayo 2004 Cardiac Stage*) in uvrstitev v razred I-IIIa po klasifikaciji NYHA. Bolnikov, uvrščenih v razred IIIB ali IV klasifikacije NYHA, niso vključili v študijo.

Bortezomib (subkutano; 1,3 mg/m² telesne površine), ciklofosfamid (peroralno ali intravensko; 300 mg/m² telesne površine; največji odmerek 500 mg) in deksametazon (peroralno ali intravensko; 40 mg ali zmanjšan odmerek 20 mg pri bolnikih, ki so stari več kot 70 let, imajo indeks telesne mase [ITM] < 18,5, hipovolemijo ali slabo urejeno sladkorno bolezen ali predhodno niso prenašali zdravljenja s kortikosteroidi) so bolniki prejeli enkrat na teden na 1., 8., 15. in 22. dan več 28-dnevnih [4-tedenskih] krogov. V dneh, ko so bolniki prejeli zdravilo DARZALEX, so prejeli odmerek 20 mg deksametazona kot premedikacijo, preostanek pa en dan po odmerjanju zdravila DARZALEX. Bortezomib, ciklofosfamid in deksametazon so v obeh študijskih skupinah prejeli šest 28-dnevnih [4-tedenskih] krogov, zdravilo DARZALEX pa so prejeli do napredovanja bolezni, začetka naslednjega zdravljenja ali največ 24 krogov (približno 2 leti) od prejema prvega odmerka študijskega zdravila. Pri prilagajanju odmerkov bortezomiba, ciklofosfamida in deksametazona so upoštevali proizvajalčeve informacije za predpisovanje zdravila.

Skupno so randomizirali 388 bolnikov: 195 v skupino D-VCd in 193 v skupino VCd. Izhodiščne demografske karakteristike in karakteristike bolezni so bile podobne v obeh študijskih skupinah. Večina bolnikov (79%) je imela bolezen prostih lahkih verig lambda. Mediana starost bolnikov je bila 64 let (od 34 do 87 let); 47% bolnikov je bilo starih ≥ 65 let; 58% jih je bilo moškega spola; 76% je bilo belcev, 17% Azijcev in 3% Afroameričanov; 23% jih je imelo stadij I (klinično stopnjo prizadetosti srca zaradi amiloidoze AL), 40% jih je imelo stadij II, 35% stadij IIIa in 2% stadij IIIB. Pri vseh bolnikih je šlo za prizadetost enega ali več organov, mediano število prizadetih organov je bilo 2 (od 1 do 6), pri 66% bolnikov je šlo za prizadetost dveh ali več organov. Prizadetost vitalnih organov je obsegala 71% prizadetosti srca, 59% prizadetosti ledvic in 8% prizadetosti jeter. Bolnikov s senzorično nevropatijo stopnje 2 ali s periferno nevropatijo z bolečinami stopnje 1 niso vključili v študijo. Primarni cilj opazovanja za oceno učinkovitosti je bila stopnja hematološkega popolnega odziva (hematologic complete response, HemCR) na osnovi ocene neodvisnega odbora (Independent Review Committee – IRC) po kriterijih mednarodnega dogovora (International Concensus Criteria). Študija AMY3001 je pokazala izboljšanje odziva HemCR v skupini D-VCd v primerjavi z odzivom v skupini VCd. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 10.

Preglednica 10: Rezultati učinkovitosti iz študije AMY3001^a

	D-VCd (n=195)	VCd (n=193)	vrednost p
hematološki popolni odziv (HemCR), n (%)	104 (53,3%)	35 (18,1%)	< 0,0001 ^b
zelo dober delni odziv (VGPR), n (%)	49 (25,1%)	60 (31,1%)	
delni odziv (PR), n (%)	26 (13,3%)	53 (27,5%)	
hematološki zelo dober delni ali še boljši odziv (HemCR + VGPR), n (%)	153 (78,5%)	95 (49,2%)	< 0,0001 ^b
preživetje brez napredovanja slabšanja stanja pomembnega organa (MOD-PFS - major organ deterioration progression-free survival), razmerje ogroženosti s 95-odstotnim IZ ^c	0,58 (0,36, 0,93)		0,0211 ^d

D-VCd=daratumumab-bortezomib-ciklofosfamid-deksametazon; VCd=bortezomib-ciklofosfamid-deksametazon

^a na osnovi populacije z namenom zdravljenja (intent-to-treat)

^b vrednost p pri testu hi-kvadrat po Cochran Mantel-Haenszelu

^c MOD-PFS je opredeljeno kot napredovanje hematološke patologije, slabšanje stanja pomembnega organa (srca ali ledvic) ali smrt

^d nominalna vrednost p za log-rank test z metodo tehtanja inverzne verjetnosti krnjenja (inverse probability censoring weighted log-rank test)

Pri bolnikih z odzivom je bil v skupini D-VCd mediani čas do odziva HemCR 60 dni (od 8 do 299 dni), v skupini VCd pa 85 dni (od 14 do 340 dni). V skupini D-VCd je bili mediani čas do zelo dobrega delnega ali še boljšega odziva 17 dni (od 5 do 336 dni), v skupini VCd pa 25 dni (od 8 do 171 dni). Mediana trajanja odziva HemCR ni bila dosežena v nobeni od obeh skupin.

Mediana trajanja spremljanja v študiji je 11,4 meseca. Mediana preživetja brez napredovanja slabšanja stanja pomembnega organa (MOD-PFS) ni bila dosežena v nobeni od obeh skupin bolnikov.

Podatki celokupnega preživetja (OS) niso bili zreli. Zabeležili so skupno 56 smrti: [n=27 (13,8%) v skupini D-VCd v primerjavi z n=29 (15%) v skupini VCd].

Klinične izkušnje z daratumumabom v koncentratu za raztopino za infundiranje (intravenska formulacija)

Novo odkrit diseminirani plazmocitom

Kombinirano zdravljenje z lenalidomidom in deksametazonom pri bolnikih, ki niso primerni za avtologno presaditev matičnih celic

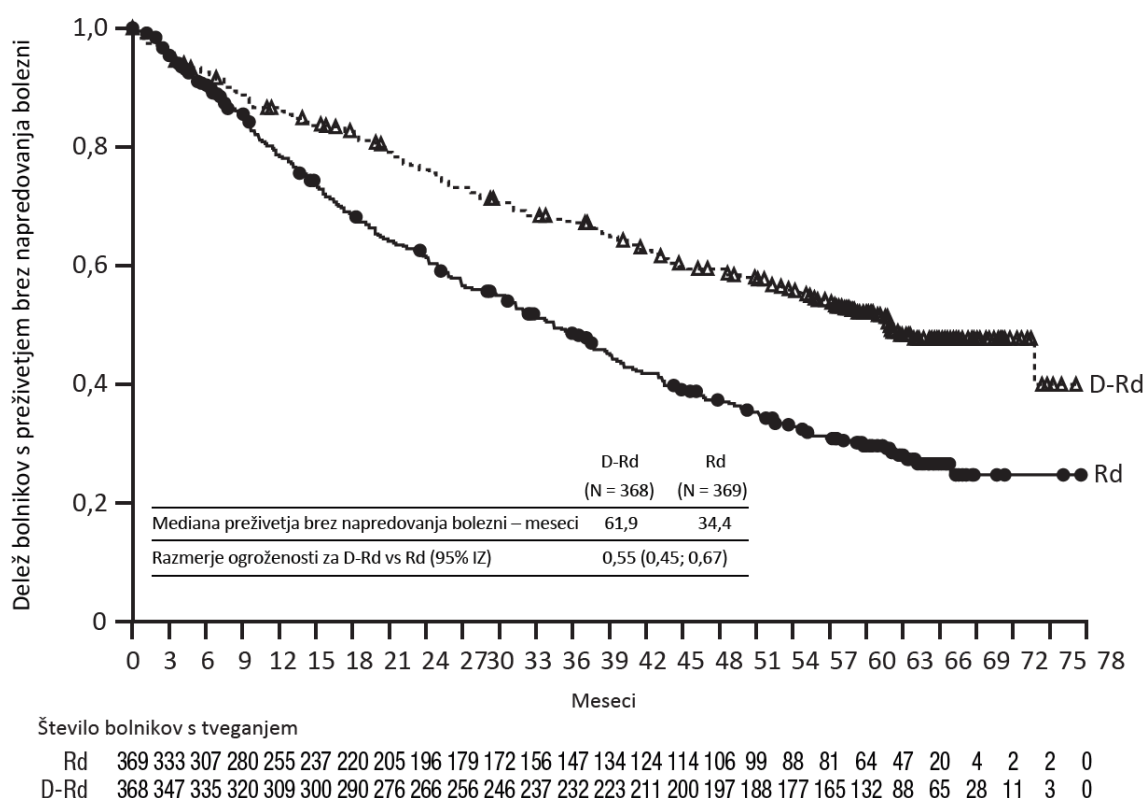
V študiji MMY3008, odprti, randomizirani, aktivno nadzorovani študiji faze III, so primerjali zdravljenje z intravenskim daratumumabom 16 mg/kg v kombinaciji z lenalidomidom in majhnimi odmerki deksametazona (DRd) z zdravljenjem z lenalidomidom in majhnimi odmerki deksametazona (Rd) pri bolnikih z novo odkritim diseminiranim plazmocitomom. Bolniki so prejeli lenalidomid (25 mg enkrat na dan peroralno od 1. do 21. dne v več 28-dnevni [4-tedenski] krogi) skupaj z majhnimi odmerki peroralnega ali intravenskega deksametazona v odmerku 40 mg/teden (ali zmanjšan odmerek 20 mg/teden pri bolnikih, ki so bili stari več kot 75 let ali so imeli indeks telesne mase [ITM] < 18,5). V dneh, ko so bolniki prejeli infuzijo intravenskega daratumumaba, so deksametazon prejeli kot premedikacijo pred infuzijo. Pri prilagajanju odmerka lenalidomida in deksametazona so upoštevali proizvajalčeve informacije za predpisovanje zdravila. V obeh skupinah so bolniki z zdravljenjem nadaljevali do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Skupno so randomizirali 737 bolnikov: 368 v skupino DRd in 369 v skupino Rd. Izhodiščne demografske karakteristike in karakteristike bolezni so bile podobne v obeh zdravljenih skupinah. Mediana starost bolnikov je bila 73 let (od 45 do 90 let), pri čemer je bilo 44% bolnikov starih ≥ 75 let. Večina bolnikov je bila belcev (92%), moškega spola (52%), 34% bolnikov je imelo oceno stanja zmogljivosti ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0, 49,5% jih je imelo oceno ECOG 1 in 17% jih je imelo oceno ECOG ≥ 2. Sedemindvajset odstotkov jih je imelo stadij I po mednarodnem sistemu razvrščanja v stadije bolezni (ISS), 43% jih je imelo ISS stadij II in 29% ISS stadij III. Učinkovitost so vrednotili s trajanjem preživetja brez napredovanja bolezni (PFS -

progression free survival) po kriterijih mednarodne delovne skupine za plazmocitom (IMWG - International Myeloma Working Group) in celokupnega preživetja (OS - overall survival).

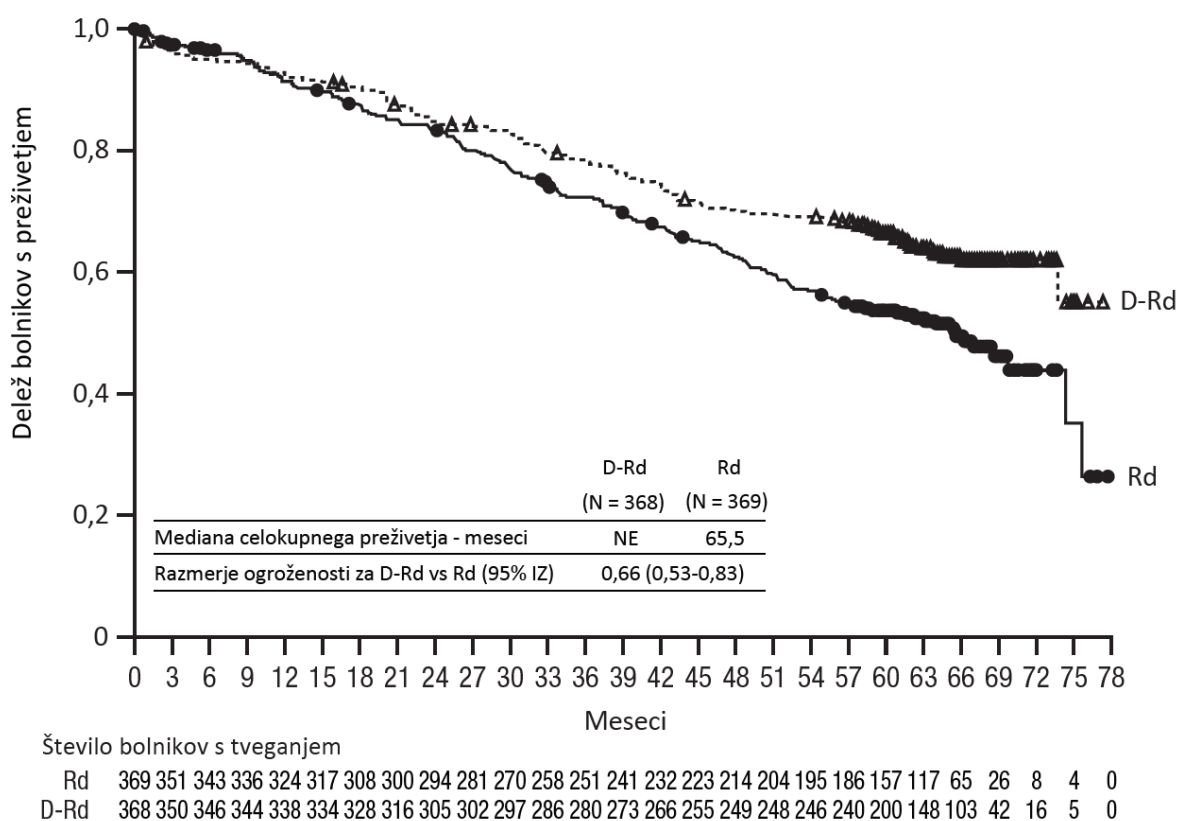
Ob medianem trajanju spremljanja 28 mesecev so rezultati primarne analize PFS v študiji MMY3008 pokazali izboljšanje v skupini DRd v primerjavi s skupino Rd; mediana PFS v skupini DRd ni bila dosežena, v skupini Rd pa je bila 31,9 meseca (razmerje ogroženosti [hazard ratio, HR]=0,56; 95-odstotni IZ: 0,43; 0,73; $p < 0,0001$), kar predstavlja 44-odstotno zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt pri bolnikih, zdravljenih z DRd. Tudi rezultati dopolnjene analize PFS po medianem trajanju spremljanja 64 mesecev so pokazali izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnikih v skupini DRd v primerjavi s skupino Rd. Mediana PFS v skupini DRd je bila 61,9 meseca, v skupini Rd pa 34,4 meseca (razmerje ogroženosti=0,55; 95-odstotni IZ: 0,45; 0,67).

Slika 2: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS v študiji MMY3008



Ob medianem trajanju spremljanja 56 mesecev se je pokazalo, da je OS v skupini DRd boljše kot v skupini Rd (razmerje ogroženosti=0,68; 95-odstotni IZ: 0,53; 0,86; $p=0,0013$). Tudi rezultati dopolnjene analize OS po mediani spremljanja 64 mesecev so pokazali izboljšanje celokupnega preživetja pri bolnikih v skupini DRd v primerjavi s skupino Rd. Mediana OS v skupini DRd ni bila dosežena, v skupini Rd pa je bila 65,5 meseca (razmerje ogroženosti=0,66; 95-odstotni IZ: 0,53; 0,83).

Slika 3: Kaplan-Meierjeva krivulja OS v študiji MMY3008



Dodatni rezultati učinkovitosti iz študije MMY3008 so prikazani spodaj v preglednici 11.

Preglednica 11: Dodatni rezultati učinkovitosti iz študije MMY3008^a

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Celokupna stopnja odziva (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) ^a	342 (92,9%)	300 (81,3%)
vrednost p ^b	< 0,0001	
strog popolni odziv (sCR)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
popolni odziv (CR)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
zelo dober delni odziv (VGPR)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
delni odziv (PR)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
popolni ali še boljši odziv (sCR + CR)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
vrednost p ^b	< 0,0001	
zelo dober delni ali še boljši odziv (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
vrednost p ^b	< 0,0001	
Stopnja odsotne MRD ^{a,c} n(%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
95-odstotni IZ (%)	(19,9%; 28,9%)	(4,9%; 10,5%)
razmerje obetov s 95-odstotnim IZ ^d	4,04 (2,55; 6,39)	
vrednost p ^e	< 0,0001	

DRd = daratumumab-lenalidomid-deksametazon; Rd = lenalidomid-deksametazon; MRD = minimalna preostala bolezen (minimal residual disease); IZ = interval zaupanja

^a na osnovi populacije z namenom zdravljenja (Intent-to-treat)

^b vrednost-p pri testu hi-kvadrat po Cochran Mantel-Haenszlu

^c na osnovi prazne vrednosti 10⁻⁵

^d za nestratificirane preglednice je uporabljena ocena razmerja obetov po Mantel-Haenszlu: razmerje obetov > 1 pomeni prednost zdravljenja z DRd

^e vrednost p pri Fisherjevem eksaktnem testu

Med bolniki z odzivom je bil mediani čas do odziva v skupini DRd 1,05 meseca (od 0,2 do 12,1 meseca) in v skupini Rd 1,05 meseca (od 0,3 do 15,3 meseca). Mediana trajanja odziva v skupini

DRd ni bila dosežena, v skupini Rd pa je bila 34,7 meseca (95-odstotni IZ: 30,8, zgornje meje ni bilo mogoče oceniti).

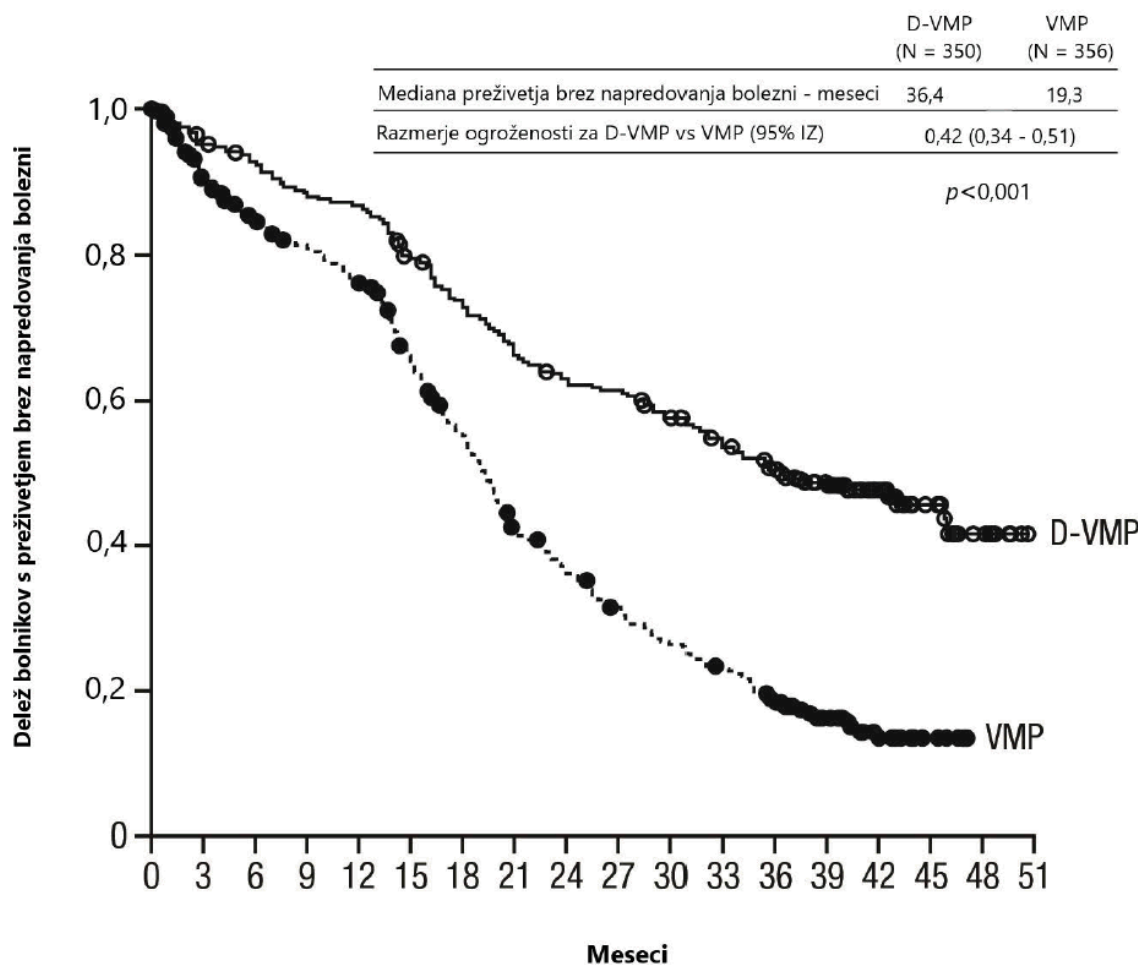
Kombinirano zdravljenje z bortezomibom, melfalanom in prednizonom (VMP) pri bolnikih, ki niso primerni za avtologno presaditev matičnih celic

V študiji MMY3007, odprti, randomizirani, aktivno nadzorovani študiji faze III, so primerjali zdravljenje z intravenskim daratumumabom 16 mg/kg v kombinaciji z bortezomibom, melfalanom in prednizonom (D-VMP) z zdravljenjem z VMP pri bolnikih z novo odkritim diseminiranim plazmocitomom. Bortezomib so prejeli s subkutanimi injekcijami v odmerku 1,3 mg/m² telesne površine dvakrat na teden v 1., 2., 4. in 5. tednu prvega 6-tedenskega kroga zdravljenja (1. krog; 8 odmerkov), nato pa so ga prejeli enkrat na teden v 1., 2., 4. in 5. tednu nadaljnjih osem 6-tedenskih krogov zdravljenja (2. do 9. krog; 4 odmerki na krog). Melfalan v odmerku 9 mg/m² in prednizon v odmerku 60 mg/m² so bolniki prejeli peroralno na 1. do 4. dan devetih 6-tedenskih krogov zdravljenja (1.-9. krog). Zdravljenje z intravenskim daratumumabom je trajalo do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Skupno so randomizirali 706 bolnikov: 350 v skupino D-VMP in 356 v skupino VMP. Izhodiščne demografske karakteristike in karakteristike bolezni so bile podobne v obeh zdravljenih skupinah. Mediana starost bolnikov je bila 71 let (od 40 do 93 let), pri čemer je bilo 30% bolnikov starih \geq 75 let. Večina je bila belcev (85%), žensk je bilo 54%, 25% bolnikov je imelo oceno stanja zmogljivosti ECOG 0, 50% jih je imelo oceno ECOG 1 in 25% jih je imelo oceno ECOG 2. Bolniki so imeli plazmocitom z IgG/IgA/lahkimi verigami v 64%/22%/10% primerov, po mednarodnem sistemu razvrščanja v stadije bolezni (ISS) jih je imelo 19% stadij I, 42% stadij II in 38% stadij III, 84% pa je imelo prisotne standardne neugodne citogenetske spremembe. Učinkovitost so ocenili s trajanjem preživetja brez napredovanja bolezni po kriterijih IMWG in celokupnega preživetja (OS - overall survival).

Z medianim trajanjem spremljanja 16,5 meseca so rezultati primarne analize PFS v študiji MMY3007 pokazali izboljšanje preživetja v skupini D-VMP v primerjavi s skupino VMP; mediana PFS v skupini D-VMP ni bila dosežena, v skupini VMP pa je bila 18,1 meseca (razmerje ogroženosti=0,5; 95-odstotni IZ: 0,38; 0,65; $p < 0,0001$). Tudi rezultati dopolnjene analize PFS po medianem trajanju spremljanja 40 mesecev so pokazali izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnikih v skupini D-VMP v primerjavi s skupino VMP. Mediana PFS v skupini D-VMP je bila 36,4 meseca, v skupini VMP pa 19,3 meseca (razmerje ogroženosti=0,42; 95-odstotni IZ: 0,34; 0,51; $p < 0,0001$), kar predstavlja 58-odstotno zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt pri bolnikih, zdravljenih z D-VMP.

Slika 4: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS v študiji MMY3007

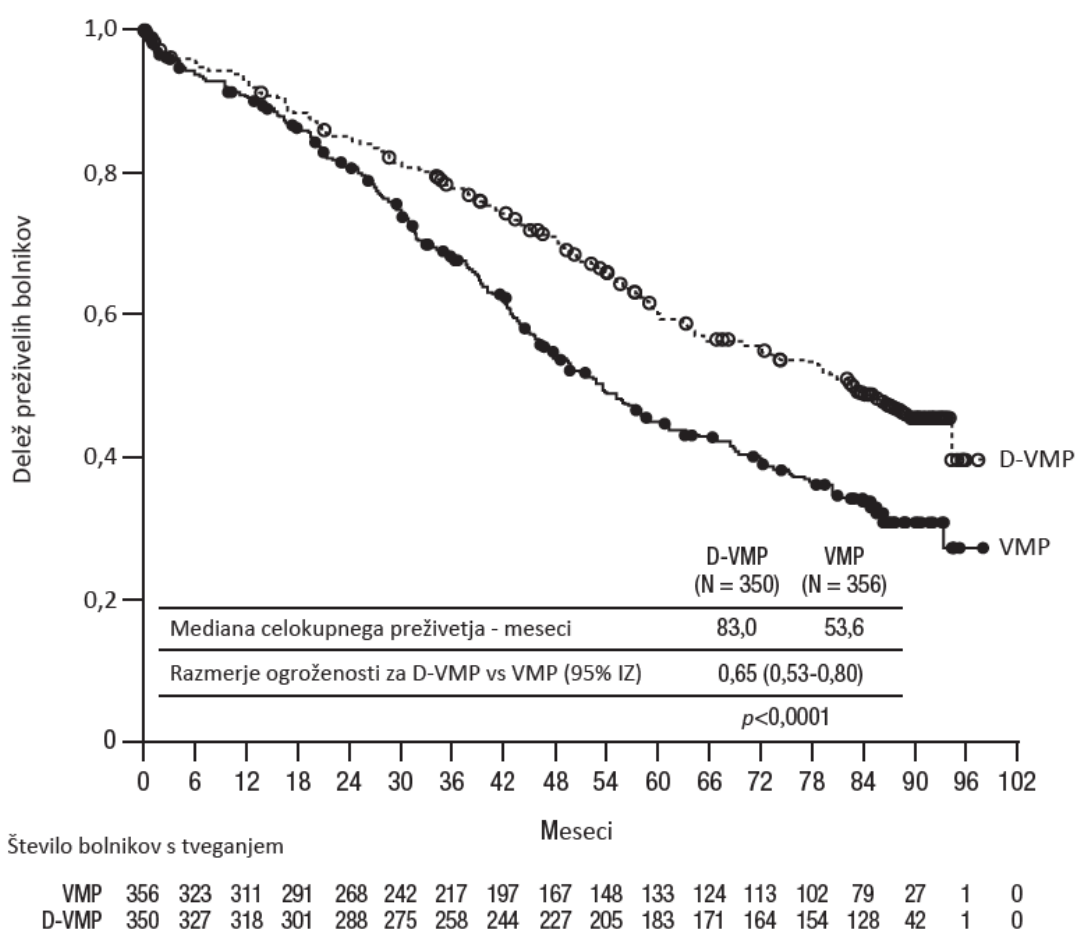


Število bolnikov s tveganjem

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
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

Po medianem trajanju spremljanja 40 mesecev se je pokazalo, da je OS v skupini D-VMP boljše kot v skupini VMP (razmerje ogroženosti=0,60; 95-odstotni IZ: 0,46; 0,80; $p=0,0003$), kar predstavlja 40-odstotno zmanjšanje tveganja za smrt pri bolnikih, zdravljenih v skupini D-VMP. Po medianem trajanju spremljanja 87 mesecev je bila mediana trajanja celokupnega preživetja v skupini D-VMP 83 mesecev (95-odstotni IZ: 72,5; zgornje meje ni bilo mogoče oceniti) in v skupini VMP 53,6 meseca (95-odstotni IZ: 46,3; 60,9).

Slika 5: Kaplan-Meierjeva krivulja OS v študiji MMY3007



Drugi rezultati učinkovitosti iz študije MMY3007 so prikazani spodaj v preglednici 12.

Preglednica 12: Drugi rezultati učinkovitosti iz študije MMY3007^a

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Celokupna stopnja odziva (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
vrednost p ^b	< 0,0001	
strog popolni odziv (sCR) [n(%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
popolni odziv (CR) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
zelo dober delni odziv (VGPR) [n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
delni odziv (PR) [n(%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
Stopnja odsotne MRD (95-odstotni IZ) ^c (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
razmerje obetov (OR) s 95-odstotnim IZ ^d	4,36 (2,64; 7,21)	
vrednost p ^e	< 0,0001	

D-VMP=daratumumab-bortezomib-melfalan-prednizon; VMP=bortezomib-melfalan-prednizon; MRD=minimalna rezidualna bolezen; IZ=interval zaupanja

^a na osnovi populacije z namenom zdravljenja (Intent-to-treat)

^b vrednost-p pri testu hi-kvadrat po Cochran Mantel-Haenszlu

^c na osnovi prazne vrednosti 10^{-5}

^d za stratificirane preglednice je uporabljena ocena skupnega razmerja obetov po Mantel-Haenszlu: razmerje obetov > 1 pomeni prednost zdravljenja z D-VMP

^e vrednost p pri Fisherjevem eksaktnem testu

Med bolniki z odzivom je bil mediani čas do odziva v skupini D-VMP 0,79 meseca (od 0,4 do 15,5 meseca), v skupini VMP pa 0,82 meseca (od 0,7 do 12,6 meseca). Mediana trajanja odziva v skupini D-VMP ni bila dosežena, v skupini VMP pa je bila 21,3 meseca (od 18,4, zgornje meje ni bilo mogoče oceniti).

Analizo podatkov podskupine bolnikov so izvedli pri bolnikih, ki so bili stari najmanj 70 let in pri tistih, ki so bili stari 65-69 let in so imeli oceno ECOG 2, ter pri bolnikih, ki so bili stari manj kot 65 let in so imeli pomembno sočasno bolezen ali oceno stanja zmogljivosti ECOG 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Rezultati učinkovitosti v tej podskupini so bili podobni kot v celotni populaciji. V tej podskupini bolnikov mediana PFS ni bila dosežena v skupini D-VMP, v skupini VMP pa je bila 17,9 meseca (razmerje ogroženosti=0,56; 95-odstotni IZ: 0,42; 0,75; p < 0,0001). Celokupna stopnja odziva je bila v skupini D-VMP 90%, v skupini VMP pa 74% (stopnja zelo dobrega delnega odziva (VGPR) je bila v skupini D-VMP 29%, v skupini VMP pa 26%; stopnja popolnega odziva (CR): 22% v skupini D-VMP in 18% v skupini VMP; stopnja strogega popolnega odziva (sCR): 20% v skupini D-VMP in 7% v skupini VMP). Tudi rezultati za oceno varnosti v tej skupini so bili podobni kot v celotni populaciji. Poleg tega pa je bila tudi analiza varnosti v podskupini bolnikov z oceno stanja zmogljivosti ECOG 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84) podobna kot v celotni populaciji.

Kombinirano zdravljenje z bortezomibom, talidomidom in deksametazonom (VTd) pri bolnikih, ki so primerni za avtologno presaditev matičnih celic (autologous stem cell transplantation, ASCT)
Študija MMY3006, odprta randomizirana, aktivno nadzorovana študija faze III je bila sestavljena iz 2 delov. V 1. delu so primerjali indukcijsko in konsolidacijsko zdravljenje z intravenskim daratumumabom 16 mg/kg v kombinaciji z bortezomibom, talidomidom in deksametazonom (D-VTd) z zdravljenjem z bortezomibom, talidomidom in deksametazonom (VTd) pri bolnikih z novo odkritim diseminiranim plazmocitomom, ki so bili primerni za avtologno presaditev matičnih celic. S konsolidacijsko fazo zdravljenja so začeli najmanj 30 dni po avtologni presaditvi matičnih celic, ko je bolnik v zadostni meri okreval in je bil proces vsaditve zaključen. V 2. delu so preiskovance z najmanj delnim odzivom (PR – Partial Response) do 100. dneva po transplantaciji randomizirali 1:1 na vzdrževanje z daratumumabom ali samo na opazovanje. V nadaljevanju so opisani samo rezultati prvega dela.

Bortezomib so prejeli s subkutanimi ali intravenskimi injekcijami v odmerku 1,3 mg/m² telesne površine dvakrat na teden dva tedna (na 1., 4., 8. in 11. dan) v več 28-dnevnih (4-tedenskih) krogih indukcijskega zdravljenja (1.-4. krog) in dveh konsolidacijskih krogih (5. in 6. krog), ki sta sledila avtologni presaditvi matičnih celic po 4. krogu. Talidomid so prejeli peroralno v odmerku 100 mg enkrat na dan v šestih krogih z bortezomibom. Deksametazon (peroralni ali intravenski) so prejeli v odmerku 40 mg na 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. in 23. dan 1. in 2. kroga ter v odmerku 40 mg na 1. in 2. dan in 20 mg na naslednje dni odmerjanja (na 8., 9., 15. in 16. dan) 3. in 4. kroga. V 5. in 6. krogu so deksametazon prejeli v odmerku 20 mg na 1., 2., 8., 9., 15. in 16. dan. V dneh, ko so bolniki prejeli infuzijo intravenskega daratumumaba, so deksametazon prejeli kot premedikacijo pred infuzijo. Pri prilagajanju odmerkov bortezomiba, talidomida in deksametazona so upoštevali proizvajalčeve informacije za predpisovanje zdravila.

Skupno so randomizirali 1085 bolnikov: 543 v skupino D-VTd in 542 v skupino VTd. Izhodiščne demografske karakteristike in karakteristike bolezni so bile podobne v obeh zdravljenih skupinah. Mediana starost bolnikov je bila 58 let (od 22 do 65 let). Vsi bolniki so bili stari ≤ 65 let: 43% jih je bilo v starostni skupini ≥ 60-65 let, 41% jih je bilo v starostni skupini ≥ 50-60 let, 16% bolnikov pa je bilo starih manj kot 50 let. Večina bolnikov je bila moškega spola (59%), 48% bolnikov je imelo oceno ECOG 0, 42% jih je imelo oceno ECOG 1 in 10% jih je imelo oceno ECOG 2. Po mednarodnem sistemu razvrščanja v stadije bolezni (ISS) jih je imelo štirideset odstotkov stadij I, 45% jih je imelo ISS stadij II in 15% ISS stadij III.

Učinkovitost so vrednotili s stopnjo strogega popolnega odziva (sCR) na 100. dan po presaditvi in s PFS.

Preglednica 13: Rezultati učinkovitosti iz študije MMY3006^a

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	vrednost p ^b
Ocena odziva na 100. dan po presaditvi			
strog popolni odziv (sCR)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010
popolni ali še boljši odziv (sCR+CR)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	< 0,0001

zelo dober delni ali še boljši odziv (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
Stopnja odsotne MRD ^{c,d} n (%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	< 0,0001
95-odstotni IZ (%)	(59,5%; 67,8%)	(39,3%; 47,8%)	
razmerje obetov s 95-odstotnim IZ ^e	2,27 (1,78; 2,90)		
Stopnja odsotne MRD v kombinaciji s CR ali še boljšim odzivom ^c n(%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	< 0,0001
95-odstotni IZ (%)	(29,7%; 37,9%)	(16,6%; 23,5%)	
razmerje obetov s 95-odstotnim IZ ^e	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd = daratumumab-bortezomib-talidomid-deksametazon; VTd = bortezomib-talidomid-deksametazon; MRD = minimalna preostala bolezen (minimal residual disease); IZ = interval zaupanja.

^a na osnovi populacije z namenom zdravljenja (Intent-to-treat)

^b vrednost-p pri testu hi-kvadrat po Cochran Mantel-Haenszlu

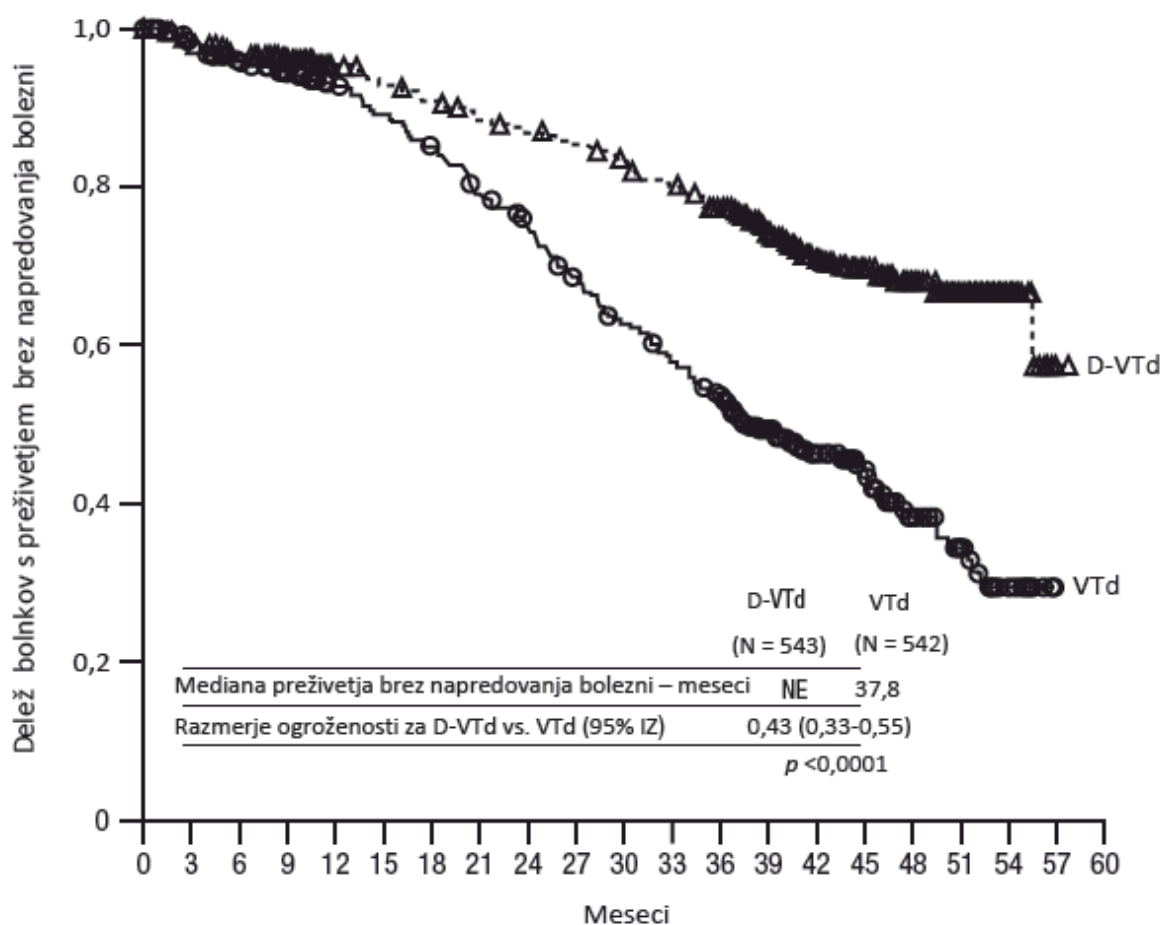
^c na osnovi prazne vrednosti 10^{-5}

^d ne glede na odziv po IMWG

^e za stratificirane preglednice je uporabljena ocena skupnega razmerja obetov po Mantel-Haenszlu

Z medianim trajanjem spremljanja 18,8 meseca je primarna analiza PFS s krnenjem bolnikov, ki so bili randomizirani na vzdrževanje z daratumumabom v drugi randomizaciji, na dan druge randomizacije pokazala razmerje ogroženosti=0,50; 95-odstotni IZ: 0,34, 0,75; p=0,0005. Rezultati dopolnjene analize PFS po medianem trajanju spremljanja 44,5 meseca s krnenjem bolnikov, ki so bili randomizirani na vzdrževanje z daratumumabom v drugi randomizaciji so pokazali razmerje ogroženosti=0,43; 95-odstotni IZ: 0,33, 0,55; p < 0,0001. Mediana PFS ni bila dosežena v skupini D-VTd, v skupini VTd pa je bila 37,8 meseca.

Slika 6: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS v študiji MMY3006



Število bolnikov s tveganjem

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

Ponovljen oziroma neodziven diseminirani plazmocitom

Monoterapija:

Klinično učinkovitost in varnost intravenskega daratumumaba v monoterapiji pri zdravljenju odraslih bolnikov s ponovljenim in neodzivnim diseminiranim plazmocitomom, pri katerih je predhodno zdravljenje vključevalo zaviralec proteasoma in imunomodulatorno zdravilo in pri katerih je bolezen po zadnji terapiji napredovala, so dokazali v dveh odprtih študijah.

V študiji MMY2002 je 106 bolnikov s ponovljenim in neodzivnim diseminiranim plazmocitomom prejelo intravenski daratumumab v odmerku 16 mg/kg do napredovanja bolezni. Mediana starost bolnikov je bila 63,5 let (od 31 do 84 let), 11% je bilo starejših od 75 let, 49% je bilo moškega spola in 79% je bilo belcev. Bolniki so predhodno prejeli mediano 5 linij zdravljenja. Osemdesetim odstotkom bolnikov so predhodno opravili avtologo presaditev krvotvornih matičnih celic. Predhodno zdravljenje je vključevalo bortezomib (99%), lenalidomid (99%), pomalidomid (63%) in karfilzomib (50%). Ob izhodišču je bilo na zadnjo linijo zdravljenja neodzivnih 97% bolnikov, na obe liniji zdravljenja (na zaviralec proteasoma (PI) in imunomodulatorno zdravilo) je bilo neodzivnih 95% bolnikov, na alkilirajoča zdravila je bilo neodzivnih 77% bolnikov, na pomalidomid je bilo neodzivnih 63% bolnikov in na karfilzomib je bilo neodzivnih 48% bolnikov.

Spodaj so v preglednici 14 prikazani rezultati učinkovitosti v načrtovani vmesni analizi na osnovi ocene neodvisnega odbora (Independent Review Committee - IRC).

Preglednica 14: Rezultati učinkovitosti v študiji MMY2002 na osnovi ocene neodvisnega odbora (IRC)

Cilj opazovanja za oceno učinkovitosti	intravenski daratumumab 16 mg/kg N=106
Celokupna stopnja odziva ¹ (ORR-Overall Response Rate: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	31 (29,2)
95-odstotni IZ (%)	(20,8; 38,9)
strog popolni odziv (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
popolni odziv (CR) [n]	0
zelo dober delni odziv (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
delni odziv (PR) [n (%)]	18 (17,0)
stopnja dosežene klinične koristi (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
mediano trajanje odziva [mesece (95-odstotni IZ)]	7,4 (5,5; NMO)
mediani čas do odziva [mesece (okvirne vrednosti ranga)]	1 (0,9; 5,6)

¹ primarni cilj opazovanja za oceno učinkovitosti (po kriterijih IMWG)

IZ=interval zaupanja; NMO=vrednosti ni mogoče oceniti; MR=minimalni odziv (minimal response)

Celokupna stopnja odziva (ORR) v študiji MMY2002 je bila približno enaka ne glede na vrsto predhodnega zdravljenja diseminiranega plazmocitoma.

Pri posodobitvi podatkov za oceno preživetja bolnikov (po medianem trajanju sledenja bolnikom 14,7 meseca) je bilo mediano trajanje OS 17,5 meseca (95-odstotni IZ: 13,7; zgornje meje ni bilo mogoče oceniti).

V študiji GEN501 je 42 bolnikov s ponovljenim in neodzivnim diseminiranim plazmocitomom prejelo intravenski daratumumab v odmerku 16 mg/kg do napredovanja bolezni. Mediana starost bolnikov je bila 64 let (od 44 do 76 let), 64% bolnikov je bilo moškega spola in 76% je bilo belcev. Bolniki v študiji so predhodno prejeli mediano 4 linije zdravljenja. Štiriinsedemdesetim odstotkom bolnikov so predhodno opravili avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic. Predhodno zdravljenje je vključevalo bortezomib (100%), lenalidomid (95%), pomalidomid (36%) in karfilzomib (19%). Ob izhodišču je bilo na zadnjo linijo zdravljenja neodzivnih 76% bolnikov, na obe liniji zdravljenja (na zaviralec proteasoma (PI) in imunomodulirajoče zdravilo) je bilo neodzivnih 64% bolnikov, na alkilirajoča zdravila je bilo neodzivnih 60% bolnikov, na pomalidomid je bilo neodzivnih 36% bolnikov in na karfilzomib je bilo neodzivnih 17% bolnikov.

Rezultati načrtovane vmesne analize so pokazali, da je zdravljenje z daratumumabom v odmerku 16 mg/kg omogočilo ORR 36%, pri čemer je bila stopnja popolnega odziva (CR) 5%, stopnja zelo dobrega delnega odziva (VGPR) pa 5%. Mediani čas do odziva je bil 1 mesec (od 0,5 do 3,2 meseca). Mediana trajanja odziva ni bila dosežena (95-odstotni IZ: 5,6 meseca, zgornje meje ni mogoče oceniti).

Pri posodobitvi podatkov za oceno preživetja bolnikov po medianem trajanju sledenja bolnikom 15,2 meseca mediana trajanja celokupnega preživetja ni bila dosežena (95-odstotni IZ: 19,9 meseca, zgornje meje ni bilo mogoče oceniti), pri čemer je bilo 74% preiskovancev še živih.

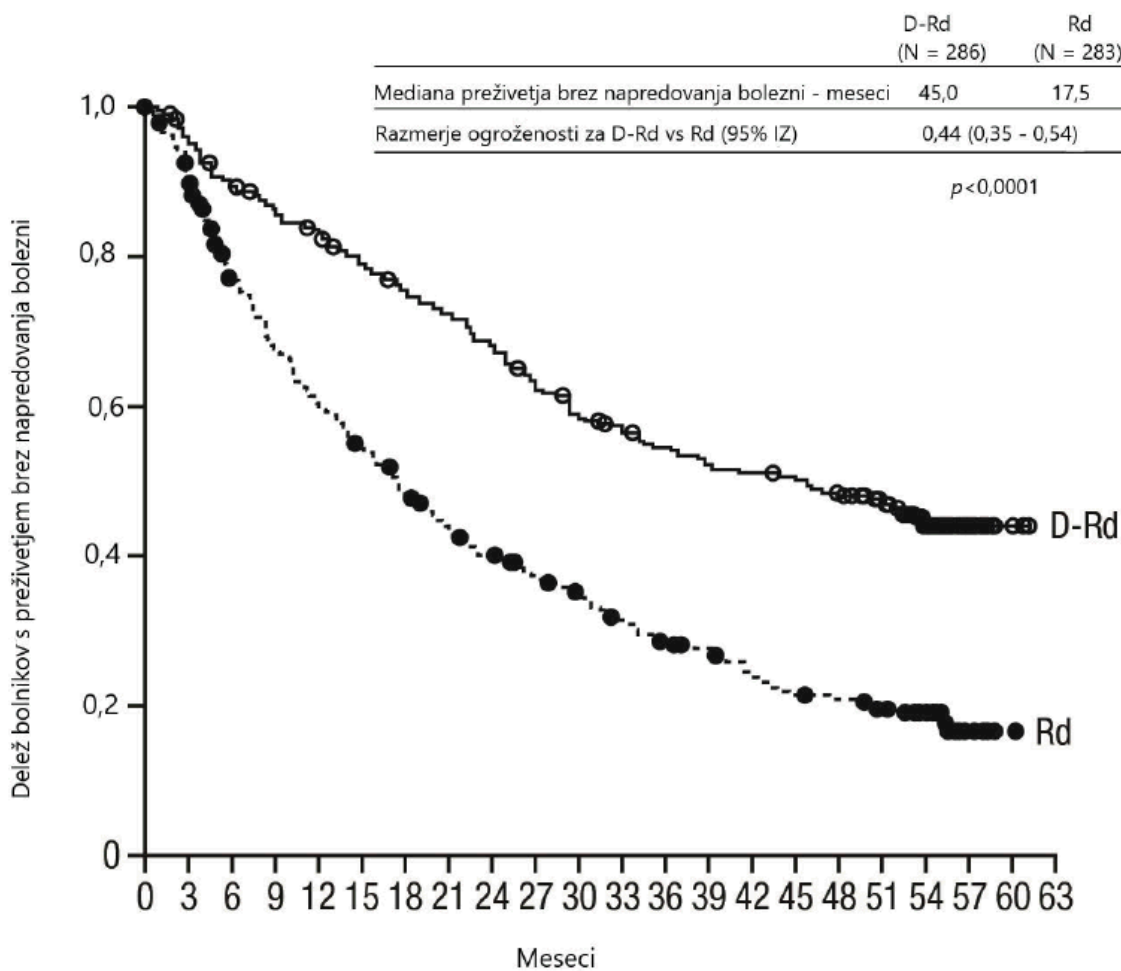
Kombinirano zdravljenje z lenalidomidom

V študiji MMY3003, odprti, randomizirani, aktivno nadzorovani študiji faze III, so primerjali zdravljenje z intravenskim daratumumabom v odmerku 16 mg/kg v kombinaciji z lenalidomidom in majhnimi odmerki deksametazona (DRd) z zdravljenjem z lenalidomidom in majhnimi odmerki deksametazona (Rd) pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so že prejeli najmanj eno predhodno zdravljenje. Bolniki so prejeli lenalidomid (25 mg enkrat na dan peroralno od 1. do 21. dne v več 28-dnevih [4-tedenskih] krogih) skupaj z majhnimi odmerki deksametazona 40 mg/teden (ali zmanjšan odmerek 20 mg/teden pri bolnikih, ki so bili stari več kot 75 let ali so imeli ITM < 18,5). V dneh, ko so bolniki prejeli infuzijo intravenskega daratumumaba, so deksametazon prejeli kot premedikacijo pred infuzijo, preostanek odmerka pa so prejeli dan po infuziji. V obeh skupinah so bolniki z zdravljenjem nadaljevali do napredovanja bolezni ali nesprijemljive toksičnosti.

Skupno so randomizirali 569 bolnikov: 286 v skupino DRd in 283 v skupino Rd. Izhodiščne demografske karakteristike in karakteristike bolezni so bile podobne v skupini z intravenskim daratumumabom in v kontrolni skupini. Mediana starost bolnikov je bila 65 let (od 34 do 89 let), 11% bolnikov je bilo starih ≥ 75 let. Večina bolnikov (86%) je predhodno prejela zaviralec proteasoma, 55% bolnikov je predhodno prejelo imunomodulirajoče zdravilo, vključno z 18% bolnikov, ki so predhodno prejeli lenalidomid, 44% bolnikov pa je predhodno prejelo tako zaviralec proteasoma kot imunomodulirajoče zdravilo. Ob izhodišču je bilo 27% bolnikov neodzivnih na zadnjo linijo zdravljenja. Osemnajst odstotkov (18%) bolnikov je bilo neodzivnih samo na zaviralec proteasoma, 21% pa jih je bilo neodzivnih na bortezomib. Bolnikov, ki so bili neodzivni na lenalidomid, niso vključevali v študijo.

Z medianim trajanjem spremljanja 13,5 meseca so rezultati primarne analize preživetja brez napredovanja bolezni v študiji MMY3003 pokazali izboljšanje v skupini DRd v primerjavi s skupino Rd. Mediana PFS v skupini DRd ni bila dosežena, v skupini Rd pa je znašala 18,4 mesece (razmerje ogroženosti=0,37; 95-odstotni IZ: 0,27; 0,52; vrednost-p < 0,0001). Tudi rezultati dopolnjene analize PFS po medianem trajanju spremljanja 55 mesecev so pokazali izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnikih v skupini DRd v primerjavi s skupino Rd. Mediana PFS v skupini DRd je bila 45,0 meseca, v skupini Rd pa 17,5 meseca (razmerje ogroženosti=0,44; 95-odstotni IZ: 0,35; 0,54; p < 0,0001), kar predstavlja 56-odstotno zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt pri bolnikih, zdravljenih z DRd (glejte sliko 7).

Slika 7: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS v študiji MMY3003

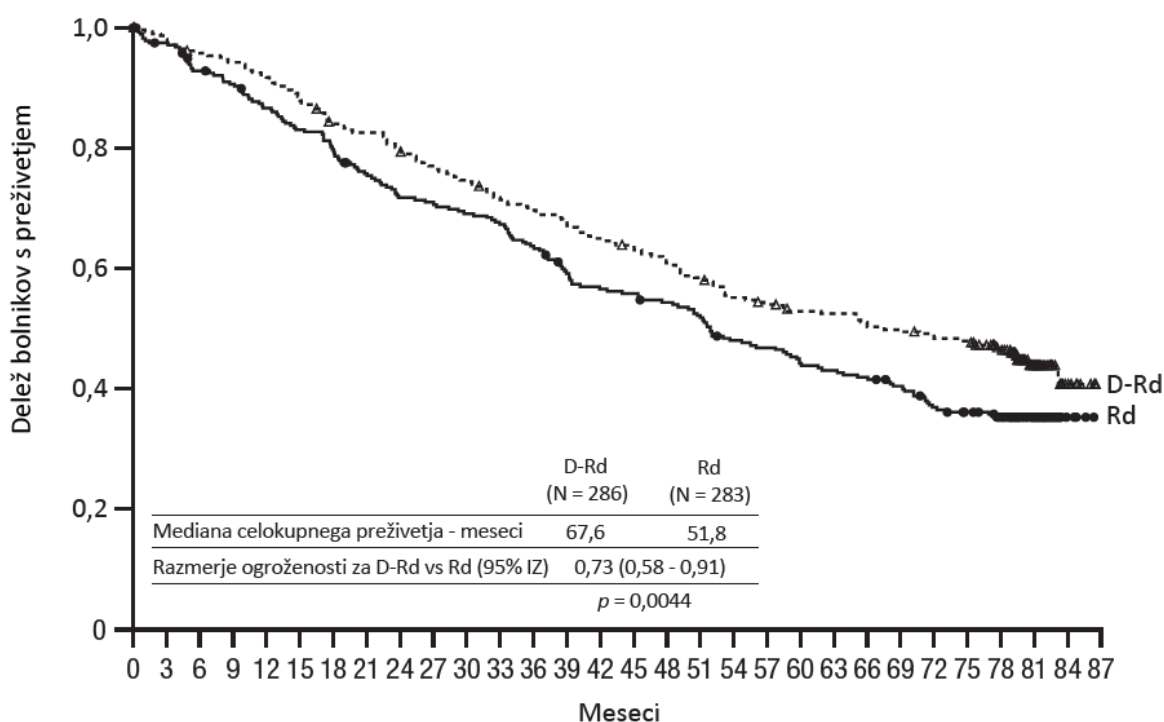


Število bolnikov s tveganjem

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

Po medianem trajanju spremljanja 80 mesecev se je pokazalo, da je OS v skupini DRd boljše kot v skupini Rd (razmerje ogroženosti=0,73; 95-odstotni IZ: 0,58; 0,91; p=0,0044). Mediana OS v skupini DRd je bila 67,6 meseca, v skupini Rd pa 51,8 meseca.

Slika 8: Kaplan-Meierjeva krivulja OS v študiji MMY3003



Število bolnikov s tveganjem

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

Drugi rezultati učinkovitosti iz študije MMY3003 so prikazani spodaj v preglednici 15.

Preglednica 15: Drugi rezultati učinkovitosti iz študije MMY3003

Število bolnikov z ocenljivim odzivom	DRd (n=281)	Rd (n=276)
Celokupna stopnja odziva (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	261 (92,9)	211 (76,4)
vrednost-pa	< 0,0001	
strog popolni odziv (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
popolni odziv (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
zelo dober delni odziv (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
delni odziv (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Mediani čas do odziva [meseci (95-odstotni IZ)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Mediano trajanje odziva [meseci (95-odstotni IZ)]	NMO (NMO, NMO)	17,4 (17,4; NMO)
Stopnja odsotne MRD (95-odstotni IZ) ^b (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
razmerje obetov (OR) s 95-odstotnim IZ ^c	9,31 (4,31; 20,09)	
Vrednost-p ^d	< 0,0001	

DRd = daratumumab-lenalidomid-deksametazon; Rd = lenalidomid-deksametazon; MRD = minimalna preostala bolezen (minimal residual disease); IZ = interval zaupanja; NMO = vrednosti ni mogoče oceniti

^a vrednost-p pri testu hi-kvadrat po Cochran Mantel-Haenszlu

^b na osnovi populacije z namenom zdravljenja (Intent-to-treat) in pražne vrednosti 10^{-5}

^c uporabljena je ocena skupnega razmerja obetov po Mantel-Haenszlu: razmerje obetov >1 pomeni prednost zdravljenja z DRd

^d vrednost-p pri Fisherjevem eksaktnem testu

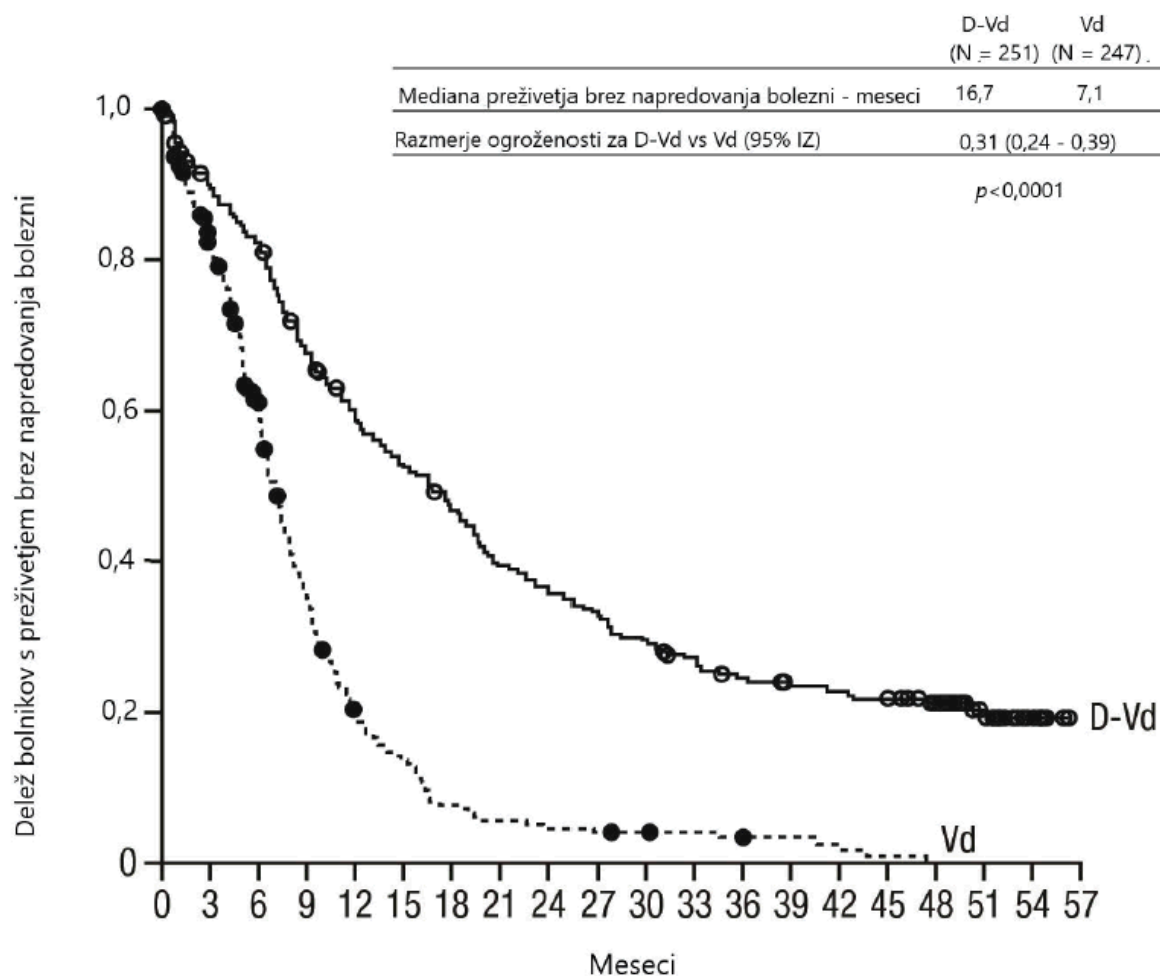
Kombinirano zdravljenje z bortezomibom

V študiji MMY3004, odprti, randomizirani, z učinkovino nadzorovani študiji faze III, so primerjali zdravljenje z intravenskim daratumumabom v odmerku 16 mg/kg v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom (DVd) z zdravljenjem z bortezomibom in deksametazonom (Vd) pri bolnikih, ki so imeli diseminirani plazmocitom in so že prejeli najmanj eno predhodno zdravljenje. Bortezomib so prejeli s subkutanimi injekcijami ali z intravenskimi injekcijami v odmerku 1,3 mg/m² telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v več 21-dnevnih (3-tedenskih) krogih, skupno 8 krogov zdravljenja. Deksametazon so prejeli peroralno v odmerku 20 mg na 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. in 12. dan vsakega od 8 krogov z bortezomibom (80 mg/teden v dveh od treh tednov kroga z bortezomibom) ali zmanjšan odmerek 20 mg/teden pri bolnikih, ki so bili stari več kot 75 let, so imeli indeks telesne mase [ITM] $< 18,5$, slabo urejeno sladkorno bolezen ali predhodno niso prenašali zdravljenja s kortikosteroidi. V dneh, ko so bolniki prejeli infuzijo intravenskega daratumumaba, so odmerek 20 mg deksametazona prejeli kot premedikacijo pred infuzijo. Zdravljenje z intravenskim daratumumabom je trajalo do napredovanja bolezn ali nesprejemljive toksičnosti.

Skupno so randomizirali 498 bolnikov: 251 v skupino DVd in 247 v skupino Vd. Izhodiščne demografske karakteristike in karakteristike bolezn so bile podobne v skupini z intravenskim daratumumabom in v kontrolni skupini. Mediana starost bolnikov je bila 64 let (od 30 do 88 let), 12% bolnikov je bilo starih ≥ 75 let. Devetinšestdeset odstotkov (69%) bolnikov je predhodno prejelo zaviralec proteasoma (66% jih je prejelo bortezomib) in 76% bolnikov je prejelo imunomodulirajoče zdravilo (42% jih je prejelo lenalidomid). Ob izhodišču je bilo 32% bolnikov neodzivnih na zadnjo linijo zdravljenja. Triintrideset odstotkov (33%) bolnikov je bilo neodzivnih samo na imunomodulirajoče zdravilo, 28% jih je bilo neodzivnih na lenalidomid. Bolnikov, ki so bili neodzivni na bortezomib, niso vključevali v študijo.

Z medianim trajanjem spremljanja 7,4 meseca so rezultati primarne analize preživetja brez napredovanja bolezn v študiji MMY3004 pokazali izboljšano preživetje brez napredovanja bolezn (PFS) v skupini DVd v primerjavi s skupino Vd. Mediana PFS v skupini DVd ni bila dosežena, v skupini Vd pa je znašala 7,2 meseca (razmerje ogroženosti [95-odstotni IZ]: 0,39 [0,28; 0,53]; vrednost-p $< 0,0001$). Tudi rezultati dopolnjene analize PFS po medianem trajanju spremljanja 50 mesecev so pokazali izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezn pri bolnikih v skupini DVd v primerjavi s skupino Vd. Mediana PFS v skupini DVd je bila 16,7 meseca, v skupini Vd pa 7,1 meseca (razmerje ogroženosti [95-odstotni IZ]: 0,31 [0,24; 0,39]; vrednost-p $< 0,0001$), kar predstavlja 69-odstotno zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezn ali smrt pri bolnikih, zdravljenih z DVd v primerjavi z Vd (glejte sliko 9).

Slika 9: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS v študiji MMY3004

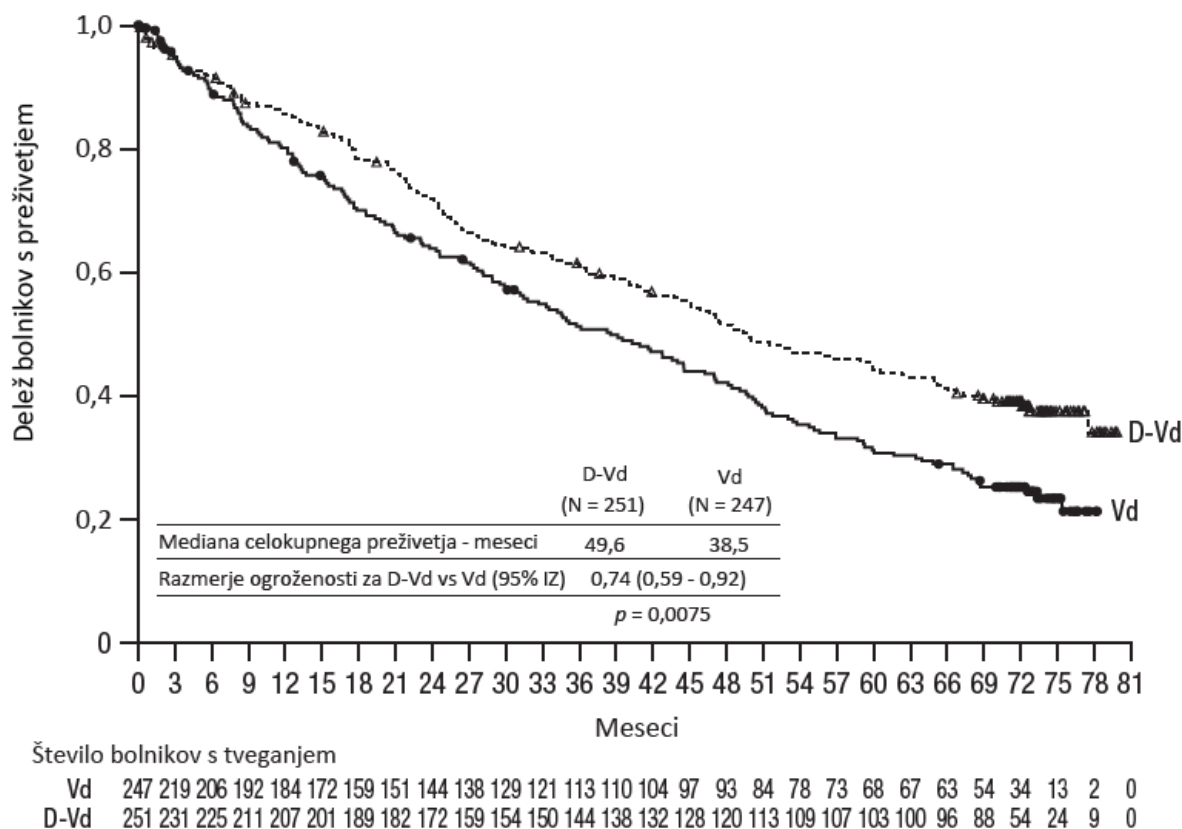


Število bolnikov s tveganjem

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

Po medianem trajanju spremljanja 73 mesecev se je pokazalo, da je OS v skupini DVd boljše kot v skupini Vd (razmerje ogroženosti=0,74; 95-odstotni IZ: 0,59; 0,92; $p=0,0075$). Mediana OS v skupini DVd je bila 49,6 meseca, v skupini Vd pa 38,5 meseca.

Slika 10: Kaplan-Meierjeva krivulja OS v študiji MMY3004



Drugi rezultati učinkovitosti iz študije MMY3004 so prikazani spodaj v preglednici 16.

Preglednica 16: Drugi rezultati učinkovitosti iz študije MMY3004

Število bolnikov z ocenljivim odzivom	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Celokupna stopnja odziva (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
vrednost-p ^a	< 0,0001	
strog popolni odziv (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
popolni odziv (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
zelo dober delni odziv (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
delni odziv (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Mediani čas do odziva [meseci (okvir vrednosti)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Mediano trajanje odziva [meseci (95-odstotni IZ)]	NMO (11,5; NMO)	7,9 (6,7; 11,3)
Stopnja odsotne MRD (95-odstotni IZ) ^b	8,8% (5,6%; 13,0%)	1,2% (0,3%; 3,5%)
razmerje obetov s 95-odstotnim IZ ^c	9,04 (2,53; 32,21)	
vrednost-p ^d	0,0001	

DVd=daratumumab-bortezomib-deksametazon; Vd=bortezomib-deksametazon; MRD=minimalna preostala bolezen (minimal residual disease); IZ=interval zaupanja; NMO=vrednosti ni mogoče oceniti

^a vrednost-p pri testu hi-kvadrat po Cochran Mantel-Haenszlu

^b na osnovi populacije z namenom zdravljenja (Intent-to-treat) in prazne vrednosti 10^{-5}

^c uporabljena je ocena skupnega razmerja obetov po Mantel-Haenszlu: razmerje obetov > 1 pomeni prednost zdravljenja z DVd

^d vrednost-p pri Fisherjevem eksaktnem testu

Elektrofiziologija srca

Ker je daratumumab velik protein, je verjetnost za neposredne interakcije z ionskimi kanalčki majhna. Učinek daratumumaba na interval QTc so ocenjevali v odprti študiji (študija GEN501) pri 83 bolnikih s ponovljenim in neodzivnim diseminiranim plazmocitomom po infundiranju daratumumaba (v

odmerku 4-24 mg/kg). Linearna kombinirana analiza farmakokinetike in farmakodinamike pri C_{max} daratumumaba ni pokazala večjega (več kot 20 ms) povečanja povprečnega intervala QTcF.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom DARZALEX za vse podskupine pediatrične populacije za indikacijo diseminirani plazmocitom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom so v študiji izpostavljenosti daratumumabu v monoterapiji dokazali neinferiornost odmerjanja priporočenega odmerka 1800 mg subkutane formulacije zdravila DARZALEX (8 tednov enkrat na teden, 16 tednov enkrat na dva tedna in nato enkrat na mesec) v primerjavi z odmerjanjem 16 mg/kg intravenskega daratumumaba z istim razporedom odmerjanja, in sicer glede na enega od enakovrednih primarnih ciljev opazovanja - najvišjo vrednost najnižje koncentracije učinkovine pred odmerjanjem C_{trough} (vrednost pred odmerjanjem na 1. dan 3. kroga) s povprečjem \pm standardnim odklonom $593 \pm 306 \mu\text{g/ml}$ v primerjavi z $522 \pm 226 \mu\text{g/ml}$ pri intravenskem daratumumabu, pri čemer je razmerje geometričnih povprečij 107,93% (90-odstotni IZ: 95,74-121,67).

V študiji kombiniranega zdravljenja AMY3001 je bila najvišja vrednost najnižje koncentracije učinkovine pred odmerjanjem C_{trough} (vrednost pred odmerjanjem na 1. dan 3. kroga) pri bolnikih z amiloidozo AL podobna kot pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom s povprečjem \pm standardnim odklonom $597 \pm 232 \mu\text{g/ml}$ po priporočenem odmerjanju 1800 mg subkutane formulacije zdravila DARZALEX (8 tednov enkrat na teden, 16 tednov enkrat na dva tedna in nato enkrat na mesec).

Po apliciranju priporočenega odmerka 1800 mg zdravila DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje je od prvega odmerka do zadnjega odmerka v režimu enkrat na teden (8. odmerka) prišlo do 4,8-kratnega zvišanja najvišje koncentracije (C_{max}) in do 5,4-kratnega povečanja celotne izpostavljenosti ($AUC_{0-7. dan}$). Pri odmerjanju zdravila DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje so najvišjo vrednost najnižje koncentracije učinkovine pred odmerjanjem praviloma opazili ob koncu režima odmerjanja enkrat na teden tako pri monoterapiji kot pri kombiniranem zdravljenju.

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom so bile simulirane vrednosti najnižje koncentracije učinkovine pred odmerjanjem po prejemu šestih tedenskih odmerkov 1800 mg zdravila DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje pri kombiniranem zdravljenju podobne kot pri odmerjanju 1800 mg zdravila DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje v monoterapiji.

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom je bila izpostavljenost daratumumabu v študiji kombiniranega zdravljenja s pomalidomidom in deksametazonom (študija MMY3013) približno enaka kot pri monoterapiji, pri čemer je bila najvišja vrednost najnižje koncentracije učinkovine pred odmerjanjem C_{trough} (vrednost pred odmerjanjem na 1. dan 3. kroga) (povprečje \pm standardni odklon) $537 \pm 277 \mu\text{g/ml}$ po priporočenem odmerjanju 1800 mg zdravila DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje (8 tednov enkrat na teden, 16 tednov enkrat na dva tedna in nato enkrat na mesec).

Absorpcija in porazdelitev

Pri priporočenem odmerku 1800 mg je bila pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom absolutna biološka uporabnost zdravila DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje 69%, pri čemer je hitrost absorpcije $0,012 \text{ ur}^{-1}$, do najvišje koncentracije pa pride po 70 do 72 urah (T_{max}). Pri bolnikih z amiloidozo AL pri priporočenem odmerku 1800 mg absolutne biološke uporabnosti niso ocenjevali, konstanta hitrosti absorpcije je bila $0,77 \text{ dan}^{-1}$ (8,31% CV), do najvišje koncentracije pa je prišlo po 3 dneh.

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom je pri monoterapiji z daratumumabom s pomočjo modela predvidena povprečna ocena volumna porazdelitve v centralni predelek znašala 5,25 l (koeficient variacije 36,9%), v periferni predelek (V2) pa 3,78 l, pri odmerjanju daratumumaba v kombinaciji s pomalidomidom in deksametazonom pa je s pomočjo modela ocenjen volumen porazdelitve za V1 znašal 4,36 l (koeficient variacije 28,0%), za V2 pa 2,80 l. Pri bolnikih z amiloidozo AL je bil s pomočjo modela ocenjen navidezni volumen porazdelitve po subkutanem odmerjanju ocenjen na 10,8 l (koeficient variacije 3,1%). Ti rezultati kažejo, da se daratumumab prvenstveno porazdeli v žilni sistem in le v manjši meri v ekstravaskularno tkivo.

Metabolizem in izločanje

Za daratumumab je značilna tako od koncentracije odvisna kot časovno odvisna farmakokinetika z izločanjem, ki je hkrati linearno in nelinearno (saturabilno), kar je značilno za tarčno posredovano izločanje. Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom je pri monoterapiji z daratumumabom s pomočjo populacijskega farmakokinetičnega modela ocenjena vrednost povprečnega očistka daratumumaba 4,96 ml/h (koeficient variacije 58,7%), pri odmerjanju daratumumaba v kombinaciji s pomalidomidom in deksametazonom pa 4,32 ml/h (koeficient variacije 43,5%). Pri bolnikih z amiloidozo AL je bil navidezni očistek po subkutanem odmerjanju 210 ml/dan (koeficient variacije 4,1%). Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom je pri monoterapiji z daratumumabom na osnovi modela je geometrično povprečje razpolovnega časa za linearno izločanje 20,4 dneva (koeficient variacije 22,4%), pri odmerjanju daratumumaba v kombinaciji s pomalidomidom in deksametazonom pa 19,7 dneva (koeficient variacije 15,3%), medtem ko znaša pri bolnikih z amiloidozo AL 27,5 dneva (koeficient variacije 74,0%). Pri režimih z monoterapijo in tistih s kombiniranim zdravljenjem je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo po približno 5 mesecih odmerjanja enkrat na 4 tedne pri priporočenem odmerjanju in razporedu odmerjanja (1800 mg; 8 tednov enkrat na teden, 16 tednov enkrat na 2 tedna in nato enkrat na 4 tedne).

Na podatkih uporabe zdravila DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje v monoterapiji in pri kombiniranem zdravljenju v študijah diseminiranega plazmocitoma so izvedli populacijsko farmakokinetično analizo: predvideni farmakokinetični parametri izpostavljenosti so prikazani v preglednici 17.

Preglednica 17: Izpostavljenost daratumumabu po odmerjanju subkutane formulacije zdravila DARZALEX (1800 mg) ali intravenskega daratumumaba (16 mg/kg) v monoterapiji pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom

farmakokinetični parametri	krogi	subkutani daratumumab mediana (vrednost 5. in 95. percentila)	intravenski daratumumab mediana (vrednost 5. in 95. percentila)
C_{trough} (µg/ml)	1. krog, 1. tedenski odmerek	123 (36; 220)	112 (43; 168)
	2. krog, zadnji tedenski odmerek (C_{trough} 1. dne 3. kroga)	563 (177; 1063)	472 (144; 809)
C_{max} (µg/ml)	1. krog, 1. tedenski odmerek	132 (54; 228)	256 (173; 327)
	2. krog, zadnji tedenski odmerek	592 (234; 1114)	688 (369; 1061)
$AUC_{0-7. \text{ dan}}$ (µg/ml•dan)	1. krog, 1. tedenski odmerek	720 (293; 1274)	1187 (773; 1619)
	2. krog, zadnji tedenski odmerek	4017 (1515; 7564)	4019 (1740; 6370)

Pri bolnikih z amiloidozo AL so na podatkih uporabe zdravila DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje pri kombiniranem zdravljenju izvedli populacijsko farmakokinetično analizo: uporabili so podatke 211 bolnikov. Pri uporabi priporočenega odmerka 1800 mg so bile predvidene koncentracije daratumumaba nekoliko višje, večinoma pa v enakem okviru kot pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom.

Preglednica 18: Izpostavljenost daratumumabu po odmerjanju subkutane formulacije zdravila DARZALEX (1800 mg) pri bolnikih z amiloidozo AL

farmakokinetični parametri	krogi	subkutani daratumumab mediana (vrednost 5. in 95. percentila)
C_{trough} ($\mu\text{g/ml}$)	1. krog, 1. tedenski odmerek	138 (86; 195)
	2. krog, zadnji tedenski odmerek (C_{trough} 1. dne 3. kroga)	662 (315; 1037)
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	1. krog, 1. tedenski odmerek	151 (88; 226)
	2. krog, zadnji tedenski odmerek	729 (390; 1105)
$\text{AUC}_{0-7. \text{ dan}}$ ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{dan}$)	1. krog, 1. tedenski odmerek	908 (482; 1365)
	2. krog, zadnji tedenski odmerek	4855 (2562; 7522)

Posebne skupine bolnikov

Starost in spol

Po podatkih analiz populacijske farmakokinetike pri bolnikih (starih od 33 do 92 let), ki so daratumumab prejeli v monoterapiji ali v različnih kombinacijah z drugimi zdravili, starost nima statistično značilnega vpliva na farmakokinetiko daratumumaba. Individualizacija odmerka za bolnike na osnovi starosti ni potrebna.

Spol je statistično značilno vplival na parametre farmakokinetike pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ne pa pri bolnikih z amiloidozo AL. Pri ženskah so opažali nekoliko večjo izpostavljenost kot pri moških, vendar ta razlika v izpostavljenosti ne velja za klinično pomembno. Individualizacija odmerka za bolnike na osnovi spola ni potrebna.

Okvara ledvic

Formalnih študij uporabe subkutane formulacije zdravila DARZALEX pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvajali. Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom so izvedli analize populacijske farmakokinetike na podatkih prej pridobljenih izvidov ledvične funkcije pri bolnikih, ki so prejeli subkutano formulacijo zdravila DARZALEX v monoterapiji ali v različnih kombinacijah z drugimi zdravili, in sicer pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom ali amiloidozo AL. Izpostavljenost daratumumabu se ni klinično pomembno razlikovala med bolniki z okvaro ledvic in tistimi z normalno ledvično funkcijo.

Okvara jeter

Formalnih študij uporabe subkutane formulacije zdravila DARZALEX pri bolnikih z okvaro jeter niso izvajali.

Analize populacijske farmakokinetike so izvedli pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli subkutano formulacijo zdravila DARZALEX v monoterapiji ali pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom ali amiloidozo AL, ki so prejeli zdravilo DARZALEX v različnih kombinacijah z drugimi zdravili.

Med bolniki z normalno jetrno funkcijo in tistimi z blago okvaro jeter niso opazili klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti daratumumabu. Bolnikov z zmerno in hudo okvaro jeter je bilo zelo malo, zato ni mogoče podati smiselnih zaključkov o uporabi pri teh skupinah bolnikov.

Rasa

Po podatkih analiz populacijske farmakokinetike pri bolnikih, ki so prejeli subkutano formulacijo zdravila DARZALEX bodisi v monoterapiji ali v različnih kombinacijah z drugimi zdravili, je bila izpostavljenost daratumumabu približno enaka med pripadniki različnih ras.

Telesna masa

Z enako velikostjo odmerka ne glede na telesno maso (*flat-dose*) pri odmerjanju subkutane formulacije zdravila DARZALEX v monoterapiji (1800 mg) so dosegli zadostno izpostavljenost v vseh podskupinah po telesni masi. Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom je bila povprečna vrednost C_{trough} na 1. dan 3. kroga v skupini bolnikov z manjšo telesno maso (≤ 65 kg) za 60% višja, v podskupini bolnikov z večjo telesno maso (> 85 kg) pa za 12% nižja kot v podskupini z intravenskim

daratumumabom. Pri nekaterih bolnikih s telesno maso več kot 120 kg so opazili manjšo izpostavljenost, kar lahko pomeni manjšo učinkovitost zdravila, vendar ta ugotovitev temelji na podatkih majhnega števila bolnikov.

Pri bolnikih z amiloidozo AL niso opazili pomembnega spreminjanja vrednosti C_{trough} v odvisnosti od telesne mase.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološki podatki so pridobljeni z raziskavami daratumumaba pri šimpanzih in z uporabo nadomestnih protiteles proti proteinu CD38 pri opicah cinomolgus. Preizkusov kronične toksičnosti niso izvajali.

Na živalih niso izvajali študij za ugotavljanje kancerogenega potenciala daratumumaba.

Na živalih niso izvajali študij za oceno morebitnega vpliva daratumumaba na sposobnost razmnoževanja ali razvoj ali za ugotavljanje morebitnega vpliva na plodnost samcev oziroma samic.

Študij kancerogenosti, genotoksičnosti in vpliva na plodnost za rekombinantno humano hialuronidazo niso izvajali. Pri opicah, ki so jim 39 tednov dajali 22 000 enot/kg/teden subkutano (kar je 12-krat več od odmerjanja pri ljudeh), niso opazili vpliva na reproduktivna tkiva ter na sposobnost razmnoževanja in ni prišlo do sistemske izpostavljenosti hialuronidazi. Ker je hialuronidaza rekombinantna oblika endogene humane hialuronidaze, ni pričakovati kancerogenega ali mutagenega delovanja ali vpliva na plodnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

rekombinatna humana hialuronidaza (rHuPH20)
L-histidin
L-histidinijev klorid monohidrat
L-metionin
polisorbat 20
sorbitol (E420)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo uporabljati z drugimi materiali, razen s tistimi, ki so omenjeni v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Zaprta viala

3 leta

V času roka uporabnosti je mogoče zdravilo v neodprtih vialah shranjevati pri sobni temperaturi (pri temperaturi ≤ 30 °C) za enkratno obdobje do 24 ur. Ko zdravilo enkrat vzamete iz hladilnika, ga ne smete več vrniti v hladilnik (glejte poglavje 6.6).

Pripravljena injekcijska brizga

Kemijska in fizikalna stabilnost pripravljenega zdravila v injekcijski brizgi je bila dokazana za 24 ur pri shranjevanju v hladilniku (2 °C-8 °C), zatem pa za največ 12 ur shranjevanja pri temperaturi od 15 °C do 25 °C in v pogojih sobne osvetlitve. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti

takoj, razen če metoda odpiranja izključuje tveganje za kontaminacijo z mikrobi. Če uporabnik zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja zdravila po odprtju odgovoren sam.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po odprtju zdravila glejte poglavje 6.3

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

15 ml raztopine v stekleni viali iz stekla tipa 1 z elastomernim zamaškom in aluminijasto zaporko s snemljivim pokrovčkom vsebuje 1800 mg daratumumaba. Velikost pakiranja: 1 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje je samo za enkratno uporabo in je že pripravljeno za uporabo.

Zdravilo DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje mora biti bistra do opalescentna in brezbarvna do rumena raztopina. Raztopine ne uporabljajte, če vsebuje neprozorne ali tuje delce ali če je spremenjene barve.

Zdravilo DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje je kompatibilno z injekcijskimi brizgami iz polipropilena ali polietilena, s kompleti za subkutano infundiranje iz polipropilena, polietilena ali polivinilklorida (PVC) in z iglami za prenos ter injekcijskimi iglami iz nerjavečega jekla.

Zaprta viala

Vialo z zdravilom DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje vzemite iz hladnega prostora (s temperaturo 2 °C-8 °C) in jo ogrejte na sobno temperaturo (≤ 30 °C). Neodprto vialo je mogoče shranjevati pri sobni temperaturi in sobni osvetlitvi največ 24 ur v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Zdravila ne puščajte izpostavljenega neposredni sončni svetlobi. Ne stresajte.

Pripravljena injekcijska brizga

Injekcijsko brizgo za odmerjanje zdravila pripravite v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih. Po prenosu iz viala v injekcijsko brizgo lahko hranite zdravilo DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje največ 24 ur v hladilniku, zatem pa največ 12 ur pri temperaturi od 15 °C do 25 °C in v pogojih sobne osvetlitve (glejte poglavje 6.3). Če je raztopina shranjena v hladilniku, jo je treba pred uporabo segreti na sobno temperaturo.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1101/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. maj 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 6. januar 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

Biogen Inc.
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
North Carolina
27709
Združene države Amerike

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

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Cork
Irska

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;

- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristni in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila DARZALEX (daratumumab) na trg se mora imetnik dovoljenja za promet (imetnik) v vsaki državi članici dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnih gradiv, katerih cilj je povečanje ozaveščenosti o pomembnem znanem tveganju vpliva na tipizacijo krvi (manjši antigeni) (pozitiven indirektni Coombsov test) in zagotavljanje smernic za obvladovanje tega tveganja.

Imetnik mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer je zdravilo DARZALEX (daratumumab) na trgu, vsi zdravstveni delavci in bolniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali, izdajali ali prejeli to zdravilo, imeli dostop oziroma prejeli:

Izobraževalna gradiva za zdravstvene delavce in krvno banko, ki vsebujejo naslednje ključne elemente:

- Vodnik za zdravstvene delavce in krvno banko s podatki o tveganju glede vpliva na tipizacijo krvi in navodili, kako zmanjšati to tveganje;
- Opozorilno kartico za bolnika.

Vodnik za zdravstvene delavce in krvno banko mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- Pred začetkom zdravljenja z daratumumabom je treba pri vseh bolnikih izvesti tipizacijo in presejanje krvi. Razmislite lahko tudi o uporabi fenotipizacije.
- Rezultati indirektnega Coombsovega testa so (zaradi vpliva na navzkrižni test) lahko pozitivni zaradi daratumumaba še do 6 mesecev po zadnji infuziji daratumumaba. Zato mora zdravstveni delavec bolniku svetovati, da ima Opozorilno kartico za bolnika pri sebi še 6 mesecev po zaključku zdravljenja.
- Na eritrocite vezani daratumumab lahko moti določanje protiteles proti manjšim antigenom v bolnikovem serumu.
- Prisotnost zdravila ne vpliva na določanje krvne skupine sistemov ABO in Rh.
- Med metode, s katerimi je mogoče zmanjšati vpliv daratumumaba, sodijo obdelava reagentnih eritrocitov z ditiotretiolom (DTT) (kar onemogoči vezavo daratumumaba), ali druge lokalno validirane metode. Tudi sistem krvnih skupin Kell je občutljiv na obdelavo z DTT, zato je treba po izključitvi oziroma določitvi prisotnosti aloprotiteles na vzorcu eritrocitov, ki je bil obdelan z DTT, uporabiti enote po Kellu negativne krvi. Razmislite lahko tudi o uporabi genotipizacije.
- Če je potrebna urgentna transfuzija se, v skladu z ustaljeno prakso lokalne krvne banke, lahko uporabi ABO/RhD kompatibilne eritrocite brez navzkrižnega preizkusa.
- V primeru načrtovane transfuzije je treba transfuzijski center obvestiti o možnosti navedenega vpliva na rezultate indirektnih antiglobulinskih testov.
- Navodilo, da je treba prebrati Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).
- Navodilo, da je bolniku treba izročiti Opozorilno kartico za bolnika in jim svetovati, da preberejo Navodilo za uporabo.

Opozorilna kartica za bolnika mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- Opozorilo zdravstvenim delavcem, ki kadarkoli (tudi v nujnih primerih) obravnavajo bolnika, da bolnik prejema zdravilo DARZALEX (daratumumab), ki je povezano s pomembnim znanim tveganjem vpliva na tipizacijo krvi (manjši antigeni) (pozitiven indirektni Coombsov test) in, da ta vpliv lahko traja do 6 mesecev po prejetju zadnje infuzije zdravila. Navodilo, da mora imeti bolnik to kartico pri sebi še 6 mesecev po zaključku zdravljenja.
- Kontaktne podatke zdravnika, ki je predpisal zdravljenje z zdravilom DARZALEX (daratumumabom).

- Napotek, da je treba prebrati Navodilo za uporabo.
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): Za nadaljno oceno učinkovitosti subkutanega daratumumaba v kombinaciji s ciklofosfamidom, bortezomibom in deksametazonom za zdravljenje odraslih bolnikov z na novo diagnosticirano sistemsko amiloidozo lahkih verig (AL) mora imetnik dovoljenja za promet predložiti končne rezultate OS študije AMY3001.	Q3 2025

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA UVEDBO ZDRAVLJENJA, KI VSEBUJE 11 PAKIRANJ (Z MODRIM OKENCEM)****1. IME ZDRAVILA**

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
daratumumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala s 5 ml koncentrata vsebuje 100 mg daratumumaba (20 mg/ml).
Ena viala z 20 ml koncentrata vsebuje 400 mg daratumumaba (20 mg/ml)

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, L-metionin, polisorbitat 20, sorbitol (E420), voda za injekcije. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Pakiranje za uvedbo zdravljenja: 11 vial (6 x 5 ml vial + 5 x 20 ml vial)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po razredčenju
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne stresajte.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1101/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA (100 mg/400 mg) ZA 1 VIALO KOT VMESNO PAKIRANJE/DEL KOMPLETA ZA UVEDBO ZDRAVLJENJA (BREZ MODREGA OKENCA)

1. IME ZDRAVILA

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
daratumumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala s 5 ml koncentrata vsebuje 100 mg daratumumaba (20 mg/ml).
Ena viala z 20 ml koncentrata vsebuje 400 mg daratumumaba (20 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, L-metionin, polisorbitat 20, sorbitol (E420), voda za injekcije. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala, 100 mg/5 ml

1 viala, 400 mg/20 ml

Del pakiranja za uvedbo zdravljenja, ni za ločeno prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po razredčenju
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne stresajte.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1101/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (100 mg/400 mg) (Z MODRIM OKENCEM)****1. IME ZDRAVILA**

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
daratumumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala s 5 ml koncentrata vsebuje 100 mg daratumumaba (20 mg/ml).
Ena viala z 20 ml koncentrata vsebuje 400 mg daratumumaba (20 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, L-metionin, polisorbitat 20, sorbitol (E420), voda za injekcije. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala, 100 mg/5 ml

1 viala, 400 mg/20 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po razredčenju
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne stresajte.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1101/001

EU/1/16/1101/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

DARZALEX 20 mg/koncentrat za raztopino za infundiranje
daratumumab
intravenska uporaba po razredčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

100 mg/5 ml
400 mg/20 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

DARZALEX 1800 mg raztopina za injiciranje
daratumumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 15-mililitrska viala vsebuje 1800 mg daratumumaba (120 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: rekombinantna humana hialuronidaza (rHuPH20), L-histidin, L-histidinjev klorid monohidrat, L-metionin, polisorbitat 20, sorbitol (E420), voda za injekcije. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za subkutano uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne stresajte.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1101/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

DARZALEX 1800 mg raztopina za injiciranje
daratumumab
subkutana uporaba
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

15 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje daratumumab

Pred začetkom prejemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo DARZALEX in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo DARZALEX
3. Kako se uporablja zdravilo DARZALEX
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila DARZALEX
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo DARZALEX in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo DARZALEX

DARZALEX je zdravilo proti raku. Vsebuje učinkovino daratumumab. Sodi v skupino zdravil, imenovanih "monoklonska protitelesa". Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki so namenjene prepoznavanju in vezavi na točno določene tarče v telesu. Daratumumab je zasnovan tako, da se v telesu veže na določene rakave celice zato, da jih vaš imunski sistem lahko uniči.

Za kaj uporabljamo zdravilo DARZALEX

Zdravilo DARZALEX se uporablja za zdravljenje odraslih, starih 18 let ali več, ki imajo vrsto raka, ki ga imenujemo "diseminirani plazmocitom". To je rak kostnega mozga.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo DARZALEX

Zdravila DARZALEX ne smete prejeti

- če ste alergični na daratumumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če navedeno velja za vas, ne uporabljajte zdravila DARZALEX. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden prejmete zdravilo DARZALEX.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom prejemanja zdravila DARZALEX se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Infuzijske reakcije

Zdravilo DARZALEX boste prejeli v veno z infuzijo. Pred vsako infuzijo zdravila DARZALEX in po njej boste prejeli zdravila, ki lahko zmanjšajo možnost infuzijske reakcije (glejte odstavek "Zdravila, ki jih boste prejeli med zdravljenjem z zdravilom DARZALEX" v poglavju 3). Te reakcije se lahko pojavijo med infundiranjem ali v 3 dneh po infuziji.

V nekaterih primerih lahko pride do hude infuzijske reakcije, ki lahko vključuje otekanje obraza, ustnic, ust, jezika ali grla, težko požiranje ali dihanje ali srbeč izpuščaj (koprivnica). Nekateresne alergijske reakcije in druge hude reakcije, povezane z infuzijo so se končale s smrtjo.

Če se pri vas pojavi katera koli od infuzijskih reakcij ali sorodnih simptomov, naštetih na začetku poglavja 4, takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

Če pride do infuzijskih reakcij, boste morda potrebovali dodatna zdravila ali pa bo treba upočasniti ali povsem prekiniti infundiranje zdravila. Ko navedene reakcije minejo ali se izboljšajo, je mogoče ponovno začeti z infundiranjem.

Te reakcije se najpogosteje pojavijo med prvo infuzijo. Če ste infuzijsko reakcijo enkrat že imeli, je verjetnost, da ponovno pride do nje, manjša. Če doživite hudo infuzijsko reakcijo, se zdravnik lahko odloči, da vam ne bo več dajal zdravila DARZALEX.

Zmanjšanje števila krvnih celic

Zdravilo DARZALEX lahko zmanjša število belih krvnih celic (levkocitov), ki sodelujejo pri obrambi telesa pred okužbami, in število krvnih ploščic, ki jih imenujemo trombociti in omogočajo strjevanje krvi. Če pride do kakršnih koli simptomov okužbe, kot je zvišana telesna temperatura, ali simptomov zmanjšane števila trombocitov, kot so podplutbe ali krvavitve, obvestite zdravnika.

Transfuzije krvi

Če potrebujete transfuzijo krvi, vam bodo najprej opravili test za določanje krvne skupine. Zdravilo DARZALEX lahko vpliva na rezultate tega testa. Osebi, ki izvaja ta test, morate povedati, da prejimate zdravilo DARZALEX.

Hepatitis B

Zdravniku povejte, če ste kdaj bili ali ste morda zdaj okuženi z virusom hepatitisa B. Zdravilo DARZALEX lahko povzroči ponovno aktivacijo hepatitisa B. Pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in še nekaj časa po zaključku zdravljenja z zdravilom DARZALEX vas bo zdravnik skrbno spremljal glede znakov te okužbe. Če ste čedalje bolj utrujeni, vam porumeni koža ali očesne beločnice, morate takoj obvestiti zdravnika.

Otroci in mladostniki

Zdravila DARZALEX ne smete dajati otrokom ali mladostnikom, mlajšim od 18 let, ker ni znano, kako zdravilo pri njih deluje.

Druga zdravila in zdravilo DARZALEX

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje tudi zdravila, ki jih lahko dobite brez zdravniškega recepta, in zdravila rastlinskega izvora.

Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete zdravilo DARZALEX.

Če zanosite med zdravljenjem s tem zdravilom, takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro. Skupaj z zdravnikom bosta ocenila, ali so koristi zdravljenja s tem zdravilom večje od tveganja za vašega otroka.

Kontracepcija

Ženske, ki prejemale zdravilo DARZALEX, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med in še 3 mesece po zdravljenju.

Dojenje

Skupaj z zdravnikom se bosta odločila, ali je korist dojenja za vašega dojenčka večja od tveganja. Zdravilo namreč lahko prehaja v materino mleko in ni znano, kako lahko vpliva na dojenega otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med zdravljenjem z zdravilom DARZALEX boste morda utrujeni, kar lahko vpliva na vašo sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

Zdravilo DARZALEX vsebuje sorbitol

Sorbitol je vir fruktoze. Če imate dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, ne smete dobiti tega zdravila. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne morejo razgraditi fruktoze, kar lahko povzroči resne neželene učinke.

Preden boste dobili zdravilo, morate zdravniku povedati, da imate dedno intoleranco za fruktozo.

3. Kako prejemate zdravilo DARZALEX

Koliko zdravila boste prejeli

Zdravnik bo določil, kolikšen odmerek in po kakšnem razporedu boste prejeli zdravilo DARZALEX. Odmerek zdravila DARZALEX je odvisen od vaše telesne mase.

Običajni začetni odmerek zdravila DARZALEX je 16 mg na kilogram telesne mase. Zdravilo DARZALEX lahko prejemate kot samostojno zdravilo ali skupaj z drugimi zdravili, ki jih uporabljamo za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma.

Če boste zdravilo DARZALEX prejeli samostojno, ga boste prejeli kot sledi:

- zdravilo boste prvih 8 tednov prejeli enkrat na teden,
- naslednjih 16 tednov ga boste prejeli enkrat na 2 tedna,
- nato ga boste prejeli enkrat na 4 tedne do poslabšanja vaše bolezni.

Kadar boste zdravilo DARZALEX prejeli skupaj z drugimi zdravili, bo zdravnik morda spremenil časovne presledke med odmerki in število krogov zdravljenja, ki jih morate prejeti.

V prvem tednu zdravljenja vam bo zdravnik morda dal zdravilo DARZALEX v dveh deljenih odmerkih v dveh zaporednih dneh.

Kako boste prejeli zdravilo

Zdravilo DARZALEX vam bosta dajala zdravnik ali medicinska sestra. Zdravilo boste prejeli z "intravensko infuzijo", kar pomeni, da vam bo več ur počasi teklo v veno.

Zdravila, ki jih boste prejeli v času zdravljenja z zdravilom DARZALEX

Morda boste dobili zdravila za zmanjševanje možnosti, da bi se pri vas pojavil pasovec (herpes zoster).

Pred vsako infuzijo zdravila DARZALEX boste prejeli zdravila, ki zmanjšajo možnost pojava infuzijskih reakcij. Ta zdravila lahko vključujejo:

- zdravila za zdravljenje alergijskih reakcij (antihistaminike),
- zdravila proti vnetju (kortikosteroide),
- zdravila za zniževanje zvišane telesne temperature (kot je paracetamol).

Po vsaki infuziji zdravila DARZALEX boste prejeli zdravila (kot so kortikosteroidi) za zmanjševanje možnosti za infuzijske reakcije.

Ljudje, ki imajo težave z dihanjem

Če imate težave z dihanjem, na primer astmo ali kronično obstruktivno pljučno bolezen (KOPB), boste prejeli zdravila za inhaliranje, ki vam bodo olajšala težave z dihanjem:

- zdravila, ki pomagajo ohranjati odprte dihalne poti v pljučih (bronhodilatatorji)
- zdravila, ki zmanjšujejo otekanje in vnetje v pljučih (kortikosteroidi).

Če prejmete več zdravila DARZALEX, kot bi smeli

To zdravilo vam bosta dala zdravnik ali medicinska sestra. Če bi se zgodilo, da bi prejeli preveč zdravila (da bi prišlo do prevelikega odmerjanja), kar je sicer malo verjetno, vas bo zdravnik pregledal glede pojava neželenih učinkov.

Če pozabite priti na infuzijo zdravila DARZALEX

Za uspešno zdravljenje je zelo pomembno, da pridete na vsak dogovorjeni obisk. Če pozabite ali ne morete priti na infuzijo zdravila, se čimprej dogovorite za drug datum.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Infuzijske reakcije

Če med infundiranjem ali v 3 dneh po infuziji opazite katerega od naslednjih znakov infuzijske reakcije, takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro. Morda boste potrebovali še druga zdravila ali pa vam bo zdravnik moral upočasniti ali prekiniti infuzijo.

Te reakcije vključujejo naslednje simptome:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- mrazenje
- vnetje žrela ali grla, kašelj
- siljenje na bruhanje (navzea)
- bruhanje
- srbenje ali izcedek iz nosu ali zamašen nos
- občutek zadihanosti ali druge težave z dihanjem

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- neprijeten občutek v prsnem košu
- omotičnost ali občutek slabosti pred omedlevico (hipotenzija)
- srbenje
- piskajoče dihanje

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- huda alergijska reakcija, ki lahko vključuje otekanje obraza, ustnic, ust, jezika ali grla, težko požiranje ali dihanje ali srbeč izpuščaj (koprivnico). Glejte poglavje 2.
- bolečine v očesu
- zamegljen vid

Če opazite katero od zgoraj naštetih infuzijskih reakcij, morate takoj obvestiti zdravnika ali medicinsko sestro.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zvišana telesna temperatura
- huda utrujenost
- driska
- zaprtje
- zmanjšan apetit
- glavobol
- poškodba živcev, ki lahko povzroča mravljinčenje, odrevenelost ali bolečine
- visok krvni tlak
- mišični krči
- otekanje rok, gležnjevi ali stopal
- občutek šibkosti
- bolečine v hrbtu
- mrazenje
- okužba pljuč (pljučnica)
- bronhitis
- okužbe dihalnih poti – kot so okužbe nosu, obnosnih votlin (sinusov) ali grla oziroma žrela
- zmanjšano število rdečih krvničk, ki prenašajo kisik po krvi (anemija ali slabokrvnost)

- zmanjšano število belih krvnih celic, ki sodelujejo pri obrambi telesa pred okužbami (nevtropenija, limfopenija, levkopenija)
- zmanjšano število krvnih ploščic (trombocitov), ki sodelujejo pri strjevanju krvi (trombocitopenija)
- neobičajen občutek v koži (kot sta mravljinčenje ali gomazenje)

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- motnje srčnega ritma (atrijska fibrilacija)
- zastajanje tekočine v pljučih, zaradi česar ste lahko zadihani
- gripa
- huda okužba celega telesa (sepsa)
- okužba sečil
- dehidracija
- omedlevica
- zvišana vrednost sladkorja v krvi
- znižana vrednost kalcija v krvi
- znižana vrednost protiteles, imenovanih 'imunoglobulini' v krvi, ki sodelujejo pri obrambi telesa pred okužbami (hipogamaglobulinemija)
- vnetje trebušne slinavke
- vrsta okužbe s herpesvirusom (okužba s citomegalovirusom)
- COVID-19

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- vnetje jeter (hepatitis)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila DARZALEX

Zdravilo DARZALEX bo shranjeno v bolnišnici oziroma zdravniški ordinaciji.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki viala poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. Zdravstveni delavci bodo ustrezno zavrgli zdravilo, ki ga ne rabijo več. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo DARZALEX

- Učinkovina je daratumumab. En mililiter koncentrata vsebuje 20 mg daratumumaba. Ena viala s 5 ml koncentrata vsebuje 100 mg daratumumaba. Ena viala z 20 ml koncentrata vsebuje 400 mg daratumumaba.

- Druge sestavine zdravila so L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, L-metionin, polisorbitat 20, sorbitol (E420) in voda za injekcije (glejte odstavek "Zdravilo DARZALEX vsebuje sorbitol" v poglavju 2).

Izgled zdravila DARZALEX in vsebina pakiranja

Zdravilo DARZALEX je koncentrat za raztopino za infundiranje in je brezbarvna do rumena tekočina. Zdravilo DARZALEX je pakirano v škatli, v kateri je 1 steklena viala.

Zdravilo DARZALEX je na voljo tudi v pakiranju za uvedbo zdravljenja in vsebuje 11 vial (6 x 5 ml vial + 5 x 20 ml vial).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravilo je samo za enkratno uporabo.

Raztopino za infundiranje pripravite v aseptičnih pogojih po naslednjih navodilih:

- Izračunajte, kolikšen odmerek zdravila (v mg), kolikšen volumen DARZALEX koncentrata za raztopino za infundiranje (v ml) in koliko vial zdravila DARZALEX potrebujete glede na bolnikovo telesno maso.
- Preverite, da je raztopina z zdravilom DARZALEX brezbarvna do rumene barve. Če je barva raztopine spremenjena ali vsebuje neprozorne ali tuje delce, je ne smete uporabiti.
- V aseptičnih pogojih iz infuzijske vrečke/vsebnika odstranite volumen 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, ki ustreza izračunanemu volumnu DARZALEX koncentrata za raztopino za infundiranje.
- Izračunani volumen DARZALEX koncentrata za raztopino za infundiranje razredčite do ustreznega volumna tako, da ga dodate v infuzijsko vrečko/vsebnik z 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Infuzijske vrečke/vsebniki morajo biti iz polivinilklorida (PVC), polipropilena (PP), polietilena (PE) ali mešanice poliolefinov (PP+PE). Razredčevanje izvajajte v ustreznih aseptičnih pogojih. Neporabljen preostanek zdravila v viali zavrzite.
- Raztopino v vrečki/vsebniku premešajte z nežnim obračanjem. Vrečke/vsebnika ne stresajte.
- Pred odmerjanjem preverite izgled parenteralnega zdravila in se prepričajte, da ne vsebuje delcev in je ustrezne barve. V razredčeni raztopini se lahko oblikujejo zelo majhni prosojni do beli proteinski delci, saj je daratumumab protein. Raztopine ne uporabljajte, če vsebuje vidne neprozorne ali tuje delce ali če je spremenjene barve.
- Zdravilo DARZALEX ne vsebuje konzervansov. Zato čas shranjevanja (vključno s časom infundiranja) razredčene raztopine pri sobni temperaturi (od 15 °C do 25 °C) in sobni osvetlitvi ne sme presegati 15 ur. Če razredčene raztopine ne uporabite takoj, jo pred uporabo lahko največ 24 ur hranite v hladilniku (pri temperaturi od 2 °C do 8 °C) zaščiteno pred svetlobo. Raztopine ne zamrzujte.
- Razredčeno raztopino injicirajte z intravensko infuzijo z uporabo infuzijskega kompleta z regulatorjem pretoka in linijskim sterilnim apirogenim polietersulfonskim (PES) filtrom, ki minimalno veže proteine (z velikostjo por 0,22 ali 0,2 mikrometra). Uporabiti je treba komplet za apliciranje iz poliuretana (PU), polibutadiena (PBD), polivinilklorida (PVC), polipropilena (PP) ali polietilena (PE).
- Zdravila DARZALEX ne smete infundirati sočasno z drugimi zdravili po isti intravenski liniji.
- Neporabljeni preostanek infuzijske raztopine morate zavreči. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Navodilo za uporabo

DARZALEX 1800 mg raztopina za injiciranje daratumumab

Pred začetkom prejemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo DARZALEX in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo DARZALEX
3. Kako se uporablja zdravilo DARZALEX
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila DARZALEX
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo DARZALEX in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo DARZALEX

DARZALEX je zdravilo, ki vsebuje učinkovino daratumumab. Sodi v skupino zdravil, imenovanih "monoklonska protitelesa". Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki so namenjene prepoznavanju in vezavi na točno določene tarče v telesu. Daratumumab je zasnovan tako, da se v telesu veže na določene nenormalne krvne celice zato, da jih vaš imunski sistem lahko uniči.

Za kaj uporabljamo zdravilo DARZALEX

Zdravilo DARZALEX se uporablja za zdravljenje odraslih, starih 18 let ali več, ki imajo vrsto raka, ki ga imenujemo "diseminirani plazmocitom". To je rak kostnega mozga.

Zdravilo DARZALEX se uporablja tudi za zdravljenje odraslih, starih 18 let ali več, ki imajo vrsto krvne bolezni, imenovano "amiloidoza AL". Pri amiloidozi AL v nenormalnih krvnih celicah nastaja velika količina nenormalnih beljakovin, ki se kopičijo v raznih organih in ovirajo normalno delovanje teh organov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo DARZALEX

Zdravila DARZALEX ne smete prejeti

- če ste alergični na daratumumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če navedeno velja za vas, ne uporabljajte zdravila DARZALEX. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden prejmete zdravilo DARZALEX.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom prejemanja zdravila DARZALEX se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Infuzijske reakcije

Zdravilo DARZALEX boste prejeli s subkutano (podkožno) injekcijo z majhno iglo, s pomočjo katere vam bodo zdravilo injicirali (vbrizgali) pod kožo. Pred vsako injekcijo in po njej boste prejeli zdravila, ki lahko zmanjšajo možnost infuzijske reakcije (glejte odstavek "Zdravila, ki jih boste prejeli med zdravljenjem z zdravilom DARZALEX" v poglavju 3).

Verjetnost za pojav te reakcije je največja ob prvem injiciranju in največ reakcij se pojavi na dan injiciranja. Če ste infuzijsko reakcijo enkrat že imeli, je verjetnost, da ponovno pride do nje, manjša.

Lahko pa pride tudi do pozne reakcije v 3-4 dneh po prejemu injekcije. Če pri vas pride do močne reakcije po injiciranju zdravila, bo zdravnik morda presodil, da vam ne bo več dajal zdravila DARZALEX.

V nekaterih primerih lahko pride do hude alergijske reakcije, ki lahko vključuje otekanje obraza, ustnic, ust, jezika ali grla, težko požiranje ali dihanje ali srbeč izpuščaj (koprivnico). Glejte poglavje 4.

Če pri vas pojavi katera koli od infuzijskih reakcij ali sorodnih simptomov, naštetih na začetku poglavja 4, takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro. Če pride do infuzijskih reakcij, boste morda potrebovali dodatna zdravila za zdravljenje simptomov ali pa bo treba prekiniti injiciranje zdravila. Ko navedene reakcije minejo ali se izboljšajo, je mogoče ponovno začeti z injiciranjem.

Zmanjšanje števila krvnih celic

Zdravilo DARZALEX lahko zmanjša število belih krvnih celic (levkocitov), ki sodelujejo pri obrambi telesa pred okužbami, in število krvnih ploščic, ki jih imenujemo trombociti in omogočajo strjevanje krvi. Če pride do kakršnih koli simptomov okužbe, kot je zvišana telesna temperatura, ali simptomov zmanjšane števila trombocitov, kot so podplutbe ali krvavitve, obvestite zdravnika.

Transfuzije krvi

Če potrebujete transfuzijo krvi, vam bodo najprej opravili test za določanje krvne skupine. Zdravilo DARZALEX lahko vpliva na rezultate tega testa. Osebi, ki izvaja ta test, morate povedati, da prejimate zdravilo DARZALEX.

Hepatitis B

Zdravniku povejte, če ste kdaj bili ali ste morda zdaj okuženi z virusom hepatitisa B. Zdravilo DARZALEX lahko povzroči ponovno aktivacijo hepatitisa B. Pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in še nekaj časa po zaključku zdravljenja z zdravilom DARZALEX vas bo zdravnik skrbno spremljal glede znakov te okužbe. Če ste čedalje bolj utrujeni, vam porumeni koža ali očne beločnice, morate takoj obvestiti zdravnika.

Otroci in mladostniki

Zdravila DARZALEX ne smete dajati otrokom ali mladostnikom, mlajšim od 18 let, ker ni znano, kako zdravilo pri njih deluje.

Druga zdravila in zdravilo DARZALEX

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje tudi zdravila, ki jih lahko dobite brez zdravniškega recepta, in zdravila rastlinskega izvora.

Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete zdravilo DARZALEX.

Če zanosite med zdravljenjem s tem zdravilom, takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro. Skupaj z zdravnikom bosta ocenila, ali so koristi zdravljenja s tem zdravilom večje od tveganja za vašega otroka.

Kontracepcija

Ženske, ki prejemale zdravilo DARZALEX, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med in še 3 mesece po zdravljenju.

Dojenje

Skupaj z zdravnikom se bosta odločila, ali je korist dojenja za vašega dojenčka večja od tveganja. Zdravilo namreč lahko prehaja v materino mleko in ni znano, kako lahko vpliva na dojenega otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med zdravljenjem z zdravilom DARZALEX boste morda utrujeni, kar lahko vpliva na vašo sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

Zdravilo DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 15 ml, kar v bistvu pomeni, da je "brez natrija".

Zdravilo DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje vsebuje sorbitol

Sorbitol je vir fruktoze. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev ali če so pri vas ugotovili dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, pri kateri ne morete razgraditi fruktoze, se posvetujte z zdravnikom, preden dobite to zdravilo.

3. Kako se uporablja zdravilo DARZALEX

Koliko zdravila boste prejeli

Odmerek zdravila DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje je 1800 mg.

Zdravilo DARZALEX lahko prejmete kot samostojno zdravilo ali skupaj z drugimi zdravili, ki jih uporabljamo za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma, ali skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje amiloidoze AL. Zdravilo DARZALEX boste običajno prejeli kot sledi:

- zdravilo boste prvih 8 tednov prejeli enkrat na teden,
- naslednjih 16 tednov ga boste prejeli enkrat na 2 tedna,
- nato ga boste prejeli enkrat na 4 tedne do poslabšanja vaše bolezni.

Kadar boste zdravilo DARZALEX prejeli skupaj z drugimi zdravili, bo zdravnik morda spremenil časovne presledke med odmerki in število krogov zdravljenja, ki jih morate prejeti.

Kako boste prejeli zdravilo

Zdravilo DARZALEX vam bosta dajala zdravnik ali medicinska sestra z injiciranjem pod kožo (subkutana injekcija), ki bo trajalo približno 3 do 5 minut. Injekcijo boste prejeli v predel trebuha in ne na drugih mestih po telesu. Za injiciranje prav tako niso primerni predeli trebuha, kjer je koža rdeča, podpluta, izrazito občutljiva ali trda oziroma kjer so na koži brazgotine.

Če vas med injiciranjem boli, lahko zdravnik ali medicinska sestra za nekaj časa prekineta injiciranje in vam preostanek odmerka injicirata na drugem delu trebuha.

Zdravila, ki jih boste prejeli v času zdravljenja z zdravilom DARZALEX

Morda boste dobili zdravila za zmanjševanje možnosti, da bi se pri vas pojavil pasovec (herpes zoster).

Pred vsakim injiciranjem zdravila DARZALEX boste prejeli zdravila, ki zmanjšajo možnost pojava infuzijskih reakcij. Ta zdravila lahko vključujejo

- zdravila za zdravljenje alergijskih reakcij (antihistaminike),
- zdravila proti vnetju (kortikosteroide)
- zdravila za zniževanje zvišane telesne temperature (kot je paracetamol).

Po vsakem injiciranju zdravila DARZALEX boste prejeli zdravila (kot so kortikosteroidi) za zmanjševanje možnosti za infuzijske reakcije.

Ljudje, ki imajo težave z dihanjem

Če imate težave z dihanjem, na primer astmo ali kronično obstruktivno pljučno bolezen (KOPB), boste prejeli zdravila za inhaliranje, ki vam bodo olajšala težave z dihanjem:

- zdravila, ki pomagajo ohranjati odprte dihalne poti v pljučih (bronhodilatatorji)
- zdravila, ki zmanjšujejo otekanje in vnetje v pljučih (kortikosteroidi)

Če prejmete več zdravila DARZALEX, kot bi smeli

To zdravilo vam bosta dala zdravnik ali medicinska sestra. Če bi se zgodilo, da bi prejeli preveč zdravila (da bi prišlo do prevelikega odmerjanja), kar je sicer malo verjetno, vas bo zdravnik pregledal glede pojava neželenih učinkov.

Če pozabite priti na injiciranje zdravila DARZALEX

Za uspešno zdravljenje je zelo pomembno, da pridete na vsak dogovorjeni obisk. Če pozabite ali ne morete priti na injiciranje zdravila, se čim prej dogovorite za drug datum.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Infuzijske reakcije

Če v 3-4 dneh po injiciranju zdravila opazite katerega od naslednjih simptomov, takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro. Morda boste potrebovali še druga zdravila ali pa vam bo zdravnik moral prekiniti ali ustaviti injiciranje.

Te reakcije vključujejo naslednje simptome:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- mraženje
- vnetje žrela ali grla, kašelj
- siljenje na bruhanje (navzea)
- bruhanje
- srbenje ali izcedek iz nosu ali zamašen nos
- občutek zadihanosti ali druge težave z dihanjem

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- neprijeten občutek v prsnem košu
- omotičnost ali občutek slabosti pred omedlevico (hipotenzija)
- srbenje
- piskajoče dihanje

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- huda alergijska reakcija, ki lahko vključuje otekanje obraza, ustnic, ust, jezika ali grla, težko požiranje ali dihanje ali srbeč izpuščaj (koprivnico). Glejte poglavje 2.
- bolečine v očesu
- zamegljen vid

Če opazite katero od zgoraj naštetih infuzijskih reakcij, morate takoj obvestiti zdravnika ali medicinsko sestro.

Reakcije na mestu injiciranja

Pri odmerjanju zdravila DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje lahko pride do kožnih reakcij na mestu injiciranja ali okrog njega (lokalne reakcije), kar vključuje reakcije na mestu injiciranja. Te reakcije so pogoste (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov). Simptomi na mestu injiciranja lahko vključujejo rdečino na koži, srbenje, oteklino, bolečine, podplutbo, izpuščaj in krvavitev.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zvišana telesna temperatura
- huda utrujenost

- driska
- zaprtje
- zmanjšan apetit
- težave s spanjem
- glavobol
- poškodba živcev, ki lahko povzročata mravljinčenje, odrevenelost ali bolečine
- izpuščaji
- mišični krči
- bolečine v sklepih
- otekanje rok, gležnjev ali stopal
- občutek šibkosti
- bolečine v hrbtu
- okužba v pljučih (pljučnica)
- bronhitis
- okužbe dihalnih poti – kot so okužbe nosu, obnosnih votlin (sinusov) ali grla oziroma žrela
- zmanjšano število rdečih krvničk, ki prenašajo kisik po krvi (anemija ali slabokrvnost)
- zmanjšano število belih krvnih celic, ki sodelujejo pri obrambi telesa pred okužbami (nevtropenija, limfopenija, levkopenija)
- zmanjšano število krvnih ploščic (trombocitov), ki sodelujejo pri strjevanju krvi (trombocitopenija)

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- motnje srčnega ritma (atrijska fibrilacija)
- zastajanje tekočine v pljučih, zaradi česar ste lahko zadihani
- okužba sečil
- huda okužba celega telesa (sepsa)
- dehidracija
- zvišana vrednost sladkorja v krvi
- znižana vrednost kalcija v krvi
- znižana vrednost protiteles, imenovanih 'imunoglobulini' v krvi, ki sodelujejo pri obrambi telesa pred okužbami (hipogamaglobulinemija)
- omotičnost
- omedlevica
- bolečine v mišicah prsnega koša
- gripa
- mrazenje
- srbenje
- neobičajen občutek v koži (kot sta mravljinčenje ali gomazenje)
- vnetje trebušne slinavke
- visok krvni tlak
- COVID-19

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- vnetje jeter (hepatitis)
- vrsta okužbe s herpesvirusom (okužba s citomegalovirusom)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila DARZALEX

Zdravilo DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje bo shranjeno v bolnišnici oziroma zdravniški ordinaciji.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki viala poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Zdravstveni delavci bodo ustrezno zavrgli zdravilo, ki ga ne rabijo več. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo DARZALEX

- Učinkovina je daratumumab. En mililiter raztopine vsebuje 120 mg daratumumaba. Ena viala s 15 ml raztopine za injiciranje vsebuje 1800 mg daratumumaba.
- Druge sestavine zdravila so rekombinatna humana hialuronidaza (rHuPH20), L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, L-metionin, polisorbitol 20, sorbitol (E420), voda za injicije (glejte odstavek "Zdravilo DARZALEX vsebuje natrij in sorbitol" v poglavju 2).

Izgled zdravila DARZALEX in vsebina pakiranja

Zdravilo DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje je brezbarvna do rumena tekočina. Zdravilo DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje je pakirano v škatli, v kateri je 1 steklena viala za enkratno uporabo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravilo DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje mora bolniku aplicirati zdravstveni delavec.

Da ne bi prišlo do pomote pri odmerjanju zdravila, je pomembno preveriti nalepko na viali in s tem zagotoviti, da bolnik prejme ustrezno formulacijo (intravensko ali subkutano) in odmerek, ki mu je predpisan. Zdravilo DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje se sme dajati izključno s subkutano injekcijo in v predpisanih odmerkih. Subkutana formulacija zdravila DARZALEX ni namenjena za intravensko apliciranje.

Zdravilo DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje je samo za enkratno uporabo in je že pripravljeno za uporabo.

- Zdravilo DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje je kompatibilno z injekcijskimi brizgami iz polipropilena ali polietilena, s kompleti za subkutano infundiranje iz polipropilena, polietilena ali polivinilklorida (PVC) in z iglami za prenos ter injekcijskimi iglami iz nerjavečega jekla.
- Zdravilo DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje mora biti bistra do opalescentna in brezbarvna do rumena raztopina. Raztopine ne uporabljajte, če vsebuje neprozorne ali tuje delce ali če je spremenjene barve.
- Vialo z zdravilom DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje vzemite iz hladnega prostora (s temperaturo 2 °C-8 °C) in jo ogrejte na sobno temperaturo (15 °C-30 °C). Neodprto vialo je mogoče shranjevati pri sobni temperaturi in sobni osvetlitvi največ 24 ur v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Zdravila ne puščajte izpostavljenega neposredni sončni svetlobi. Ne stresajte.
- Injekcijsko brizgo za odmerjanje zdravila pripravite v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.
- Da bi preprečili zamašitev igle, injekcijsko iglo za subkutano injiciranje (hipodermično iglo) ali komplet za subkutano infundiranje namestite na injekcijsko brizgo tik pred injiciranjem.

Shranjevanje pripravljene injekcijske brizge z zdravilom

- Če injekcijske brizge, ki vsebuje zdravilo DARZALEX, ne uporabite takoj, jo lahko hranite v hladilniku največ 24 ur, zatem pa pri temperaturi od 15 °C do 25 °C in sobni osvetlitvi največ 12 ur. Če je raztopina shranjena v hladilniku, jo je treba pred uporabo segreti na sobno temperaturo.

Odmerjanje

- 15 ml zdravila DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje injicirajte v podkožno tkivo na trebuhu približno 7,5 cm levo ali desno od popka, injiciranje pa naj traja približno

3-5 minut. Zdravila DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje ne injicirajte na druge predele telesa, ker o tem ni na voljo nobenih podatkov.

- Pri naslednjih injekcijah menjavajte mesto injiciranja.
- Zdravila DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje se v nobenem primeru ne sme injicirati na mestu, kjer je koža rdeča, podpluta, izrazito občutljiva ali trda oziroma kjer so na koži brazgotine.
- Če bolnika boli, za nekaj časa prekinite ali upočasnite injiciranje. Če s počasnejšim injiciranjem bolečine ni mogoče ublažiti, je mogoče preostanek odmerka aplicirati na drugem mestu injiciranja na drugi strani trebuha.
- V času zdravljenja z zdravilom DARZALEX v obliki raztopine za subkutano injiciranje ne aplicirajte drugih zdravil za subkutano uporabo na isto mesto kot zdravilo DARZALEX.
- Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.