ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka 5 ml zawiera 100 mg daratumumabu (20 mg daratumumabu w 1 ml).
Każda fiolka 20 ml zawiera 400 mg daratumumabu (20 mg daratumumabu w 1 ml).

Daratumumab jest ludzkim monoklonalnym przeciwciałem $IgG1_K$ przeciw antygenowi CD38, produkowanym w linii komórkowej ssaków (jajnika chomika chińskiego) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka 5 ml roztworu do infuzji zawiera 273,3 mg sorbitolu (E420).
Każda fiolka 20 ml roztworu do infuzji zawiera 1093 mg sorbitrolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
Roztwór jest bezbarwny do koloru żółtego, o pH 5,5 i osmolalności od 310 do 370 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy DARZALEX jest wskazany:
- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub z bortezomibem, melfalanem i prednizonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych,
- w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych,
- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię,
- w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy DARZALEX powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika ochrony zdrowia, w warunkach umożliwiających wykonanie resuscytacji.

Przed i po infuzji daratumumabu należy podać produkty lecznicze w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (ang. *infusion related reactions*, IRR). Patrz poniżej „Zalecane towarzyszące produkty lecznicze", „Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją" i punkt 4.4.

Dawkowanie

Schemat dawkowania w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat cyklu 4-tygodniowego) i w monoterapii
Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX wynosi 16 mg/kg masy ciała, podawana w dożylnym wlewie, zgodnie ze schematem dawkowania podanym w tabeli 1:

Tabela 1: Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (Rd) (schemat cyklu 4-tygodniowego) i w monoterapii

Tygodnie	**Schemat**
Tygodnie: 1. do 8.	raz w tygodniu (w sumie 8 dawek)
Tygodnie: 9. do 24.[a]	co 2 tygodnie (w sumie 8 dawek)
Od 25. tygodnia do progresji choroby[b]	co 4 tygodnie

[a] Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 9. tygodniu.

[b] Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 25. tygodniu.

Deksametazon należy podawać w dawce 40 mg/tydzień (lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku >75 lat).

W celu uzyskania informacji na temat dawek i schematów dawkowania produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym DARZALEX, patrz punkt 5.1 i odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

Schemat dawkowania w skojarzeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem (schemat z cyklami 6-tygodniowymi)
Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX wynosi 16 mg/kg mc., podawana w dożylnym wlewie, zgodnie ze schematem dawkowania podanym w tabeli 2.

Tabela 2: Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w skojarzeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem ([VMP]; schemat z cyklami 6 tygodniowymi)

Tygodnie	**Schemat**
Tygodnie 1. do 6.	co tydzień (w sumie 6 dawek)
Tygodnie 7. do 54.[a]	co trzy tygodnie (w sumie 16 dawek)
Od tygodnia 55. do progresji choroby[b]	co cztery tygodnie

[a] Pierwsza dawka w schemacie co 3 tygodnie podawana jest w 7. tygodniu

[b] Pierwsza dawka w schemacie co 4 tygodnie podawana jest w 55. tygodniu

Bortezomib podaje się dwa razy w tygodniu w tygodniach 1., 2., 4. i 5. w pierwszym cyklu 6-tygodniowym, następnie **raz** w tygodniu w tygodniach 1., 2., 4. i 5. przez osiem kolejnych cykli 6-tygodniowych. Informacje dotyczące dawek i schematu dawkowania VMP podczas podawania razem z produktem leczniczym DARZALEX, patrz punkt 5.1.

Schemat dawkowania w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (schemat z cyklami 4-tygodniowymi), w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT)

Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX wynosi 16 mg/kg mc., podawana w dożylnym wlewie, zgodnie ze schematem dawkowania podanym w tabeli 3.

Tabela 3: Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem ([VTd]; schemat z cyklami 4-tygodniowymi)

Faza leczenia	**Tygodnie**	**Schemat**
Indukcja	Tygodnie 1 do 8	co tydzień (w sumie 8 dawek)

	Tygodnie 9 do 16[a]	co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)
Przerwa na chemioterapię wysokodawkową i ASCT		
Konsolidacja	Tygodnie 1 do 8[b]	co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)

[a] Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 9. tygodniu

[b] Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 1. tygodniu po wznowieniu leczenia po ASCT

Deksametazon należy podawać w dawce 40 mg w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. i 23. w cyklach 1. i 2. oraz w dawce 40 mg w dniach 1.-2. i 20 mg w kolejnych dniach dawkowania (dniach 8., 9., 15., 16.) w cyklach 3.-4. Deksametazon w dawce 20 mg powinien być podawany w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16. w cyklach 5. i 6.

W celu uzyskania informacji na temat dawek i schematów dawkowania produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym DARZALEX, patrz punkt 5.1 i odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

Schemat dawkowania w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat z cyklami 3-tygodniowymi)
Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX wynosi 16 mg/kg masy ciała, podawana we wlewie dożylnym, zgodnie ze schematem dawkowania podanym w tabeli 4:

Tabela 4: Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Vd) (schemat z cyklami 3-tygodniowymi)	
Tygodnie	**Schemat**
Tygodnie: 1. do 9.	raz w tygodniu (w sumie 9 dawek)
Tygodnie: 10. do 24.[a]	co 3 tygodnie (w sumie 5 dawek)
Od 25. tygodnia do progresji choroby[b]	co 4 tygodnie

[a] Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 3 tygodnie podaje się w 10. tygodniu.

[b] Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 25. tygodniu.

Deksametazon należy podawać w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11 i 12. pierwszych 8 cykli leczenia bortezomibem lub w dawce zmniejszonej do 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku >75 lat, z niedowagą (BMI <18,5), źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami.

W celu uzyskania informacji na temat dawek i schematów dawkowania produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym DARZALEX, patrz punkt 5.1 i odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

Szybkości infuzji
Po rozcieńczeniu, produkt leczniczy DARZALEX należy podać w infuzji dożylnej z szybkością początkową przedstawioną poniżej w tabeli 5. Można rozważyć stopniowe zwiększanie szybkości infuzji tylko przy braku reakcji związanych z infuzją.
Aby ułatwić podanie, pierwsza zalecona dawka 16 mg/kg mc. w tygodniu 1. może zostać rozdzielona na dwa kolejne dni tj. 8 mg/kg mc., odpowiednio, w dniu 1. i dniu 2., patrz poniżej tabela 5.

Tabela 5: Szybkości infuzji produktu leczniczego DARZALEX (16 mg/kg mc.)				
	Objętość rozcieńczenia	**Wstępna szybkość (pierwsza godzina)**	**Szybkość zwiększania[a]**	**Maksymalna szybkość**
Infuzja w tygodniu 1.				
Opcja 1 (infuzja pojedynczej dawki)				
Tydzień 1. dzień 1. (16 mg/kg mc.)	1 000 ml	50 ml/godzinę	50 ml/godzinę, co godzinę	200 ml/godzinę
Opcja 2 (infuzja rozdzielonej dawki)				

Tydzień 1. dzień 1. (8 mg/kg mc.)	500 ml	50 ml/godzinę	50 ml/godzinę, co godzinę	200 ml/godzinę
Tydzień 1. dzień 2. (8 mg/kg mc.)	500 ml	50 ml/godzinę	50 ml/godzinę, co godzinę	200 ml/godzinę
Infuzja w tygodniu 2 (16 mg/kg mc.)[b]	500 ml	50 ml/godzinę	50 ml/godzinę, co godzinę	200 ml/godzinę
Kolejne infuzje (od tygodnia 3., 16 mg/kg mc.)[c]	500 ml	100 ml/godzinę	50 ml/godzinę, co godzinę	200 ml/godzinę

[a] Stopniowe zwiększanie szybkości infuzji można rozważyć tylko przy braku reakcji związanych z infuzją.

[b] Rozcieńczenie w 500 ml dla dawki 16 mg/kg mc. można zastosować tylko przy braku IRR w pierwszym tygodniu. W przeciwnym razie, należy stosować rozcieńczenie w 1 000 ml.

[c] Zmodyfikowane początkowe szybkości (100 ml/godzinę) kolejnych infuzji (tj. od trzeciej infuzji) można stosować tylko przy braku IRR podczas poprzednich infuzji. W przeciwnym razie, należy kontynuować postępowanie wskazane w tabeli dla szybkości infuzji w tygodniu 2.

Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją
Przed infuzją produktu leczniczego DARZALEX należy podać produkty lecznicze mające zmniejszyć ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją (IRR).

W razie wystąpienia IRR o jakimkolwiek stopniu/nasileniu, należy natychmiast przerwać infuzję produktu leczniczego DARZALEX i podjąć leczenie objawów.

W postępowaniu w przypadku wystąpienia IRR może być niezbędne zmniejszenie szybkości infuzji lub przerwanie leczenia produktem leczniczym DARZALEX, jak opisano to poniżej (patrz punkt 4.4).

- Stopień 1-2 (łagodny do umiarkowanego): Gdy objawy ustąpią, można wznowić infuzję z szybkością nie większą niż połowa szybkości podawania, przy której wystąpiła IRR. Jeśli u pacjenta nie wystąpią żadne dalsze objawy IRR, można stopniowo zwiększać szybkość infuzji, wg odpowiednich stopni i przedziałów czasowych, uzasadnionych klinicznie, do maksymalnej szybkości 200 ml/godz. (tabela 5).
- Stopień 3 (ciężki): Gdy objawy ustąpią, można rozważyć wznowienie infuzji z szybkością nie większą niż połowa szybkości podawania, przy której wystąpiła IRR. Jeśli u pacjenta nie wystąpią żadne dalsze objawy, można stopniowo zwiększać szybkość, wg odpowiednich stopni i przedziałów czasowych (tabela 5). Powyższą procedurę należy powtórzyć w razie powrotu objawów stopnia 3. W razie wystąpienia po raz trzeci objawów związanych z infuzją o nasileniu ≥ 3 stopnia, należy trwale odstawić produkt leczniczy DARZALEX.
- Stopień 4 (zagrażający życiu): Należy trwale odstawić produkt leczniczy DARZALEX.

Pominięcie dawki
W razie pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego DARZALEX, należy podać ją tak szybko jak to możliwe, a schemat dawkowania należy odpowiednio dostosować, utrzymując odstępy pomiędzy dawkami.

Modyfikacje dawki
Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego DARZALEX. W razie toksyczności hematologicznej (patrz punkt 4.4) może być konieczne opóźnienie podania dawki, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy. W celu uzyskania informacji na temat produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym DARZALEX, patrz odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

Zalecane towarzyszące produkty lecznicze

Produkty lecznicze podawane przed infuzją
W celu zmniejszenia ryzyka IRR należy wszystkim pacjentom, na 1-3 godzin przed każdą infuzją produktu leczniczego DARZALEX, podać:

- kortykosteroid (długodziałający lub o średnim czasie działania).
  - Monoterapia:
    metyloprednizolon 100 mg lub równoważną dawkę innego kortykosteroidu, podawaną dożylnie. Po drugiej infuzji można zmniejszyć dawkę kortykosteroidu (60 mg metyloprednizolonu, podawanego doustnie lub dożylnie).
  - Terapia skojarzona:
    deksametazon 20 mg (lub odpowiednik), podawany przed każdą infuzją produktu leczniczego DARZALEX. Gdy w schemacie podstawowym znajduje się deksametazon, jego dawka terapeutyczna będzie zastępować premedykację w dniach infuzji produktu leczniczego DARZALEX (patrz punkt 5.1).
    Deksametazon podaje się dożylnie przed pierwszą infuzją produktu leczniczego DARZALEX, a przed kolejnymi infuzjami można rozważyć podanie doustne. Nie należy podawać dodatkowych kortykosteroidów wchodzących w skład schematu podstawowego (np. prednizonu), w dniach infuzji produktu leczniczego DARZALEX, gdy pacjent otrzymał deksametazon w premedykacji.
- leki przeciwgorączkowe (doustny paracetamol 650 do 1 000 mg).
- leki przeciwhistaminowe (doustnie lub dożylnie difenhydramina 25 do 50 mg lub lek równoważny).

Produkty lecznicze podawane po infuzji
W celu zmniejszenia ryzyka późnych IRR należy podać produkty lecznicze podawane po infuzji w następujący sposób:
- Monoterapia:
  przez dwa dni, po każdej infuzji (zaczynając od dnia po infuzji) należy podawać doustny kortykosteroid (20 mg metyloprednizolonu lub równoważną dawkę kortykosteroidu o średnim czasie działania lub długodziałającego, zgodnie z lokalnymi standardami).
- Terapia skojarzona:
  należy rozważyć podanie małej dawki doustnej metyloprednizolonu (≤20 mg) lub odpowiednika dzień po infuzji produktu leczniczego DARZALEX. Jednakże, jeśli dzień po infuzji produktu leczniczego DARZALEX podawany jest kortykosteroid wchodzący w skład schematu podstawowego (np. deksametazon, prednizon), podawanie dodatkowych produktów leczniczych po infuzji może nie być konieczne (patrz punkt 5.1).

Ponadto, u pacjentów z przewlekłą chorobą obturacyjną płuc w wywiadzie, należy rozważyć zastosowanie po infuzji krótko- i długodziałających produktów leczniczychrozszerzających oskrzela oraz wziewnych kortykosteroidów. Według uznania lekarza, po pierwszych czterech infuzjach, jeśli pacjent nie doświadcza istotnych IRR, można rozważyć odstawienie wziewnych produktów leczniczych.

Zapobieganie reaktywacji wirusa półpaśca
Należy rozważyć profilaktykę przeciwwirusową zapobiegającą reaktywacji wirusa półpaśca.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
Nie przeprowadzano badań daratumumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.
Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetyki (PK), nie wymaga się dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie przeprowadzano badań daratumumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetyki, nie wymaga się dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie ma potrzeby dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego DARZALEX u dzieci w wieku poniżej 18 lat.
Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

DARZALEX jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Jest podawany w dożylnej infuzji po rozcieńczeniu w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań. Instrukcje jak rozcieńczyć produkt leczniczy przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Możliwość identyfikacji produktu

W celu poprawy możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować w dokumentacji nazwę oraz numer serii podanego produktu leczniczego.

Reakcje związane z infuzją

DARZALEX może powodować ciężkie IRR, w tym reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.8). Reakcje te mogą zagrażać życiu; odnotowano przypadki śmiertelne.

Należy obserwować wszystkich pacjentów w trakcie infuzji pod kątem występowania IRR. U pacjentów, u których wystąpią IRR jakiegokolwiek stopnia, należy po infuzji kontynuować obserwację, aż do ustąpienia objawów.

W badaniach klinicznych, u około połowy pacjentów leczonych produktem leczniczym DARZALEX zgłaszano IRR.

Większość IRR wystąpiło podczas pierwszej infuzji i były one stopnia 1.-2. (patrz punkt 4.8). Cztery procent wszystkich pacjentów miało IRR podczas więcej niż jednej infuzji. Występowały ciężkie reakcje, obejmujące skurcz oskrzeli, niedotlenienie, duszność, nadciśnienie tętnicze, obrzęk krtani, obrzęk płuc i działania niepożądane dotyczące oczu (w tym wysięk naczyniówkowy, ostra krótkowzroczność i ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania). Objawy głównie obejmowały zatkanie nosa, kaszel, podrażnienie gardła, dreszcze, wymioty i nudności. Rzadziej występowały: świszczący oddech, alergiczny nieżyt nosa, gorączka, dyskomfort w klatce piersiowej, świąd, niedociśnienie tętnicze i niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.8).

Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia IRR, należy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym DARZALEX, premedykować pacjentów z zastosowaniem leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i kortykosteroidów. Należy przerwać infuzję produktu leczniczego DARZALEX w razie wystąpienia IRR o jakimkolwiek nasileniu i w razie potrzeby należy wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne/leczenie wspomagające w celu zminimalizowania IRR.

U pacjentów z IRR stopnia 1., 2. lub 3. szybkość infuzji należy zmniejszyć przy jej wznowieniu. W razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub zagrażającej życiu reakcji związanej z infuzją (stopnia 4.), należy natychmiast rozpocząć odpowiedną akcję resuscytacyjną. Należy natychmiast i trwale przerwać leczenie produktem leczniczym DARZALEX (patrz punkty 4.2 i 4.3).

By zmniejszyć ryzyko późnych IRR, należy po infuzjach produktu leczniczego DARZALEX podawać wszystkim pacjentom doustne kortykosteroidy. Ponadto, u pacjentów z przewlekłą chorobą obturacyjną płuc w wywiadzie, aby zapobiec ewentualnym powikłaniom oddechowym, należy rozważyć zastosowanie po infuzji np. wziewnych kortykosteroidów, krótko- i długodziałających leków rozszerzających oskrzela. W razie wystąpienia objawów ze strony oczu należy przerwać infuzję produktu DARZALEX i niezwłocznie przeprowadzić konsultację okulistyczną przed wznowieniem podawania produktu DARZALEX (patrz punkt 4.2).

Neutropenia/trombocytopenia

DARZALEX może nasilić neutropenię i trombocytopenię indukowaną schematem podstawowym terapii (patrz punkt 4.8).
Należy okresowo w trakcie terapii badać całkowitą liczbę krwinek, zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych stosowanych w schemacie podstawowym. Należy obserwować pacjentów z neutropenią, czy nie występują objawy zakażenia. Może być konieczne opóźnienie podania produktu leczniczego DARZALEX, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy. Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego DARZALEX. Można rozważyć leczenie wspomagające z zastosowaniem przetoczeń krwi lub podaniem czynników wzrostu.

Wpływ na wyniki pośredniego testu antyglobulinowego (test pośredni Coombs'a)

Daratumumab wiąże się z CD38, występującym w małych ilościach na erytrocytach (ang. *red blood cells*, RBCs), co może skutkować dodatnim wynikiem pośredniego testu Coombs'a. Ten dodatni wynik może utrzymywać się nawet przez 6 miesięcy od ostatniej infuzji daratumumabu.
Należy wspomnieć, że daratumumab, związany z RBCs, może maskować wykrywanie przeciwciał na słabsze antygeny w surowicy pacjenta. Oznaczanie grupy krwi pacjenta – AB0 i Rh nie jest zaburzone.

Przed rozpoczęciem leczenia daratumumabem należy przeprowadzić typowanie i skrining pacjentów. Można rozważyć badanie fenotypu przed rozpoczęciem leczenia, zgodnie z lokalną praktyką. Daratumumab nie wpływa na wyniki badań genotypu erytrocytów, więc można je wykonać w dowolnym czasie.

W razie planowanego przetoczenia krwi, należy poinformować ośrodek krwiodawstwa o zaburzonych wynikach testów antyglobulinowych (patrz punkt 4.5). W razie konieczności natychmiastowego przetoczenia krwi można podać bez próby krzyżowej erytrocyty AB0/RhD - zgodnie z lokalną praktyką.

Wpływ na ocenę całkowitej odpowiedzi

Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG kappa, które jest wykrywalne za pomocą zarówno elektroforezy białek surowicy (SPE) oraz immunofiksacji (IFE), stosowanych w monitorowaniu klinicznym endogennego białka M (patrz punkt 4.5). Ta interakcja może wpływać na ocenę odpowiedzi całkowitej i progresji choroby u niektórych pacjentów z białkiem szpiczakowym IgG kappa.

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)

U pacjentów leczonych produktem DARZALEX stwierdzano reaktywację wirusa zapalenia wątroby typu B, w niektórych przypadkach zakończoną zgonem. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem DARZALEX, należy wykonać badanie przesiewowe na obecność HBV.

U pacjentów z pozytywnymi wynikami badań serologicznych na obecność HBV należy monitorować kliniczne i laboratoryjne objawy reaktywacji HBV, w trakcie i przez co najmniej sześć miesięcy po zakończeniu leczenia produktem DARZALEX. Należy postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi a w razie potrzeby klinicznej rozważyć konsultację ze specjalistą z dziedziny chorób wątroby.
U pacjentów, u których wystąpiła reaktywacja HBV podczas stosowania produktu leczniczego DARZALEX, należy wstrzymać leczenie produktem DARZALEX i wdrożyć odpowiednie leczenie. Wznowienie leczenia produktem DARZALEX u pacjentów, u których reaktywacja HBV jest odpowiednio kontrolowana, należy omówić z lekarzami posiadającymi doświadczenie w leczeniu WZW B.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera sorbitol (E420). Pacjentom z wrodzoną nietolerancją fruktozy (ang. *hereditary fructose intolerance*, HFI) nie należy podawać tego produktu leczniczego, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.

Przed podaniem tego produktu leczniczego należy zebrać szczegółowy wywiad dotyczący objawów HFI u każdego pacjenta.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Jest mało prawdopodobne by dla daratumumabu, będącego przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, wydalanie nerkowe i metabolizm przy udziale enzymów wątrobowych były głównymi drogami eliminacji. W związku z tym nie oczekuje się, by zmiany aktywności enzymów metabolizujących leki mogły wpływać na eliminację daratumumabu. Ponieważ daratumumab ma duże powinowactwo do unikalnego epitopu na CD38, nie należy spodziewać się także, by wpływał on na aktywność enzymów metabolizujących leki.

Badania farmakokinetyki klinicznej daratumumabu w skojarzeniu z lenalidomidem, pomalidomidem, talidomidem, bortezomibem i deksametazonem wykazały brak istotnych klinicznie interakcji pomiędzy daratumumabem i tymi małocząsteczkowymi produktami leczniczymi.

Wpływ na wyniki pośredniego testu antyglobulinowego (pośredni test Coombs'a)

Daratumumab wiąże się z CD38 na erytrocytach i wpływa na wyniki testów zgodności, w tym testów przesiewowych i krzyżowych przeciwciał (patrz punkt 4.4). Metody zmniejszające wpływ daratumumabu obejmują: użycie ditiotreitolu (DTT) w badanej próbce, celem rozbicia wiązania daratumumabu lub inne lokalnie uznane metody. Ponieważ układ grupowy Kell jest także wrażliwy na DTT, jednostki krwi Kell-ujemne można przetaczać tylko po wykluczeniu lub zidentyfikowaniu alloprzeciwciał z zastosowaniem RBCs potraktowanych DTT. Alternatywnie, można także rozważyć badanie fenotypu lub genotypu (patrz punkt 4.4).

Wpływ na wyniki elektroforezy białek surowicy oraz immunofiksacji

Daratumumab może być wykrywany za pomocą elektroforezy białek surowicy (ang. *serum protein electrophoresis*, SPE) oraz immunofiksacji (ang. *immunofixation electrophoresis*, IFE), stosowanych w monitorowaniu chorobowych immunoglobulin monoklonalnych (białka M). Może to skutkować fałszywie dodatnimi wynikami badań SPE i IFE u pacjentów z białkiem szpiczakowym IgG kappa, wpływającym na wstępną ocenę całkowitej odpowiedzi, wg kryteriów IMWG (ang. *International Myeloma Working Group*). U pacjentów z utrzymującą się bardzo dobrą częściową odpowiedzią, gdy podejrzewa się zakłócający wpływ daratumumabu, należy rozważyć zastosowanie zwalidowanej, swoistej dla daratumumabu metody oznaczania IFE, w celu odróżnienia daratumumabu od innych pozostałych endogennych białek M w surowicy pacjenta, aby umożliwić ocenę całkowitej odpowiedzi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez 3 miesiące od zakończenia stosowania daratumumabu.

Ciąża

Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania daratumumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach są niewystarczające w odniesieniu do toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania produktu DARZALEX w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy daratumumab przenika do mleka ludzkiego.
Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy też przerwać/wstrzymać podawanie produktu leczniczego DARZALEX, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak dostępnych danych, by określić możliwy wpływ daratumumabu na płodność mężczyzn lub kobiet (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

DARZALEX nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże u pacjentów przyjmujących daratumumab zgłaszano uczucie zmęczenia i należy wziąć to pod uwagę w razie prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi każdego stopnia (u ≥ 20% pacjentów) były: IRR, zmęczenie, nudności, biegunka, zaparcia, gorączka, duszność, kaszel, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, obrzęki obwodowe, astenia, neuropatia obwodowa, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból mięśniowo-szkieletowy i COVID-19. Ciężkimi działaniami niepożądanymi były: posocznica, zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, obrzęk płuc, grypa, gorączka, odwodnienie, biegunka i migotanie przedsionków.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 6 przedstawia działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX. Dane odzwierciedlają ekspozycję na produkt leczniczy DARZALEX (16 mg/kg mc.) u 2 066 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w tym u 1 910 pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy DARZALEX w skojarzeniu ze schematami podstawowymi i 156 pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy DARZALEX w monoterapii. Uwzględniono także działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

W badaniu MMY3006 liczba komórek CD34+ była mniejsza w ramieniu D-VTd w porównaniu z ramieniem VTd (mediana: D-VTd: 6,3 x 10^6/kg; VTd 8,9 x 10^6/kg) i wśród osób, które zakończyły etap mobilizacji, więcej pacjentów w grupie D-VTd otrzymywało pleriksafor w porównaniu do pacjentów w ramieniu VTd (D-VTd: 21,7%; VTd: 7,9%). Wskaźniki wszczepienia i rekonstytucji

układu krwiotwórczego były podobne wśród osób z przeszczepieniem w ramionach D-VTd i VTd (D-VTd: 99,8%; VTd: 99,6%; oceniane za pomocą powrotu do norm liczby granulocytów obojętnochłonnych >0,5 x 10^9/l, leukocytów >1,0 x 10^9/l i płytek krwi >50 x 10^9/l bez transfuzji).

Kategorie częstości występowania działań niepożądanych definiowano następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000) i bardzo rzadko (<1/10 000). Działania niepożądane w każdej kategorii częstości uporządkowano zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 6: Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, leczonych produktem leczniczym DARZALEX 16 mg/kg mc.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość (%)	
			Wszystkie stopnie	Stopień 3-4
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie górnych dróg oddechowych[a]	bardzo często	46	4
	COVID-19[a,d]		23	6
	zapalenie płuc[a]		19	11
	zapalenie oskrzeli[a]		17	2
	zakażenie dróg moczowych	często	8	1
	posocznica[a]		4	4
	zakażenie cytomegalowirusem[a]		1	<1*
	reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B[b]	niezbyt często	-	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia[a]	bardzo często	44	39
	trombocytopenia[a]		31	19
	niedokrwistość[a]		27	12
	limfopenia[a]		14	11
	leukopenia[a]		12	6
Zaburzenia układu immunologicznego	hipogammaglobulinemia[a]	często	3	<1*
	reakcja anafilaktyczna[b]	rzadko	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszony apetyt	bardzo często	12	1
	hipokaliemia[a]		10	3
	hiperglikemia	często	7	3
	hipokalcemia		6	1
	odwodnienie		3	1*
Zaburzenia psychiatryczne	bezsenność	bardzo często	16	1*
Zaburzenia układu nerwowego	obwodowaneuropatia[a]	bardzo często	35	4
	ból głowy		12	< 1*
	parestezje		11	< 1
	zawroty głowy		10	< 1*
	omdlenie	często	2	2*
Zaburzenia serca	migotanie przedsionków	często	4	1
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze[a]	bardzo często	10	5
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel[a]	bardzo często	25	< 1*
	duszność[a]		21	3
	obrzęk płuc[a]	często	1	<1
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcia	bardzo często	33	1
	biegunka		32	4
	nudności		26	2*
	wymioty		16	1*
	ból brzucha[a]		14	1
	zapalenie trzustki[a]	często	1	1

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	bardzo często	13	1*
	świąd	często	7	< 1*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból mięśniowo-szkieletowy[a,e]	bardzo często	37	4
	ból stawów		14	1
	skurcze mięśni		14	< 1*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęki obwodowe[a]	bardzo często	27	1
	zmęczenie		26	4
	gorączka		23	2
	astenia		21	2
	dreszcze	często	9	< 1*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	reakcje związane z infuzją[c]	bardzo często	40	4

* Brak stopnia 4.

[a] Wskazuje zbiorczy termin.

[b] Działanie niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

[c] Reakcje związane z infuzją obejmują określone przez badaczy terminy związane z infuzją, patrz poniżej.

[d] Częstość występowania opiera się na podzbiorze pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku w dniu 01 lutego 2020 r. lub po tej dacie (początek pandemii COVID-19) z badań MMY3003, MMY3006, MMY3008 i MMY3013 oraz wszystkich pacjentów leczonych daratumumabem z badań MMY3014, MMY3019 i SMM3001 (N=1177).

[e] Ból mięśniowo-szkieletowy obejmuje ból pleców, ból w okolicy lędźwiowej, ból w okolicy pachwiny, ból mięśniowo-szkieletowy klatki piersiowej, ból mięśniowo-szkieletowy, sztywność mięśniowo-szkieletową, bóle mięśni, ból szyi, ból klatki piersiowej niezwiązany z sercem oraz ból kończyn.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z infuzją (IRR)
W badaniach klinicznych (monoterapia i terapie skojarzone; N=2 066) częstość występowania IRR każdego stopnia wynosiła 37% podczas pierwszej (16 mg/kg mc., tydzień 1.) infuzji produktu leczniczego DARZALEX, 2% podczas infuzji w tygodniu 2. i zbiorczo 6% podczas następnych infuzji. Mniej niż 1% pacjentów miało IRR stopnia 3./4. w tygodniu 2. i podczas następnych.

Mediana czasu do wystąpienia reakcji wyniosła 1,5 godziny (zakres: 0 do 72,8 godzin). Częstość modyfikacji infuzji z powodu reakcji wyniosła 36%. Mediany czasów trwania infuzji 16 mg/kg mc. dla infuzji w tygodniu 1., tygodniu 2. i kolejnych infuzji wynosiły, odpowiednio około 7; 4 i 3 godziny.
Ciężkie IRR obejmowały skurcz oskrzeli, duszność, obrzęk krtani, obrzęk płuc, działania niepożądane dotyczące oczu (w tym wysięk naczyniówkowy, ostrą krótkowzroczność i ostrą jaskrę z zamkniętym kątem przesączania), niedotlenienie i nadciśnienie tętnicze. Inne niepożądane IRR obejmowały: zatkanie nosa, kaszel, dreszcze, podrażnienie gardła, niewyraźne widzenie, wymioty i nudności (patrz punkt 4.4).

Gdy podawanie produktu leczniczego DARZALEX zostało przerwane na czas ASCT (badanie MMY3006) przez medianę 3,75 (zakres: 2,4; 6,9) miesięcy, po ponownym rozpoczęciu podawania produktu DARZALEX częstość IRR wynosiła 11% przy pierwszej infuzji po ASCT. Szybkość infuzji/objętość rozcieńczenia, zastosowana po ponownym rozpoczęciu leczenia była taka, jak podczas ostatniej infuzji produktu DARZALEX przed przerwaniem leczenia z powodu ASCT. IRR występujące przy ponownym rozpoczęciu leczenia produktem DARZALEX po ASCT były zgodne pod względem objawów i nasilenia (stopień 3/4: <1%) ze zgłoszonymi we wcześniejszych badaniach w tygodniu 2. lub kolejnych infuzjach.

W badaniu MMY1001, pacjenci otrzymujący daratumumab w terapii skojarzonej (n=97) otrzymywali pierwszą dawkę 16 mg/kg mc. daratumumabu w tygodniu 1., rozdzieloną na dwa dni tj. 8 mg/kg mc., odpowiednio, w dniu 1. i w dniu 2. Częstość występowania IRR jakiegokolwiek stopnia wyniosła 42%, a 36% pacjentów doświadczyło IRR w dniu 1. tygodnia 1., 4% w dniu 2. tygodnia 1., i 8% podczas kolejnych infuzji. Mediana czasu do wystąpienia reakcji wyniosła 1,8 godziny (zakres: 0,1 do 5,4 godziny). Częstość przerwania infuzji z powodu reakcji wyniosła 30%. Mediana czasu infuzji

wyniosła 4,2 godziny w tygodniu 1. dniu 1., 4,2 godziny w tygodniu 1. dniu 2. i 3,4 godziny dla kolejnych infuzji.

Zakażenia
U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX w terapii skojarzonej, zakażenia stopnia 3. lub 4. stwierdzano z następującymi częstościami:
W badaniach u pacjentów z nawrotami/lekoopornością: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd: 28%
W badaniach u pacjentów z nowym rozpoznaniem: D-VMP:23%, VMP:15%, DRd: 32%, Rd: 23%; D VTd: 22%, VTd: 20%.
Zapalenie płuc było najczęściej zgłaszanym w badaniach, ciężkim zakażeniem (stopień 3. lub 4.).
W badaniach z aktywną kontrolą, przerwania leczenia z powodu zakażeń nastąpiły u 1-4%pacjentów.
Głównymi przyczynami zgonów z powodu infekcji były zapalenie płuc i posocznica.
U pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną z produktem DARZALEX zgłaszano następujące zakażenia ze skutkiem śmiertelnym (stopień 5):
W badaniach pacjentów z nawrotami/lekoopornością: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%
W badaniach pacjentów z nowym rozpoznaniem: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%.
Klucz: D = daratumumab; Vd = bortezomib-deksametazon; Rd = lenalidomid-deksametazon; Pd = pomalidomid-deksametazon; VMP = bortezomib-melfalan-prednizon; VTd = bortezomib-talidomid-deksametazon.

Hemoliza
Istnieje teoretyczne ryzyko hemolizy. W badaniach klinicznych i obserwacjach po wprowadzeniu produktu do obrotu będzie prowadzone ciągłe monitorowanie tego zagrożenia.

Inne szczególne grupy pacjentów

W badaniu fazy III MMY3007, które porównywało terapię D-VMP z terapią VMP, u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, analiza bezpieczeństwa podgrupy pacjentów ze statusem wydolności ECOG, wynoszącym 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), była zbieżna z populacją ogólną (patrz punkt 5.1).

Osoby w podeszłym wieku
Spośród 2 459 pacjentów, którzy otrzymywali DARZALEX w zalecanej dawce, 38% było w wieku od 65 do 75 lat, a 15% miało 75 lat lub więcej. Nie zaobserwowano ogólnych różnic w skuteczności w zależności od wieku. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych była większa u starszych pacjentów niż u młodszych. Wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim nawracającym i opornym na leczenie (n=1 213) najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi, które występowały częściej u osób starszych (≥65 lat), było zapalenie płuc i posocznica. Wśród nowo rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikowali się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (n=710), najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym, które występowało częściej u osób starszych (≥75 lat), było zapalenie płuc.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Nie było przypadku przedawkowania w badaniach klinicznych. W badaniu klinicznym podawano dożylnie dawki do 24 mg/kg.

Leczenie

Nie ma specjalnego antidotum do stosowania przy przedawkowaniu daratumumabu. W razie przedawkowania, należy obserwować pacjenta pod kątem jakichkolwiek objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych i wdrożyć niezwłocznie odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, kod ATC: L01FC01.

Mechanizm działania

Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, które łączy się z białkiem CD38, prezentowanym w dużej ilości na powierzchni komórek nowotworowych szpiczaka mnogiego, a także na innych rodzajach komórek i tkanek w różnych poziomach. Białko CD38 ma wiele funkcji, takich jak: receptor pośredniczący w adhezji komórek, przenoszenie sygnałów i aktywność enzymatyczna.

Daratumumab wykazał w warunkach *in vivo* silne hamowanie wzrostu komórek nowotworowych z ekspresją CD38. Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono, że daratumumab może wykorzystywać wiele funkcji efektorowych, powodując śmierć komórek nowotworowych za pośrednictwem układu immunologicznego. Te badania wskazują, że daratumumab może indukować lizę komórek nowotworowych za pomocą cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza, cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał w nowotworach z ekspresją CD38. Liza indukowana daratumumabem zmniejszała liczbę komórek supresorowych pochodzenia szpikowego (CD38+MDSCs), regulatorowych komórek T (CD38+T_{regs}) i komórek B (CD38+B_{regs}). Komórki T (CD3+, CD4+ i CD8+) także mają ekspresję CD38 zależną od etapu rozwoju i poziomu aktywacji. Podczas terapii daratumumabem stwierdzano istotne zwiększenie bezwzględnej liczby i odsetka limfocytów T CD4+ i CD8+ T w pełnej krwi obwodowej oraz szpiku kostnym. Ponadto, sekwencjonowanie DNA receptora komórek T potwierdziło, że podczas terapii daratumumabem zwiększała się klonalność komórek T, co wskazuje na właściwości immunomodulacyjne, które mogą wpływać na odpowiedź kliniczną.

Daratumumab indukował apoptozę w warunkach *in vitro* po wiązaniu krzyżowym z udziałem receptora Fc. Ponadto, daratumumab modulował aktywność enzymatyczną CD38, hamując aktywność cyklazy i stymulując aktywność hydrolazy. Znaczenie tych działań *in vitro* nie jest do końca poznane w warunkach klinicznych ani nie wiadomo jakie są ich implikacje na rozwój komórek nowotworowych.

Działanie farmakodynamiczne

Liczba komórek NK (ang. Natural killer) i komórek T
Komórki NK mają wysoką ekspresję CD38 i są wrażliwe na lizę wywoływaną przez daratumumab. Podczas terapii daratumumabem stwierdzano zmniejszenie całkowitej liczby i odsetka komórek NK (CD16+CD56+) i aktywowanych komórek NK (CD16+$CD56^{dim}$) w pełnej krwi obwodowej oraz szpiku kostnym. Jednakże, wyjściowa liczba komórek NK nie korelowała z odpowiedzią kliniczną.

Immunogenność

U pacjentów leczonych daratumumabem podawanym dożylnie w badaniach klinicznych, mniej niż 1% pacjentów wytworzyło w trakcie leczenia przeciwciała przeciwko daratumumabowi.

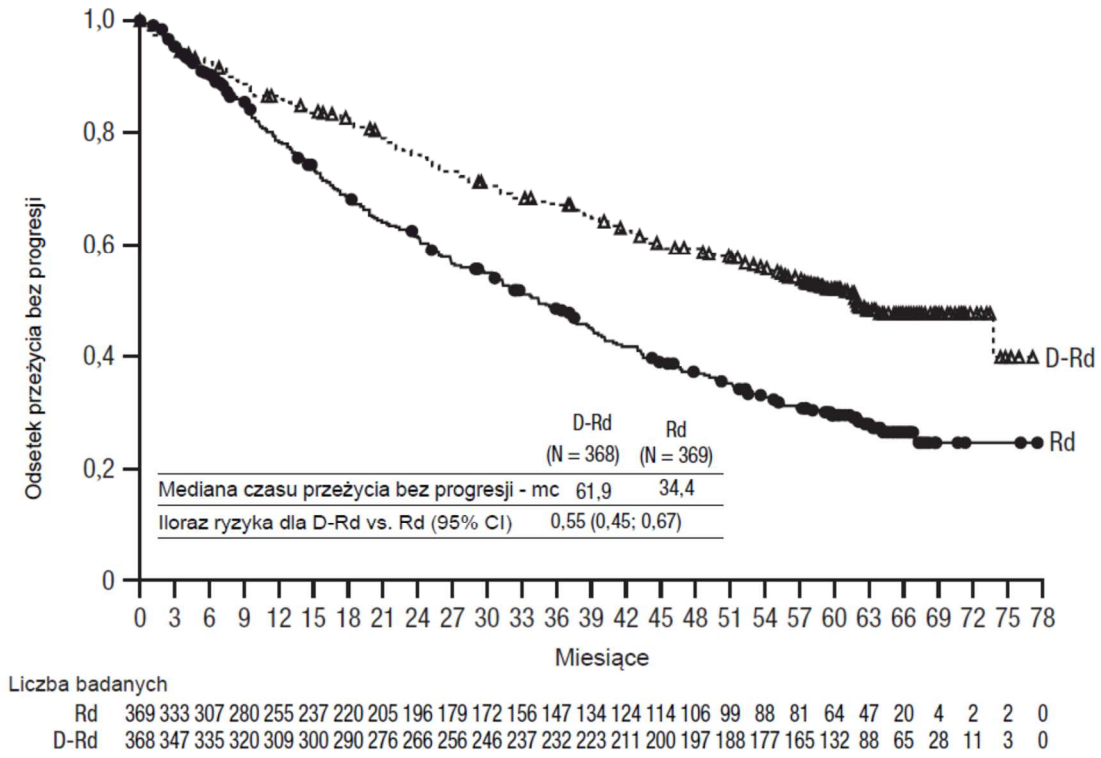
Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nowo rozpoznany szpiczak mnogi
Leczenie skojarzone z lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych:
Badanie MMY3008 to otwarte, randomizowane badanie fazy 3, z aktywną kontrolą, porównujące terapię produktem leczniczym DARZALEX w dawce 16 mg/kg mc. w skojarzeniu z lenalidomidem i małą dawką deksametazonu (DRd), z terapią lenalidomidem i małą dawką deksametazonu (Rd) u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim. Lenalidomid (doustnie 25 mg raz na dobę w dniach 1-21, w powtarzanych 28-dniowych [4-tygodniowych] cyklach) podawano z małą dawką 40 mg deksametazonu doustnie lub dożylnie/tydzień (lub zmniejszoną dawką 20 mg/tydzień dla pacjentów >75 lat lub ze wskaźnikiem masy ciała [BMI]<18,5). W dniach infuzji produktu leczniczego DARZALEX dawkę deksametazonu podawano jako premedykacja przed infuzją. Dawki lenalidomidu i deksametazonu dostosowano zgodnie z zaleceniami zawartymi w drukach informacyjnych. Terapię w obu grupach kontynuowano aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

W sumie losowo przydzielono 737 pacjentów do grup: DRd - 368 pacjentów i Rd - 369 pacjentów. Wyjściowa demografia i parametry choroby były podobne w obu grupach. Mediana wieku pacjentów wynosiła 73 lata (zakres 45-90), a 44% pacjentów było w wieku ≥75 lat. Większość pacjentów było rasy białej (92%), mężczyzn było 52%, u 34% status wydolności ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) wynosił 0, u 49,5% status wydolności ECOG wynosił 1, a u 17% status wydolności ECOG wynosił ≥2. Dwadzieścia siedem procent pacjentów miało stopień zaawansowania choroby I wg *International Staging System* (ISS), 43% miało stadium II wg ISS, 29% miało stadium III wg ISS. Skuteczność oceniano za pomocą czasu przeżycia bez progresji (ang. *Progression Free Survival*, PFS), w oparciu o kryteria IMWG (International Myeloma Working Group) oraz całkowitego przeżycia (ang. *Overal survival*, OS).

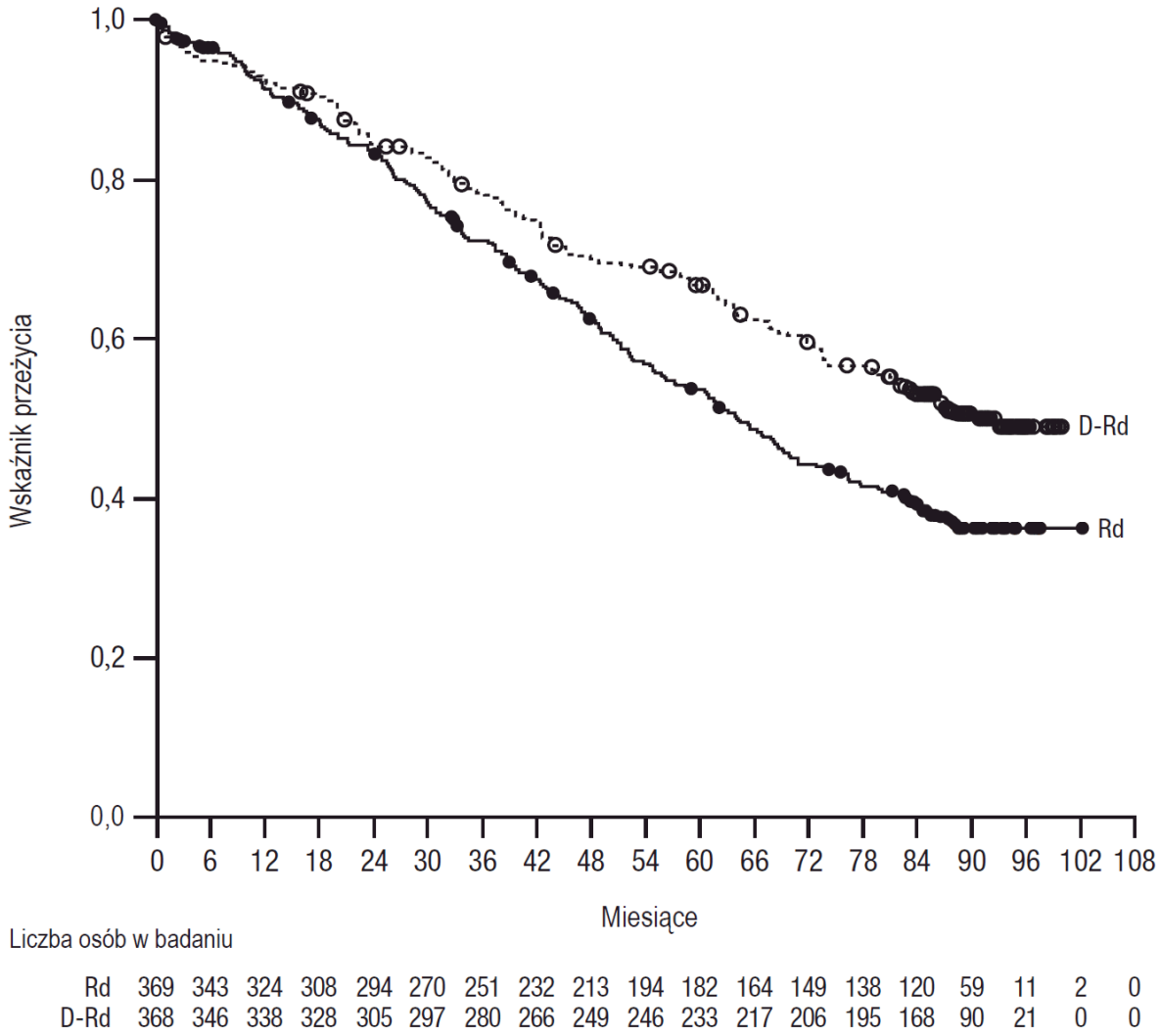
Z medianą obserwacji wynoszącą 28 miesięcy, w analizie pierwotnej PFS w badaniu MMY3008 wykazano poprawę czasu przeżycia bez progresji (PFS) w grupie DRd w porównaniu z grupą Rd; nie osiągnięto mediany PFS w grupie DRd, a w grupie Rd wyniosła ona 31,9 miesięcy (iloraz ryzyka [HR]=0,56; 95% CI: 0,43; 0,73; p <0,0001), co odpowiada zmniejszeniu o 44% ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentów leczonych DRd. Wyniki uaktualnionej analizy PFS po medianie obserwacji wynoszącej 64 miesiące, nadal wykazywały poprawę w zakresie PFS u pacjentów w ramieniu DRd, w porównaniu z ramieniem Rd. Mediana PFS wyniosła 61,9 miesięcy w ramieniu DRd i 34,4 miesięcy w ramieniu Rd (HR=0,55; 95% CI: 0,45, 0,67).

Wykres 1: Krzywe Kaplana-Meiera PFS z badania MMY3008



Przy medianie obserwacji wynoszącej 56 miesięcy, zastosowanie schematu DRd wykazało przewagę w zakresie OS nad ramieniem Rd (HR=0,68; 95% CI: 0,53, 0,86; p=0,0013). Wyniki uaktualnionej analizy OS po medianie 89 miesięcy nadal wykazywały poprawę OS u pacjentów w ramieniu DRd, w porównaniu z ramieniem Rd. Mediana OS wyniosła 90,3 miesięcy w ramieniu DRd i wynosiła 64,1 miesięcy w ramieniu Rd (HR=0,67; 95% CI: 0,55, 0,82).

Wykres 2: Krzywe Kaplana-Meiera OS w badaniu MMY3008



Dodatkowe wyniki skuteczności z badania MMY3008 przedstawiono poniżej w tabeli 7.

Tabela 7: Dodatkowe wyniki skuteczności z badania MMY3008[a]		
	DRd (n= 368)	**Rd (n= 369)**
Ogólna odpowiedź (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	342 (92,9%)	300 (81,3%)
wartość-p[b]	<0,0001	
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Odpowiedź całkowita (CR)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Odpowiedź częściowa (PR)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
CR lub lepsza (sCR + CR)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
wartość p[b]	<0,0001	
VGPR lub lepsza (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
wartość-p[b]	<0,0001	
Odsetek ujemnych wyników MRD[a,c] n (%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
95% CI (%)	(19,9%; 28,9%)	(4,9%; 10,5%)
Iloraz szans 95% CI[d]	4,04 (2,55; 6,39)	
wartość-p[e]	<0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomid-deksametazon; Rd=lenalidomid- deksametazon; MRD= minimalna choroba resztkowa; CI=przedział ufności.

[a] Na podstawie populacji z intencją leczenia.

[b] Wartość-p z testu Chi-kwadrat Cochran Mantel-Haenszel.

[c] Na podstawie populacji z intencją leczenia i progu 10^{-5}.

[d] Zastosowano estymację Mantel-Haenszel zwykłego ilorazu szans dla stratyfikowanych tabel. Iloraz szans >1 wskazuje na korzyści DRd.

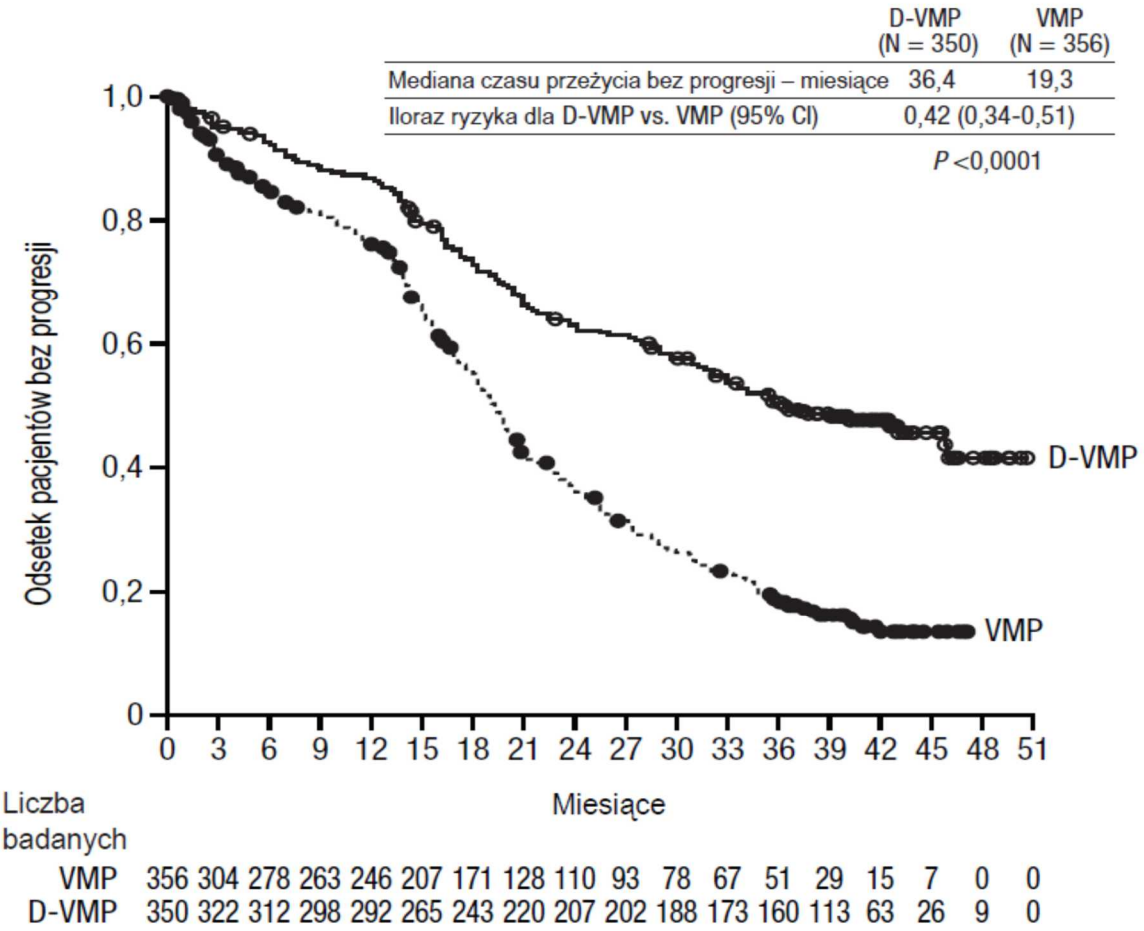
[e] Wartość-p z dokładnego testu Fisher'a.

U pacjentów z odpowiedzią mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 1,05 miesięcy (zakres: 0,2 do 12,1 miesięcy) w grupie DRd i 1,05 miesięcy (zakres: 0,3 do 15,3 miesięcy) w grupie Rd. Nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi w grupie DRd, a w grupie Rd wyniosła ona 34,7 miesięcy (95% CI: 30,8; brak możliwości oceny).

Leczenie skojarzone z bortezomibem, melfalanem i prednizonem (VMP) u pacjentów niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych:
Badanie MMY3007 to otwarte, randomizowane badanie fazy 3, z aktywną kontrolą, porównujące terapię produktem leczniczym DARZALEX w dawce 16 mg/kg mc. w skojarzeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem (D-VMP), z terapią VMP u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim. Bortezomib podawano we wstrzyknięciach podskórnych w dawce 1,3 mg/m^2 pc. dwa razy w tygodniu w tygodniach 1., 2., 4. i 5. w pierwszym cyklu 6-tygodniowym (cykl 1; 8 dawek), następnie raz w tygodniu w tygodniach 1., 2., 4. i 5. przez osiem kolejnych cykli 6-tygodniowych (cykle 2-9; 4 dawki w cyklu). Melfalan w dawce 9 mg/m^2 pc. i prednizon w dawce 60 mg/m^2 pc. były podawane doustnie w dniach 1. do 4. w dziewięciu 6-tygodniowych cyklach (cykle 1-9). Terapię produktem leczniczym DARZALEX kontynuowano aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.
W sumie losowo przydzielono 706 pacjentów do grup: D-VMP - 350 pacjentów i VMP – 356 pacjentów. Wyjściowa demografia i parametry choroby były podobne w grupie otrzymującej produkt leczniczy DARZALEX i w grupie kontrolnej. Mediana wieku pacjentów wynosiła 71 lat (zakres 40-93), a 30% pacjentów było w wieku ≥75 lat. Większość pacjentów było rasy białej (85%), kobiet było 54%, u 25% status wydolności ECOG wynosił 0, u 50% status wydolności ECOG wynosił 1, a u 25% status wydolności ECOG wynosił 2. Pacjenci mieli szpiczaka IgG/IgA/lekkich łańcuchów w 64%/22%/10% przypadków, 19% miało stadium choroby I wg ISS, 42% miało stadium II, 38% miało stadium III, a 84% miało standardowe ryzyko cytogenetyczne. Skuteczność oceniano za pomocą PFS, w oparciu o kryteria IMWG i całkowite przeżycie (OS).

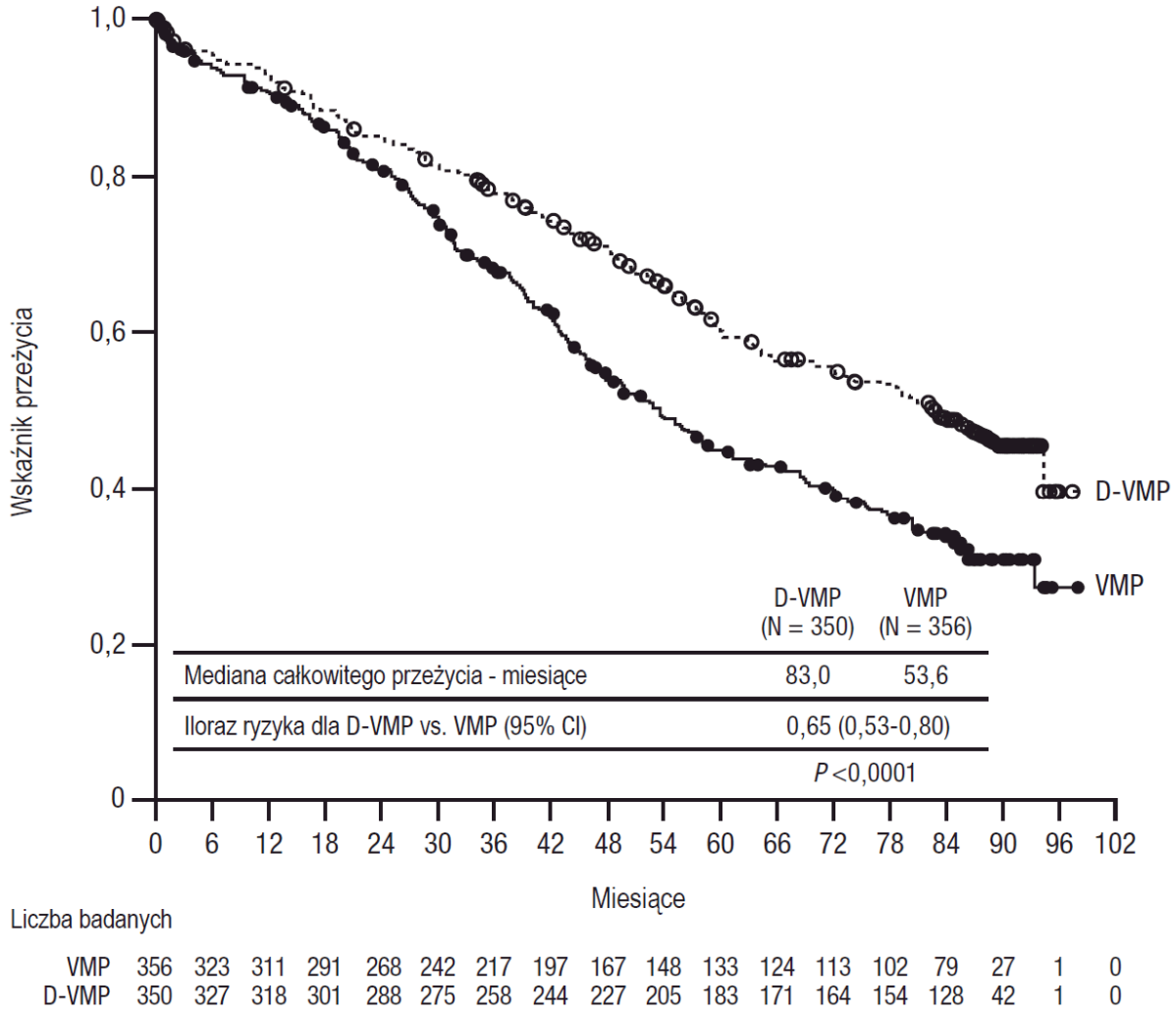
Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 16,5 miesiąca pierwszorzędowa analiza PFS w badaniu MMY3007 wykazała poprawę w grupie D-VMP w porównaniu z grupą VMP; nie osiągnięto mediany PFS w grupie D-VMP, a w grupie VMP wyniosła ona 18,1 miesięcy (HR=0,5; 95% CI: 0,38; 0,65; p <0,0001). Wyniki zaktualizowanej analizy PFS po medianie czasu obserwacji wynoszącej 40 miesięcy, nadal wykazywały poprawę PFS u pacjentów w ramieniu D-VMP w porównaniu z ramieniem VMP. Mediana PFS wyniosła 36,4 miesiąca w ramieniu D-VMP i 19,3 miesiąca w ramieniu VMP (HR = 0,42; 95% CI: 0,34; 0,51; p < 0,0001), co stanowi 58% zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentów leczonych D-VMP.

Wykres 3: Krzywe Kaplana-Meiera PFS w badaniu MMY3007



Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 40 miesięcy, D-VMP wykazał przewagę w OS w porównaniu z ramieniem VMP (HR = 0,60; 95% CI: 0,46; 0,80; p = 0,0003), co stanowi 40% zmniejszenie ryzyka zgonu u pacjentów leczonych w ramieniu D-VMP. Po medianie obserwacji wynoszącej 87 miesięcy, mediana OS wyniosła 83 miesiące (95% CI: 72,5, NE) w ramieniu D-VMP i 53,6 miesiące (95% CI: 46,3, 60,9) w ramieniu VMP.

Wykres 4: Krzywe Kaplana-Meiera OS w badaniu MMY3007



Dodatkowe wyniki skuteczności z badania MMY3007 przedstawiono w tabeli 8 poniżej.

Tabela 8: Dodatkowe wyniki skuteczności z badania MMY3007[a]

	D-VMP (n= 350)	**VMP (n= 356)**
Ogólna odpowiedź (sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
wartość-p[b]	< 0,0001	
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR) [n (%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Odpowiedź całkowita (CR) [n (%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) [n (%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Odpowiedź częściowa (PR) [n (%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
Odsetek ujemnych wyników MRD (95% CI)[c] (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Iloraz szans 95% CI[d]	4,36 (2,64; 7,21)	
wartość-p[e]	< 0,0001	

D-VMP=daratumumab-bortezomib-melfalan-prednizon VMP=bortezomib-melfalan-prednizon; MRD=minimalna choroba resztkowa; CI=przedział ufności.

[a] Na podstawie populacji z intencją leczenia.

[b] Wartość-p z testu Chi-kwadrat Cochran Mantel-Haenszel.

[c] Na podstawie populacji z intencją leczenia i progu 10^{-5}.

[d] Zastosowano estymację Mantel-Haenszel zwykłego ilorazu szans dla stratyfikowanych tabel. Iloraz szans >1 wskazuje na korzyści D-VMP.

[e] Wartość-p z dokładnego testu Fisher'a.

U pacjentów z odpowiedzią mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 0,79 miesięcy (zakres: 0,4 do 15,5 miesięcy) w grupie D-VMP i 0,82 miesięcy (zakres: 0,7 do 12,6 miesięcy) w grupie VMP. Nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi w grupie D-VMP, a w grupie VMP wyniosła ona 21,3 miesięcy (zakres: 18,4; brak możliwości oceny).

Dokonano analizy w podgrupie pacjentów w wieku co najmniej 70 lat lub w wieku 65-69 lat ze statusem ECOG wynoszącym 2, lub w wieku mniej niż 65 lat z istotnymi chorobami towarzyszącymi lub statusem ECOG wynoszącym 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Wyniki skuteczności w tej podgrupie były zbieżne z populacją ogólną. W tej podgrupie nie osiągnięto mediany PFS w grupie D-VMP, a w grupie VMP wyniosła ona 17,9 miesięcy (HR=0,56; 95% CI: 0,42, 0,75; p<0,0001). Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 90% w grupie D-VMP i 74% w grupie VMP (odsetek VGPR: 29% w grupie D-VMP i 26% w grupie VMP; CR: 22% w grupie D-VMP i 18% w grupie VMP; odsetek sCR: 20% w grupie D-VMP i 7% w grupie VMP). Wyniki bezpieczeństwa w tej podgrupie były także zbieżne z populacją ogólną. Ponadto analizy bezpieczeństwa podgrupy pacjentów ze statusem ECOG wynoszącym 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), były także zbieżne z populacją ogólną.

Leczenie skojarzone z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (VTd) u pacjentów kwalifikujących się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT):
Badanie MMY3006 jest dwuczęściowym, otwartym, randomizowanym, kontrolowanym aktywnie badaniem 3. fazy. W części 1 porównywano indukcję i leczenie konsolidacyjne produktem DARZALEX 16 mg/kg w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (D-VTd) z leczeniem bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (VTd) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim, kwalifikujących się do ASCT. Faza konsolidacji leczenia rozpoczęła się co najmniej 30 dni po ASCT, kiedy pacjent wyzdrowiał wystarczająco, a przeszczepienie zostało zakończone. W części 2, osoby z co najmniej częściową odpowiedzią (PR) do 100 dnia po przeszczepieniu zostały ponownie zrandomizowane w stosunku 1:1 do otrzymywania terapii podtrzymującej daratumumabem lub tylko do obserwacji. Dalej opisano tylko wyniki z części 1.

Bortezomib podawano we wstrzyknięciach podskórnych lub dożylnych w dawce 1,3 mg/m^2 powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie (dni 1, 4, 8 i 11) w powtarzanych 28-dniowych (4-tygodniowych) cyklach leczenia indukcyjnego (cykle 1-4) i dwóch cyklach konsolidacji (cykle 5 i 6) po ASCT po cyklu 4. Talidomid podawano doustnie w dawce 100 mg na dobę podczas sześciu cykli bortezomibu. Deksametazon (doustnie lub dożylnie) podawano w dawce 40 mg w dniach 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 i 23 w cyklach 1 i 2 oraz w dawce 40 mg w dniach 1-2 i 20 mg w kolejnych dniach dawkowania (dni 8, 9, 15, 16) cykli 3-4. Deksametazon w dawce 20 mg podawano w dniach 1, 2, 8, 9, 15, 16 w cyklach 5 i 6. W dniach infuzji produktu DARZALEX dawkę deksametazonu podawano dożylnie jako premedykacja przed infuzją. Zastosowano korekty dawki bortezomibu, talidomidu i deksametazonu zgodnie z drukami informacyjnymi producenta.

Łącznie zrandomizowano 1 085 pacjentów: 543 do ramienia D-VTd i 542 do ramienia VTd. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i chorobowa była podobna w obu grupach leczenia. Mediana wieku wynosiła 58 lat (zakres: od 22 do 65) lat. Wszyscy pacjenci byli w wieku ≤65 lat: 43% było w grupie wiekowej ≥60-65 lat, 41% było w grupie wiekowej ≥50-60 lat i 16% poniżej 50 roku życia. Większość stanowili mężczyźni (59%), 48% miało wynik w skali ECOG równy 0, 42% miało wynik w skali ECOG 1, a 10% miało wynik w skali ECOG 2. Czterdzieści procent miało I stopień zaawansowania wg Międzynarodowego Systemu Oceny (ISS, *International Staging System*), 45% miało stopień II wg ISS, a 15% miało stopień III wg ISS.

Skuteczność oceniono na podstawie wskaźnika rygorystycznej odpowiedzi całkowitej (sCR) w dniu 100 po przeszczepieniu i PFS.

Tabela 9: Wyniki skuteczności z badania MMY3006[a]			
	D-VTd (n= 543)	**VTd (n= 542)**	**Wartość-p[b]**
Ocena odpowiedzi w dniu 100 po przeszczepieniu			

Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010
Odpowiedź całkowita lub lepsza (sCR+CR)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	<0,0001
Bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
Ujemny wynik MRD[c,d] n(%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	<0,0001
95% CI (%)	(59,5%; 67,8%)	(39,3%; 47,8%)	
Iloraz szans z 95% CI[e]	2,27 (1,78; 2,90)		
Ujemny wynik MRD w skojarzeniu z odpowiedzią całkowitą lub lepszą[c] n(%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	<0,0001
95% CI (%)	(29,7%; 37,9%)	(16,6%; 23,5%)	
Iloraz szans z 95% CI[e]	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd = daratumumab-bortezomib-talidomid-deksametazon; VTd = bortezomib-talidomid-deksametazon; MRD = minimalna choroba resztkowa; CI = przedział ufności.

[a] Na podstawie populacji z intencją leczenia.

[b] Wartość-p z testu Chi-kwadrat Cochran Mantel-Haenszel.

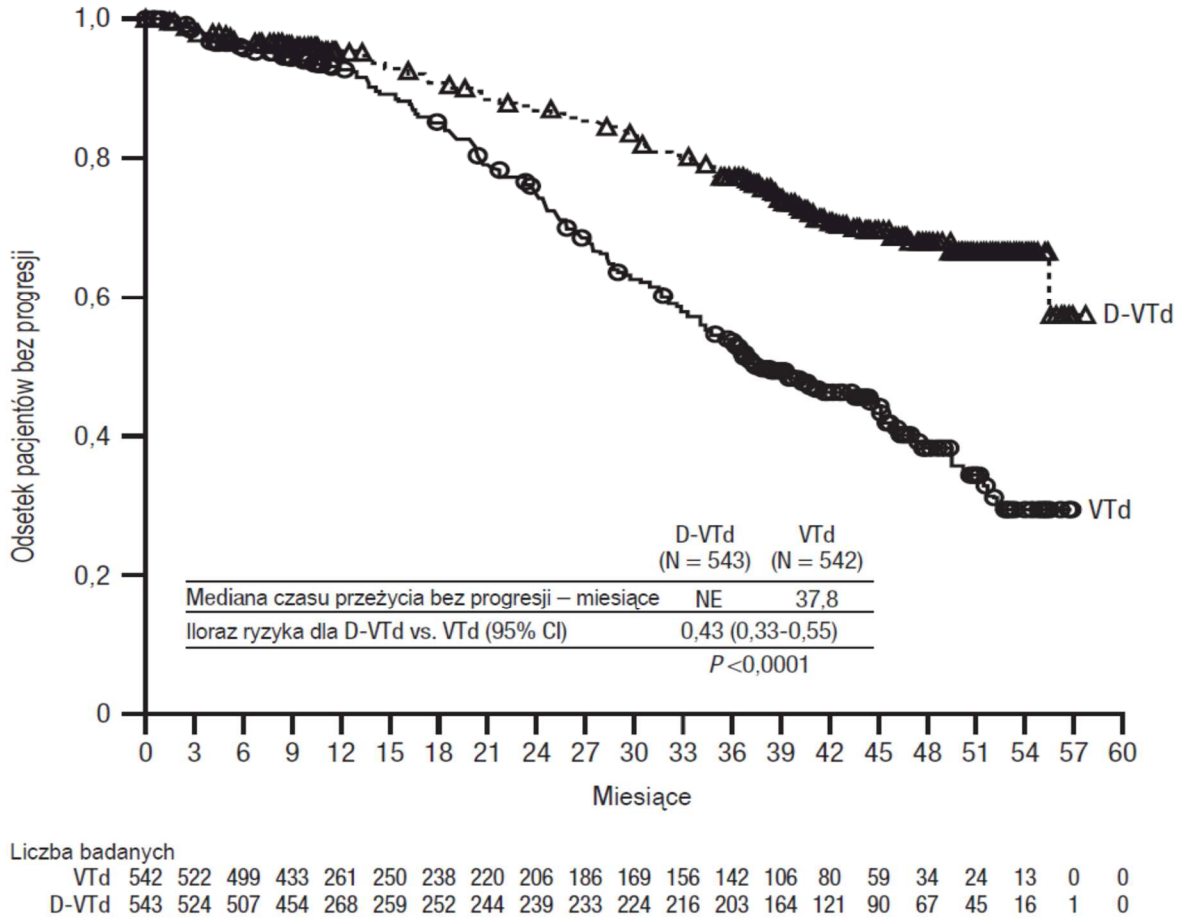
[c] Na podstawie progu 10^{-5}.

[d] Niezależnie od odpowiedzi wg IMWG.

[e] Zastosowano estymację Mantel-Haenszel zwykłego ilorazu szans dla stratyfikowanych tabel.

Z medianą czasu obserwacji, wynoszącą 18,8 miesięcy, analiza pierwotna PFS bez pacjentów, którzy zostali zrandomizowani do leczenia podtrzymującego daratumumabem w drugiej randomizacji, w dniu drugiej randomizacji, wykazała HR = 0,50; 95% CI: 0,34; 0,75; p = 0,0005. Wyniki uaktualnionej analizy PFS z medianą obserwacji, wynoszącą 44,5 miesiące, bez pacjentów, którzy w drugiej randomizacji zostali zakwalifikowani do leczenia podtrzymującego daratumumabem, wykazały HR=0,43; 95% CI: 0,33, 0,55; p<0,0001. Mediana PFS nie została osiągnięta w ramieniu D-VTd i wynosiła 37,8 miesięcy w ramieniu VTd.

Wykres 5: Krzywe Kaplana-Meiera PFS w badaniu MMY3006.



Nawracający/oporny na leczenie szpiczak mnogi
Monoterapia
W dwóch otwartych badaniach wykazano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego DARZALEX w monoterapii dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których wykazano progresję choroby podczas ostatniej terapii.

W badaniu MMY2002, 106 pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, otrzymywało DARZALEX w dawce 16 mg/kg mc. aż do progresji choroby. Mediana wieku pacjentów wynosiła 63,5 lat (zakres od 31 do 84 lat), 11% pacjentów było w wieku ≥ 75 lat, 49% stanowili mężczyźni, a 79% było rasy białej. Mediana liczby wcześniejszych linii terapii u pacjentów wynosiła 5. Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplantation*, ASCT) miało wcześniej 80% pacjentów. Wcześniejsze terapie obejmowały bortezomib (99%), lenalidomid (99%), pomalidomid (63%) i karfilzomib (50%). Na początku leczenia 97% pacjentów było opornych na ostatnią linię leczenia, 95% było opornych na inhibitor proteasomu (PI) oraz lek immunomodulujący (IMiD), 77% było opornych na leki alkilujące, 63% było opornych na pomalidomid, a 48% pacjentów było opornych na karfilzomib.

W tabeli 10 poniżej przedstawiono wyniki skuteczności wcześniej ustalonej analizy pośredniej, na podstawie oceny niezależnej komisji (ang. *Independent Review Committee*, IRC).

Tabela 10: Wyniki skuteczności z badania MMY2002 ocenione przez IRC	
Punkt końcowy skuteczności	**DARZALEX 16 mg/kg mc. N= 106**
Całkowity odsetek odpowiedzi[1] (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	31 (29,2)

95% CI (%)	(20,8; 38,9)
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Odpowiedź całkowita (CR) [n]	0
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Odpowiedź częściowa (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Odsetek korzyści klinicznych (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Mediana czasu odpowiedzi [miesiące (95% CI)]	7,4 (5,5; NE)
Mediana czasu do odpowiedzi [miesiące (zakres)]	1 (0,9; 5,6)

[1] Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności (kryteria Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Mnogiego)
CI=przedział ufności; NE=brak możliwości oceny; MR=minimalna odpowiedź

Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) w badaniu MMY2002 był podobny, niezależnie od rodzaju wcześniejszej terapii przeciwszpiczakowej.
Przy aktualizacji przeżycia z medianą czasu obserwacji 14,7 miesięcy, mediana OS wyniosła 17,5 miesięcy (95% CI:13,7; brak możliwości oceny).

W badaniu GEN501, 42 pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim otrzymywało DARZALEX w dawce 16 mg/kg mc. aż do progresji choroby. Mediana wieku pacjentów wynosiła 64 lata (zakres 44 do 76 lat), 64% stanowili mężczyźni i 76% było rasy białej. Mediana liczby wcześniejszych linii terapii u pacjentów wynosiła 4. ASCT miało wcześniej 74% pacjentów. Wcześniejsze terapie obejmowały bortezomib (100%), lenalidomid (95%), pomalidomid (36%) i karfilzomib (19%). Na początku leczenia 76% pacjentów było opornych na ostatnią linię leczenia, 64% było opornych na, zarówno PI i IMiD, 60% było opornych na leki alkilujące, 36% było opornych na pomalidomid i 17% było opornych na karfilzomib.

Wcześniej zaplanowana analiza pośrednia wykazała, że leczenie daratumumabem w dawce 16 mg/kg mc. skutkowało 36% ORR z 5% CR (ang. *complete response*) i 5% VGPR (ang. *very good partial response*). Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 1 (zakres: 0,5 do 3,2) miesiąc. Mediana trwania odpowiedzi nie została osiągnięta (95% CI: 5,6 miesięcy, brak możliwości oceny).

Przy aktualizacji przeżycia z medianą czasu obserwacji 15,2 miesięcy, mediana OS nie została osiągnięta (95% CI: 19,9 miesięcy, brak możliwości oceny), gdyż 74% badanych żyło.

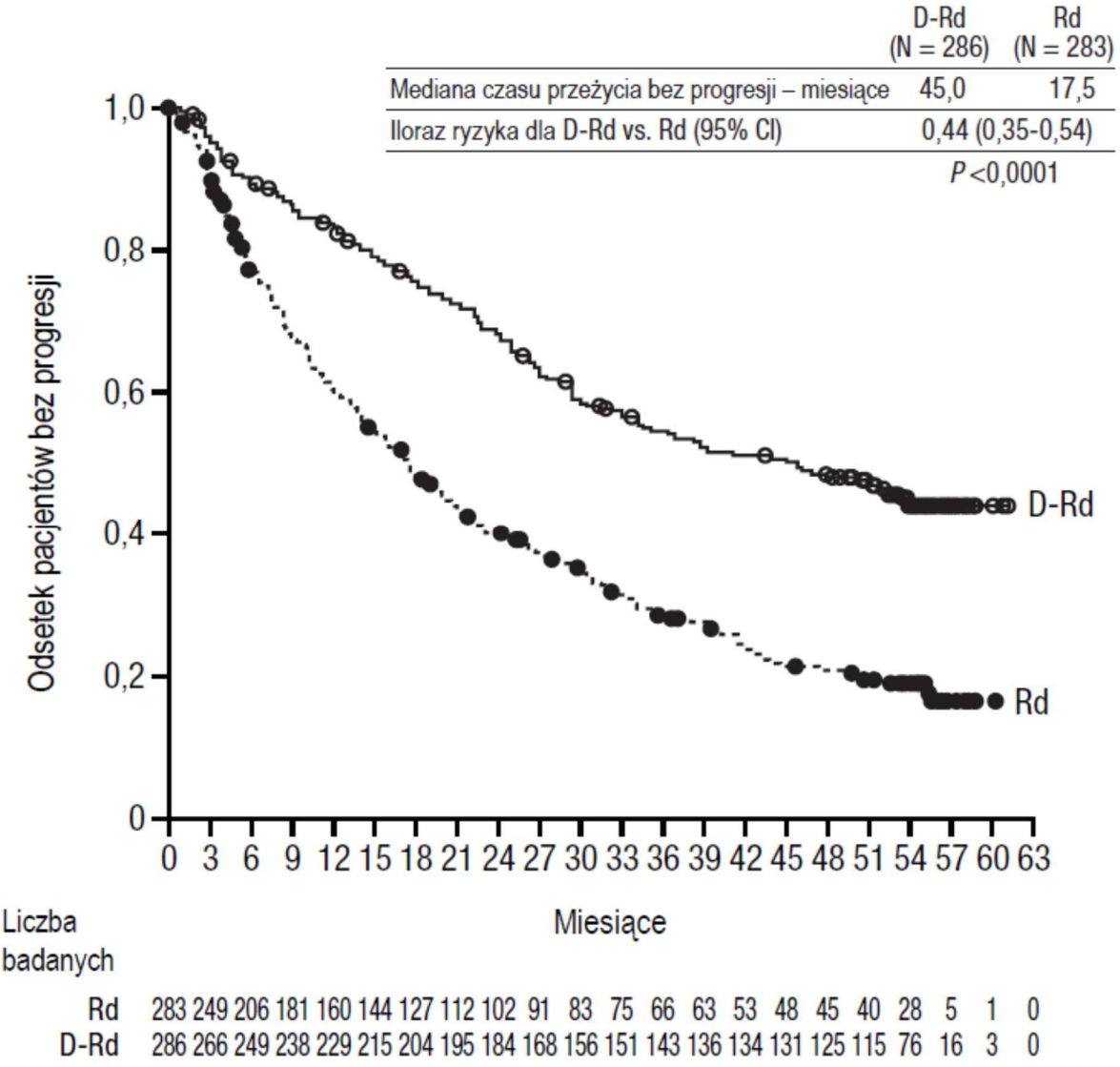
Terapia skojarzona z lenalidomidem
MMY3003, otwarte, randomizowane, z aktywną kontrolą badanie fazy 3. porównywało leczenie produktem leczniczym DARZALEX w dawce 16 mg/kg mc. w skojarzeniu z lenalidomidem i małą dawką deksametazonu (DRd) z terapią lenalidomidem i małą dawką deksametazonu (Rd), u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, nawrotowym lub opornym na leczenie, którzy otrzymali co najmniej jedno wcześniejsze leczenie. Lenalidomid (25 mg raz na dobę doustnie w dniach 1.-21. w powtarzalnych cyklach 28-dniowych [4 tygodnie]) podawano z małą dawką deksametazonu 40 mg/tydzień (lub zmniejszoną dawką 20 mg/tydzień dla pacjentów >75 lat lub BMI <18,5). W dniach infuzji produktu leczniczego DARZALEX podawano 20 mg deksametazonu jako premedykacja przed infuzją oraz dawkę przypominającą, dzień po infuzji. Leczenie kontynuowano w obu grupach aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

W sumie 569 pacjentów przydzielono losowo: 286 do grupy DRd i 283 do grupy Rd.
Wyjściowa demografia i parametry choroby były podobne w grupie otrzymującej produkt leczniczy DARZALEX i grupie kontrolnej. Mediana wieku pacjentów wynosiła 65 lat (zakres 34 do 89 lat) i 11% było w wieku ≥75 lat. Większość pacjentów (86%) otrzymywało wcześniej PI, 55% pacjentów otrzymywało wcześniej IMiD, w tym 18% pacjentów otrzymywało wcześniej lenalidomid; a 44% pacjentów otrzymywało wcześniej PI i IMiD. W punkcie wyjścia 27% pacjentów wykazało oporność na ostatnią linię leczenia. 18% pacjentów miało oporność tylko na PI, a 21% pacjentów miało oporność na bortezomib. Pacjenci z opornością na lenalidomid zostali wykluczeni z badania.

Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 13,5 miesiąca, pierwotna analiza PFS w badaniu MMY3003 wykazała poprawę w ramieniu DRd w porównaniu z ramieniem Rd; nie osiągnięto mediany PFS w ramieniu DRd, a w grupie Rd wyniosła ona 18,4 miesięcy (HR=0,37; 95% CI: 0,27;

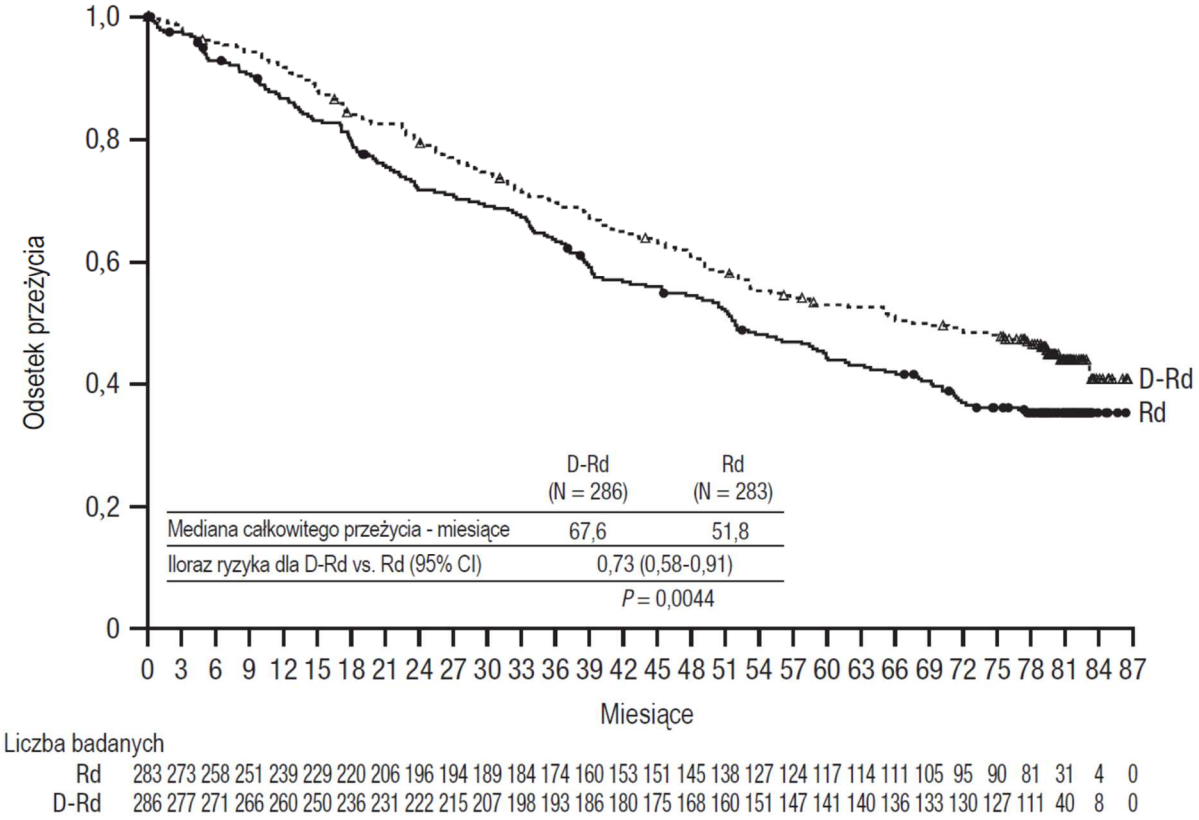
0,52; p <0,0001). Wyniki zaktualizowanej analizy PFS po medianie czasu obserwacji trwającej 55 miesięcy nadal wykazywały poprawę PFS u pacjentów w ramieniu DRd w porównaniu z ramieniem Rd. Mediana PFS wyniosła 45,0 miesięcy w grupie DRd i 17,5 miesiąca w grupie Rd (HR = 0,44; 95% CI: 0,35; 0,54; p <0,0001), co odpowiada zmniejszeniu o 56% ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentów leczonych DRd (patrz wykres 6).

Wykres 6: Krzywe PFS Kaplana-Meiera w badaniu MMY3003



Po medianie obserwacji wynoszącej 80 miesięcy, stwierdzono przewagę schematu DRd pod względem OS nad ramieniem Rd (HR=0,73; 95% CI: 0,58, 0,91; p=0,0044). Mediana OS wyniosła 67,6 miesięcy w ramieniu DRd i 51,8 miesięcy w ramieniu Rd.

Wykres 7: Krzywe OS Kaplana-Meiera w badaniu MMY3003



Dodatkowe wyniki skuteczności z badania MMY3003 przedstawiono w tabeli 11 poniżej.

Tabela 11: Dodatkowe wyniki skuteczności z badania MMY3003		
Liczba pacjentów z ocenioną odpowiedzią	**DRd (n= 281)**	**Rd (n= 276)**
Ogólna odpowiedź (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	261 (92,9)	211 (76,4)
wartość-p[a]	< 0,0001	
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Odpowiedź całkowita (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Odpowiedź częściowa (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Mediana czasu do odpowiedzi [miesiące (95% CI)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Mediana czasu odpowiedzi [miesiące (95% CI)]	NE (NE; NE)	17,4 (17,4; NE)
Odsetek ujemnych wyników MRD (95% CI)[b] (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Iloraz szans 95% CI[c]	9,31 (4,31; 20,09)	
wartość-p[d]	<0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomid-deksametazon; Rd=lenalidomid-deksametazon; MRD=minimalna choroba resztkowa; CI=przedział ufności; NE=brak możliwości oceny.

[a] Wartość-p z testu Chi-kwadrat Cochran Mantel-Haenszel.

[b] Na podstawie populacji z intencją leczenia i progu 10^{-5}.

[c] Zastosowano estymację Mantel-Haenszel zwykłego ilorazu szans. Iloraz szans >1 wskazuje na korzyści DRd.

[d] Wartość-p pochodzi z dokładnego testu Fisher'a.

Terapia skojarzona z bortezomibem

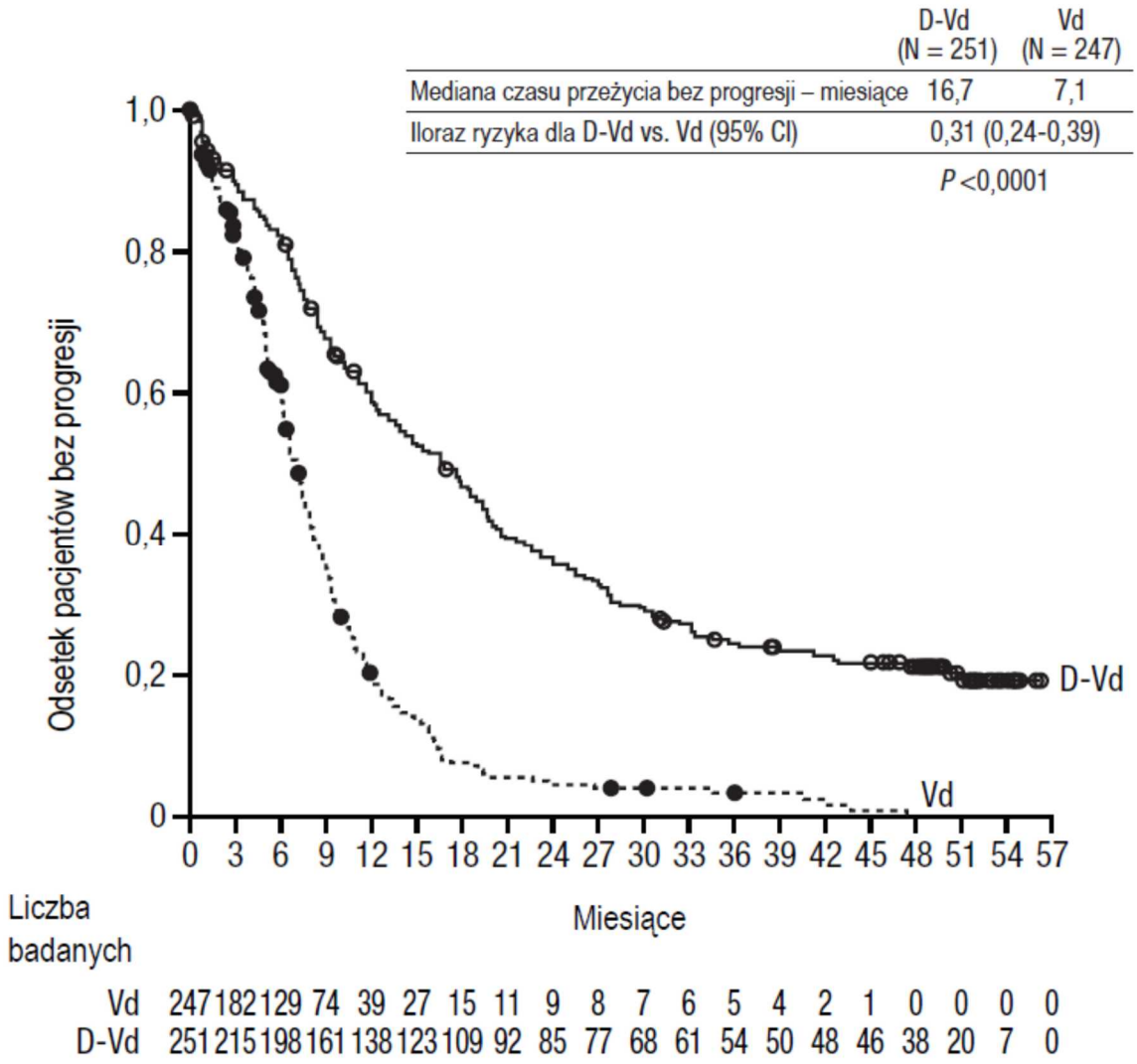
MMY3004 otwarte, randomizowane, z aktywną kontrolą badanie fazy 3 porównywało leczenie produktem leczniczym DARZALEX w dawce 16 mg/kg mc. w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd), z terapią bortezomibem i deksametazonem (Vd) u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, nawrotowym lub opornym na leczenie, którzy otrzymali co najmniej jedno wcześniejsze leczenie. Bortezomib był podawany we wstrzyknięciu podskórnym lub wstrzyknięciu dożylnym w dawce 1,3 mg/m^2 powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie (dni: 1., 4.,

8. i 11.) w powtarzalnych cyklach terapii, trwających 21 dni (3 tygodnie) przez 8 cykli. Deksametazon był podawany doustnie w dawce 20 mg w dniach: 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego z 8 cykli bortezomibu (80 mg/tydzień przez dwa z trzech tygodni cyklu bortezomibu) lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów >75 lat, BMI <18,5, źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami. W dniach infuzji produktu leczniczego DARZALEX podawano 20 mg deksametazonu jako premedykacja przed infuzją. Leczenie produktem leczniczym DARZALEX kontynuowano aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

W sumie 498 pacjentów przydzielono losowo: 251 do grupy DVd i 247 do grupy Vd. Wyjściowa demografia i parametry choroby były podobne w grupie otrzymującej produkt leczniczy DARZALEX i grupie kontrolnej. Mediana wieku pacjentów wynosiła 64 lata (zakres 30 do 88 lat) i 12% było w wieku ≥75 lat. 69% pacjentów otrzymywało wcześniej PI (66% otrzymywało bortezomib), a 76% pacjentów otrzymywało wcześniej IMiD (42% otrzymywało lenalidomid). W punkcie wyjścia 32% pacjentów wykazało oporność na ostatnią linię leczenia. 33% pacjentów miało oporność tylko na IMiD, a 28% pacjentów miało oporność na lenalidomid. Pacjenci z opornością na bortezomib zostali wykluczeni z badania.

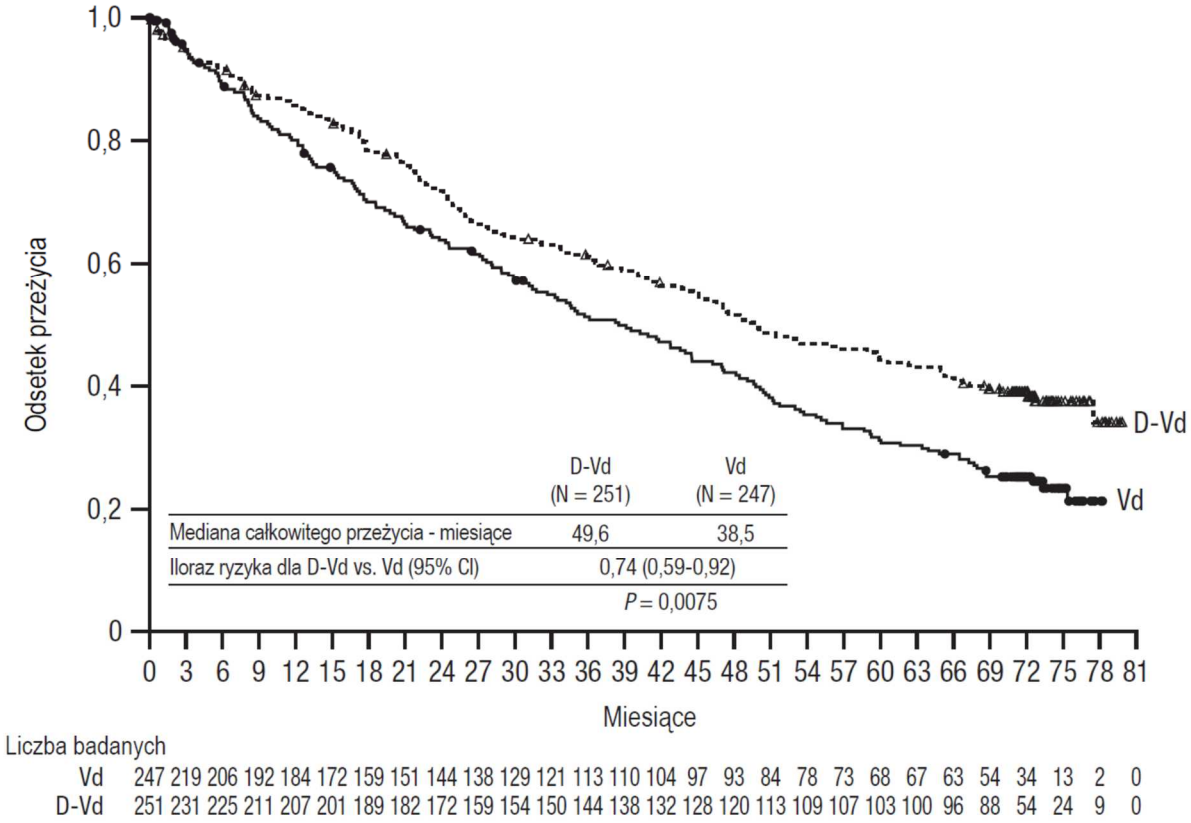
Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 7,4 miesiąca, pierwotna analiza PFS w badaniu MMY3004 wykazała poprawę w ramieniu DVd w porównaniu z ramieniem Vd; nie osiągnięto mediany PFS w ramieniu DVd, a w ramieniu Vd wyniosła ona 7,2 miesiące (iloraz ryzyka [HR]=0,39; 95% CI: 0,28; 0,53; p <0,0001). Wyniki zaktualizowanej analizy PFS po medianie czasu obserwacji wynoszącej 50 miesięcy nadal wykazywały poprawę PFS u pacjentów w ramieniu DVd w porównaniu z ramieniem Vd. Mediana PFS wyniosła 16,7 miesiąca w grupie DVd i 7,1 miesiąca w grupie Vd (HR [95% CI]: 0,31 [0,24; 0,39]; wartość p <0,0001), co odpowiada zmniejszeniu o 69% ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentów leczonych DVd w porównaniu z leczeniem Vd (patrz wykres 8).

Wykres 8: Krzywe PFS Kaplana-Meiera w badaniu MMY3004



Po medianie obserwacji wynoszącej 73 miesiące, wykazano przewagę schematu DVd w zakresie OS nad ramieniem Vd (HR=0,74; 95% CI: 0,59, 0,92; p=0,0075). Mediana OS wynosiła 49,6 miesięcy w ramieniu DVd i 38,5 miesięcy w ramieniu Vd.

Wykres 9: Krzywe OS Kaplana-Meiera w badaniu MMY3004



Dodatkowe wyniki skuteczności z badania MMY3004 przedstawiono w tabeli 12 poniżej.

Tabela 12: Dodatkowe wyniki skuteczności z badania MMY3004		
Liczba pacjentów z ocenioną odpowiedzią	**DVd (n= 240)**	**Vd (n= 234)**
Ogólna odpowiedź (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
wartość-p[a]	<0,0001	
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Odpowiedź całkowita (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Odpowiedź częściowa (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Mediana czasu do odpowiedzi [miesiące (zakres)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Mediana czasu odpowiedzi [miesiące (95% CI)]	NE (11,5; NE)	7,9 (6,7; 11,3)
Odsetek ujemnych wyników MRD (95% CI)[b] (%)	8,8% (5,6%; 13,0%)	1,2% (0,3%; 3,5%)
Iloraz szans 95% CI[c]	9,04 (2,53; 32,21)	
wartość-p[d]	0,0001	

DVd=daratumumab-bortezomib-deksametazon; Vd=bortezomib-deksametazon; MRD=minimalna choroba resztkowa; CI=przedział ufności; NE=brak możliwości oceny.

[a] Wartość-p z testu Chi-kwadrat Cochran Mantel-Haenszel.

[b] Na podstawie populacji z intencją leczenia i progu 10^{-5}.

[c] Zastosowano estymację Mantel-Haenszel zwykłego ilorazu szans. Iloraz szans >1 wskazuje na korzyści DVd.

[d] Wartość p pochodzi z dokładnego testu Fisher'a.

Elektrofizjologia serca

Daratumumab, jako duże białko, ma małe prawdopodobieństwo, by bezpośrednio wpływać na kanały jonowe. Wpływ daratumumabu na odstęp QTc oceniano w otwartym badaniu u 83 pacjentów (badanie GEN501) z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, po podaniu daratumumabu w infuzjach (4 do 24 mg/kg). Liniowe mieszane analizy PK-PD nie wykazały istotnego

zwiększenia średniego odstępu QTcF (tj. powyżej 20 ms) w momencie uzyskiwania C_{max} daratumumabu.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawiania wyników badań produktu leczniczego DARZALEX we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w szpiczaku mnogim (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne (PK) daratumumabu po podaniu dożylnym w monoterapii oceniano u pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, w dawkach od 0,1 mg/kg mc. do 24 mg/kg mc.

W grupach dawkowych od 1 do 24 mg/kg mc., maksymalne stężenia w surowicy krwi (C_{max}) po pierwszej dawce, zwiększające się proporcjonalnie do dawki i objętości dystrybucji, były zbieżne ze wstępną dystrybucją do kompartmentu osoczowego. Po ostatniej dawce z podawanych co tydzień, C_{max} zwiększało się szybciej niż proporcjonalnie do dawki, zbieżnie z docelową dystrybucją dawki. Wzrosty AUC były większe niż proporcjonalne do dawki, a klirens (CL) zmniejszał się wraz ze wzrostem dawki. Te wyniki sugerują, że CD38 może ulegać wysyceniu przy dużych dawkach, po których wpływ docelowego klirensu wiązania minimalizuje się, a klirens daratumumabu zbliża się do liniowego klirensu endogennej IgG1. Klirens zmniejszał się także po dawkach wielokrotnych, co może wynikać z obciążenia chorobą nowotworową.

Końcowy okres półtrwania zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki i powtarzaniem dawkowania. Średni (odchylenie standardowe [SD]) szacowany końcowy okres półtrwania daratumumabu po podaniu pierwszej dawki 16 mg/kg mc. wyniósł 9 (4,3) dni. Szacowany końcowy okres półtrwania daratumumabu po podaniu ostatniej dawki 16 mg/kg mc. zwiększył się, lecz brak wystarczających danych do wiarygodnej oceny. Na podstawie populacyjnej analizy PK, średni (SD) okres półtrwania, związany z nie-specyficzną liniową eliminacją, wyniósł około 18 (9) dni; jest to końcowy okres półtrwania, którego należy się spodziewać po całkowitym wysyceniu docelowego klirensu wiązania i powtarzalnych dawkach daratumumabu.

Na końcu fazy zalecanego w monoterapii schematu cotygodniowego dawkowania i podawania dawki 16 mg/kg mc., średnie (SD) stężenie w osoczu C_{max} wyniosło 915 (410,3) mikrogramów/ml i było około 2,9-razy większe niż po pierwszej infuzji. Średnie (SD) minimalne stężenie w surowicy na końcu fazy cotygodniowego dawkowania wyniosło 573 (331,5) mikrogramów/ml.

Dokonano czterech analiz farmakokinetyki populacyjnej, by opisać właściwości farmakokinetyczne daratumumabu i ocenić wpływ współzmiennych na dystrybucję daratumumabu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Analiza 1 (n=223) dotyczyła pacjentów otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX w monoterapii, podczas gdy analiza 2 (n=694), analiza 3 (n=352) i analiza 4 (n=355) zostały przeprowadzone u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali daratumumab w terapiach skojarzonych. Analiza 2 obejmowała 694 pacjentów (n=326 otrzymujących lenalidomid-deksametazon; n=246 bortezomib-deksametazon; n=99 pomalidomid-deksametazon; n=11 bortezomib-melfalan-prednizon; i n=12 bortezomib-talidomid-deksametazon), analiza 3 obejmowała 352 pacjentów (bortezomib-melfalan-prednizon), a analiza 4 obejmowała 355 pacjentów (lenalidomid-deksametazon).

Z populacyjnej analizy PK monoterapii daratumumabem (analiza 1) wynika, że stan stacjonarny daratumumabu jest osiągany po około 5 miesiącach w fazie podawania co 4 tygodnie (od 21. infuzji), a średnia proporcja (SD) pomiędzy C_{max} w stanie stacjonarnym, a C_{max} po pierwszej dawce wyniosła 1,6 (0,5). Średnia (SD) objętość dystrybucji dla kompartmentu centralnego wynosi 56,98 (18,07) ml/kg.

Przeprowadzono dodatkowe trzy analizy farmakokinetyki populacyjnej (analiza 2, analiza 3 i analiza 4) u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, otrzymujących daratumumab w terapiach skojarzonych. Profile stężenie-czas dla daratumumabu były podobne w monoterapii jak i w terapiach skojarzonych. Średni szacowany końcowy czas półtrwania, związany z liniowym klirensem w terapii skojarzonej, wyniósł około 15-23 dni.

Na podstawie czterech populacyjnych analiz PK (analizy 1-4) stwierdzono, że masa ciała jest istotną statystycznie współzmienną klirensu daratumumabu. Dlatego dawkowanie zależne od masy ciała jest właściwą strategią w dawkowaniu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

Przeprowadzono symulacje właściwości farmakokinetycznych (PK) daratumumabu dla wszystkich zalecanych schematów dawkowania u 1 309 pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Wyniki symulacji potwierdziły, że rozdzielone i pojedyncze podanie pierwszej dawki skutkuje podobnymi właściwościami farmakokinetycznymi, z wyjątkiem profilu farmakokinetycznego w pierwszym dniu leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek i płeć
Na podstawie czterech niezależnych analiz (1-4) populacyjnych, PK u pacjentów otrzymujących monoterapię daratumumabem lub różne terapie skojarzone (analizy 1-4), wiek (zakres: 31-93 lat) nie miał istotnego klinicznie wpływu na PK daratumumabu, a ekspozycja na daratumumab była podobna u młodszych (w wieku < 65 lat, n=518) i starszych pacjentów (w wieku ≥ 65 lat do < 75 lat, n=761; w wieku ≥ 75 lat, n=334.

Płeć nie wpływała istotnie klinicznie na ekspozycję na daratumumab w populacyjnych analizach PK.

Zaburzenia czynności nerek
Nie przeprowadzano formalnych badań daratumumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Wykonano cztery niezależne populacyjne analizy PK opierając się na istniejących danych, dotyczących czynności nerek u pacjentów otrzymujących daratumumab w monoterapii, lub różne terapie skojarzone (analizy 1-4) i objęły one w sumie 441 pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny [CRCL] ≥ 90 ml/min), 621 z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (CRCL < 90 i ≥ 60 ml/min), 523 z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CRCL < 60 i ≥ 30 ml/min) oraz 27 z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub krańcową niewydolnością nerek (CCL < 30 ml/min). Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic ekspozycji na daratumumab pomiędzy pacjentami z zaburzeniami czynności nerek, a pacjentami z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie przeprowadzano formalnych badań daratumumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jest mało prawdopodobne, by zmiany czynności wątroby miały wpływ na eliminację daratumumabu, gdyż cząsteczki IgG1, takie jak daratumumab, nie podlegają metabolizmowi wątrobowemu.
Wykonano cztery niezależne populacyjne analizy PK u pacjentów otrzymujących daratumumab w monoterapii lub różne terapie skojarzone (analizy 1-4) i objęły one w sumie 1 404 pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (bilirubina całkowita [TB] i AspAT ≤ GGN), 189 z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (TB 1,0 x do 1,5 x GGN lub AspAT > GGN) i 8 pacjentów z umiarkowanymi (TB > 1,5 x do 3,0 x GGN; n=7) lub ciężkimi (TB > 3,0 x GGN; n=1) zaburzeniami czynności wątroby. Nie wykazano istotnych klinicznie różnic w ekspozycji na daratumumab pomiędzy pacjentami z zaburzeniami czynności wątroby, a pacjentami z prawidłową czynnością wątroby.

Rasa
Na podstawie czterech niezależnych analiz populacyjnych PK u pacjentów otrzymujących monoterapię daratumumabem lub różne terapie skojarzone (analizy 1-4), ekspozycja na daratumumab była podobna pomiędzy osobami rasy białej (n=1 371) i innych ras (n=242).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane toksykologiczne pochodzą z badań daratumumabu u szympansów i małp cynomolgus, nosicieli przeciwciał anty-CD38. Nie przeprowadzano badań toksyczności przewlekłej.

Rakotwórczość i mutagenność

Nie przeprowadzano badań u zwierząt, by określić działanie rakotwórcze daratumumabu.

Wpływ na reprodukcję

Nie przeprowadzano badań u zwierząt, by określić możliwy wpływ daratumumabu na reprodukcję lub rozwój.

Płodność

Nie przeprowadzano badań u zwierząt, by określić możliwy wpływ na płodność u samców i samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
L-metionina
Polisorbat 20 (E432)
Sorbitol (E420)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

3 lata.

Po rozcieńczeniu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba że metoda otwierania/rozcieńczania wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik jest odpowiedzialny za czas i warunki przechowywania.
Czas przechowywania w warunkach chłodniczych (2°C–8°C) i przy ochronie przed światłem nie może przekraczać 24 godzin, a następnie 15 godzin (w tym czas infuzji) w temperaturze pokojowej (15°C–25°C) i w świetle dziennym. Jeżeli roztwór jest przechowywany w lodówce, należy wstrzymać się z podaniem aż osiągnie on temperaturę otoczenia.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Koncentrat 5 ml w fiolce ze szkła typu 1 z elastomerowym korkiem i aluminiowym zabezpieczeniem ze zrywalnym klipsem, zawierający 100 mg daratumumabu. Opakowanie zawierające 1 fiolkę.
Koncentrat 20 ml w fiolce ze szkła typu 1 z elastomerowym korkiem i aluminiowym zabezpieczeniem ze zrywalnym klipsem, zawierający 400 mg daratumumabu. Opakowanie zawierające 1 fiolkę.

Produkt leczniczy DARZALEX jest dostarczany także w opakowaniu do rozpoczynania terapii, zawierającym 11 fiolek (6 fiolek po 5 ml + 5 fiolek po 20 ml).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy do jednorazowego użycia.
Instrukcja aseptycznego sporządzania roztworu do infuzji:

- Wyliczyć wymaganą dawkę (mg), całkowitą objętość roztworu (ml) i liczbę potrzebnych fiolek produktu leczniczego DARZALEX wg masy ciała pacjenta.
- Sprawdzić czy roztwór produktu leczniczego DARZALEX jest bezbarwny do żółtego. Nie stosować, gdy stwierdzi się zmętnienie, przebarwienie lub zanieczyszczenie.
- Stosując technikę aseptyczną, usunąć z worka/pojemnika infuzyjnego objętość roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%), odpowiadającą wymaganej objętości produktu leczniczego DARZALEX.
- Pobrać odpowiednią objętość produktu leczniczego DARZALEX i rozcieńczyć do odpowiedniej objętości dodając ją do worka/pojemnika infuzyjnego, zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) (patrz punkt 4.2). Worek/pojemnik infuzyjny musi być wykonany z polichlorku winylu (PVC), polipropylenu (PP), polietylenu (PE) lub mieszanki poliolefin (PP+PE). Rozcieńczyć w warunkach aseptycznych. Pozostałą w fiolce, niewykorzystaną część produktu, należy wyrzucić.
- Ostrożnie odwrócić worek/pojemnik infuzyjny, by wymieszać roztwór. Nie wstrząsać.
- Przed podaniem sprawdzić wizualnie parenteralne produkty lecznicze pod kątem obecności zanieczyszczeń lub przebarwień. W rozcieńczonym roztworze mogą powstać bardzo małe, przejrzyste do białych białkowe cząsteczki, gdyż daratumumab jest białkiem. Nie stosować, gdy stwierdzi się zmętnienie, przebarwienie lub zanieczyszczenie.
- Ponieważ produkt leczniczy DARZALEX nie zawiera konserwantów, rozcieńczone roztwory należy podać w ciągu 15 godzin (wliczając w to czas infuzji), w temperaturze pokojowej (15°C-25°C) i w świetle dziennym.
- Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, rozcieńczony roztwór można przechowywać przed podaniem w warunkach chłodniczych (2°C-8°C) do 24 godzin, zapewniających ochronę przed światłem. Nie zamrażać. Jeżeli roztwór jest przechowywany w lodówce, należy wstrzymać się z podaniem aż osiągnie on temperaturę otoczenia.
- Podać rozcieńczony roztwór w dożylnej infuzji stosując zestaw wyposażony w regulator przepływu i w liniowy, niepirogenny filtr z polieterosulfanu (PES) o niskim stopniu wiązania białek (rozmiar porów 0,22 lub 0,2 mikrometra). Do podawania stosować tylko zestawy z poliuretanu (PU), polibutadienu (PBD), PVC, PP lub PE.
- Nie podawać infuzji produktu leczniczego DARZALEX jednocześnie, w tej samej linii dożylnej, z innymi produktami.
- Nie przechowywać niewykorzystanych porcji roztworu do infuzji do ponownego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 maja 2016 r.
Data przedłużenia pozwolenia: 6 stycznia 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu/en/homepage.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DARZALEX 1800 mg roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka 15 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 1800 mg daratumumabu (120 mg daratumumabu w 1 ml).

Daratumumab jest ludzkim monoklonalnym przeciwciałem $IgG1_K$ przeciw antygenowi CD38, produkowanym w linii komórkowej ssaków (jajnika chomika chińskiego) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka 15 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 735,1 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Roztwór jest przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do żółtego, o pH 5,6 i osmolalności od 343 do 395 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szpiczak mnogi

Produkt leczniczy DARZALEX jest wskazany:
- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub z bortezomibem, melfalanem i prednizonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych,
- w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim,
- w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych,
- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię,
- w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia obejmującą inhibitor proteosomu i lenalidomid i wykazali oporność na leczenie lenalidomidem, lub którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i wykazali progresję choroby w trakcie lub po ostatniej terapii (patrz punkt 5.1)
- jako monoterapia u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.

Tlący się szpiczak mnogi

DARZALEX w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z tlącym się szpiczakiem mnogim, u których występuje wysokie ryzyko rozwoju szpiczaka mnogiego (patrz punkt 5.1).

Amyloidoza łańcuchów lekkich (amyloidoza AL)

Produkt leczniczy DARZALEX jest wskazany w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną układową amyloidozą AL.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być podawany wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym, w dawkach zalecanych dla tej drogi podawania.

Produkt leczniczy DARZALEX powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika ochrony zdrowia, a pierwsza dawka powinna zostać podana w warunkach umożliwiających wykonanie resuscytacji.

Ważne jest, aby sprawdzić etykiety fiolek, aby upewnić się, że pacjentowi zostanie podana odpowiednia postać (dożylna lub podskórna) i właściwa, zalecana dla danej postaci dawka.

W przypadku pacjentów otrzymujących obecnie daratumumab w postaci dożylnej, DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, może być stosowany jako alternatywa dożylnej postaci daratumumabu, począwszy od następnej zaplanowanej dawki.

Przed i po wstrzyknięciu daratumumabu należy podać produkty lecznicze w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (ang. *infusion related reactions*, IRR). Patrz poniżej „Zalecane produkty lecznicze do jednoczesnego stosowania” i punkt 4.4.

Dawkowanie

Szpiczak mnogi

Schemat dawkowania w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub pomalidomidem i deksametazonem (schemat cyklu 4-tygodniowego) i w monoterapii
Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, wynosi 1800 mg, podawana przez około 3–5 minut, zgodnie ze schematem dawkowania podanym w tabeli 1:

Tabela 1: Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (Rd), pomalidomidem i deksametazonem (Pd) (schemat cyklu 4-tygodniowego) i w monoterapii

Tygodnie	**Schemat**
Tygodnie: 1. do 8.	raz w tygodniu (w sumie 8 dawek)
Tygodnie: 9. do 24.[a]	co 2 tygodnie (w sumie 8 dawek)
Od 25. tygodnia do progresji choroby[b]	co 4 tygodnie

[a] Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 9. tygodniu.

[b] Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 25. tygodniu.

Deksametazon należy podawać w dawce 40 mg/tydzień (lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat).

W celu uzyskania informacji na temat dawek i schematów dawkowania produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych, patrz punkt 5.1 i odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

Schemat dawkowania w skojarzeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem (schemat z cyklami 6-tygodniowymi)
Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych wynosi 1800 mg, podawana przez około 3–5 minut, zgodnie ze schematem dawkowania podanym w tabeli 2.

Tabela 2: Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w skojarzeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem ([VMP]; schemat z cyklami 6-tygodniowymi)

Tygodnie	**Schemat**
Tygodnie 1. do 6.	co tydzień (w sumie 6 dawek)
Tygodnie 7. do 54.[a]	co trzy tygodnie (w sumie 16 dawek)
Od tygodnia 55. do progresji choroby[b]	co cztery tygodnie

[a] Pierwsza dawka w schemacie co 3 tygodnie podawana jest w 7. tygodniu.

[b] Pierwsza dawka w schemacie co 4 tygodnie podawana jest w 55. tygodniu.

Bortezomib podaje się dwa razy w tygodniu w tygodniach 1., 2., 4. i 5. w pierwszym cyklu 6-tygodniowym, następnie **raz** w tygodniu w tygodniach 1., 2., 4. i 5. przez osiem kolejnych cykli 6-tygodniowych. Informacje dotyczące dawek i schematu dawkowania VMP podczas podawania razem z produktem leczniczym DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, patrz punkt 5.1.

Schemat dawkowania w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (schemat z cyklami 4-tygodniowymi), w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT)

Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, wynosi 1800 mg, podawana przez około 3–5 minut, zgodnie ze schematem dawkowania podanym w tabeli 3.

Tabela 3: Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem ([VTd]; schemat z cyklami 4-tygodniowymi)

Faza leczenia	**Tygodnie**	**Schemat**
Indukcja	Tygodnie 1. do 8.	co tydzień (w sumie 8 dawek)
	Tygodnie 9. do 16.[a]	co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)
Przerwa na chemioterapię wysokodawkową i ASCT		
Konsolidacja	Tygodnie 1. do 8.[b]	co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)

[a] Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 9. tygodniu.

[b] Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 1. tygodniu po wznowieniu leczenia po ASCT.

Deksametazon należy podawać w dawce 40 mg w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. i 23. w cyklach 1. i 2. oraz w dawce 40 mg w dniach 1.-2. i 20 mg w kolejnych dniach dawkowania (dniach 8., 9., 15., 16.) w cyklach 3.-4. Deksametazon w dawce 20 mg powinien być podawany w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16. w cyklach 5. i 6.

W celu uzyskania informacji na temat dawek i schematów dawkowania produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, patrz punkt 5.1 i odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

Schemat dawkowania w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (schemat z cyklami 4-tygodniowymi) w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów kwalifikujących się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT).

Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, wynosi 1800 mg, podawana przez około 3–5 minut, zgodnie ze schematem dawkowania podanym w tabeli 4.

Tabela 4: Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem ([VRd]; schemat z cyklami 4-tygodniowymi)		
Faza leczenia	**Tygodnie**	**Schemat**
Indukcja	Tygodnie 1. do 8.	co tydzień (w sumie 8 dawek)
	Tygodnie 9. do 16.[a]	co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)
Przerwa na chemioterapię wysokodawkową i ASCT		
Konsolidacja	Tygodnie 17. do 24.[b]	co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)
Leczenie podtrzymujące	Od tygodnia 25. do progresji choroby[c]	co cztery tygodnie

[a] Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 9. tygodniu.

[b] Tydzień 17. odpowiada ponownemu rozpoczęciu leczenia po zakończeniu ASCT.

[c] Stosowanie produktu DARZALEX można przerwać u pacjentów, którzy osiągnęli ujemny wynik MRD utrzymujący się przez 12 miesięcy i otrzymywali leczenie podtrzymujące przez co najmniej 24 miesiące.

Deksametazon należy podawać w dawce 40 mg w dniach 1.-4. i w dniach 9.-12. każdego 28-dniowego cyklu podczas indukcji i konsolidacji (cykle 1.-6.).

W celu uzyskania informacji na temat dawek i schematów dawkowania produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, patrz punkt 5.1 i odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

Schemat dawkowania w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (schemat z cyklami 3-tygodniowymi) w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów niekwalifikujących się do ASCT

Zalecana dawka wynosi 1800 mg roztworu produktu DARZALEX do wstrzykiwań podskórnych, podawanego przez około 3-5 minut, zgodnie z następującym schematem dawkowania przedstawionym w tabeli 5.

Tabela 5: Schemat dawkowania produktu DARZALEX w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem ([VRd]; schemat z cyklami 3-tygodniowymi)	
Tygodnie	**Schemat**
Tygodnie: 1. do 6.	raz w tygodniu (w sumie 6 dawek)
Tygodnie: 7. do 24.[a]	co 3 tygodnie (w sumie 6 dawek)
Od 25. tygodnia do progresji choroby[b]	co 4 tygodnie

[a] Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 3 tygodnie podaje się w 7. tygodniu.

[b] Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 10. tygodniu.

Deksametazon należy podawać w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11 i 12. każdego 21- dniowego cyklu, w cyklach 1.-8. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat lub z niedowagą (BMI <18,5) deksametazon można podawać w dawce 20 mg w dniach 1., 4., 8. i 11.

W celu uzyskania informacji na temat dawek i schematów dawkowania produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, patrz punkt 5.1 i odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

Schemat dawkowania w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat z cyklami 3-tygodniowymi)

Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, wynosi 1800 mg, podawana przez około 3–5 minut, zgodnie ze schematem dawkowania podanym w tabeli 6.

Tabela 6: Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Vd) (schemat z cyklami 3-tygodniowymi)	
Tygodnie	**Schemat**
Tygodnie: 1. do 9.	raz w tygodniu (w sumie 9 dawek)
Tygodnie: 10. do 24.[a]	co 3 tygodnie (w sumie 5 dawek)
Od 25. tygodnia do progresji choroby[b]	co 4 tygodnie

[a] Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 3 tygodnie podaje się w 10. tygodniu.

[b] Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 25. tygodniu.

Deksametazon należy podawać w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11 i 12. pierwszych 8 cykli leczenia bortezomibem lub w dawce zmniejszonej do 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku >75 lat, z niedowagą (BMI <18,5), źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami.

W celu uzyskania informacji na temat dawek i schematów dawkowania produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, patrz punkt 5.1 i odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

Tlący się szpiczak mnogi
Schemat dawkowania w monoterapii (4-tygodniowy cykl dawkowania)

Zalecana dawka wynosi 1800 mg produktu DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, podawana w ciągu około 3-5 minut, zgodnie z następującym schematem dawkowania, przedstawionym w tabeli 7.

Tabela 7: Schemat dawkowania produktu DARZALEX w monoterapii tlącego się szpiczaka mnogiego (schemat dawkowania w cyklu 4-tygodniowym)[a]	
Tygodnie	**Schemat**
Tygodnie 1. do 8.	raz w tygodniu (w sumie 8 dawek)
Tygodnie 9. do 24.[a]	co dwa tygodnie (w sumie 8 dawek)
Od tygodnia 25. do progresji choroby lub maksymalnie 3 lata[b]	co cztery tygodnie

[a] Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 9. tygodniu.

[b] Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 25. tygodniu.

Amyloidoza AL
Schemat dawkowania w skojarzeniu z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem (schemat z cyklami 4-tygodniowymi)

Zalecana dawka wynosi 1800 mg produktu DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, podawana w ciągu około 3-5 minut, zgodnie z następującym schematem dawkowania, przedstawionym w tabeli 8.

Tabela 8: Schemat dawkowania produktu DARZALEX w leczeniu amyloidozy łańcuchów lekkich w skojarzeniu z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem ([VCd]; schemat dawkowania w cyklu 4-tygodniowym)[a]	
Tygodnie	**Schemat**
Tygodnie 1. do 8.	raz w tygodniu (w sumie 8 dawek)
Tygodnie 9. do 24.[b]	co dwa tygodnie (w sumie 8 dawek)
Od tygodnia 25. do progresji choroby[c]	co cztery tygodnie

[a] W badaniu klinicznym produkt DARZALEX podawano do czasu progresji choroby lub maksymalnie do 24 cykli (~2 lata) od podania pierwszej dawki badanego leku.

[b] Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 9. tygodniu.

[c] Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 25. tygodniu.

W celu uzyskania informacji na temat dawek i schematów dawkowania produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, patrz punkt 5.1 i odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

Pominięcie dawki
W razie pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego DARZALEX, należy podać ją tak szybko jak to możliwe, a schemat dawkowania należy odpowiednio dostosować, utrzymując odstępy pomiędzy dawkami.

Modyfikacje dawki
Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego DARZALEX. W razie toksyczności hematologicznej (patrz punkt 4.4) może być konieczne opóźnienie podania dawki, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy. W celu uzyskania informacji na temat produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym DARZALEX, patrz odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

W badaniach klinicznych nie była wymagana modyfikacja szybkości podawania ani dawki produktu leczniczego DARZALEX, roztworu do wstrzykiwań podskórnych, w celu opanowania IRR.

Produkty lecznicze zalecane do jednoczesnego stosowania

Produkty lecznicze podawane przed wstrzyknięciem
W celu zmniejszenia ryzyka IRR należy wszystkim pacjentom, na 1-3 godzin przed każdym podaniem produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, podać produkty lecznicze podawane przed wstrzyknięciem (doustnie lub dożylnie) w następujący sposób::

- kortykosteroid (długodziałający lub o średnim czasie działania).
  - Monoterapia:
    metyloprednizolon 100 mg lub równoważną dawkę innego kortykosteroidu. Po drugim wstrzyknięciu dawkę kortykosteroidu można zmniejszyć do 60 mg metyloprednizolonu.
  - Terapia skojarzona:
    deksametazon 20 mg (lub odpowiednik), podawany przed każdym wstrzyknięciem produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych. Gdy w schemacie podstawowym znajduje się deksametazon, jego dawka terapeutyczna będzie zastępować premedykację w dniach podania produktu leczniczego DARZALEX (patrz punkt 5.1).
    Nie należy podawać dodatkowych kortykosteroidów, wchodzących w skład schematu podstawowego (np. prednizonu), w dniach podania produktu leczniczego DARZALEX, gdy pacjent otrzymał deksametazon (lub odpowiednik) w premedykacji.
- leki przeciwgorączkowe (paracetamol 650 do 1000 mg).
- leki przeciwhistaminowe (doustnie lub dożylnie difenhydramina 25 do 50 mg lub lek równoważny).
- u pacjentów z tlącym się szpiczakiem mnogim zaleca się stosowanie inhibitora leukotrienów (montelukast 10 mg doustnie lub odpowiednik) w 1. dniu 1. cyklu.

Produkty lecznicze podawane po wstrzyknięciu
W celu zmniejszenia ryzyka późnych IRR należy po wstrzyknięciu podać:
- Monoterapia:
  przez dwa dni, po każdym wstrzyknięciu (zaczynając od dnia po wstrzyknięciu) należy podawać doustny kortykosteroid (20 mg metyloprednizolonu lub równoważną dawkę kortykosteroidu o średnim czasie działania lub długodziałającego, zgodnie z lokalnymi standardami).
- Terapia skojarzona:
  należy rozważyć podanie małej dawki doustnej metyloprednizolonu (≤20 mg) lub odpowiednika dzień po wstrzyknięciu produktu leczniczego DARZALEX. Jednak, jeśli dzień po wstrzyknięciu produktu leczniczego DARZALEX podawany jest kortykosteroid wchodzący

w skład schematu podstawowego (np. deksametazon, prednizon), podawanie dodatkowych produktów leczniczych po wstrzyknięciu może nie być konieczne (patrz punkt 5.1).

Jeśli po pierwszych trzech wstrzyknięciach pacjent nie doświadcza istotnych IRR, można przerwać stosowanie kortykosteroidów podawanych po wstrzyknięciu (z wyłączeniem kortykosteroidów ze schematu podstawowego).

Ponadto, u pacjentów z przewlekłą chorobą obturacyjną płuc w wywiadzie, należy rozważyć zastosowanie po wstrzyknięciu krótko- i długodziałających leków rozszerzających oskrzela oraz wziewnych kortykosteroidów. Według uznania lekarza, po pierwszych czterech wstrzyknięciach, jeśli pacjent nie doświadcza istotnych IRR, można rozważyć odstawienie leków wziewnych.

Zapobieganie reaktywacji wirusa półpaśca
Należy rozważyć profilaktykę przeciwwirusową zapobiegającą reaktywacji wirusa półpaśca.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
Nie przeprowadzano badań daratumumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.
Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetyki (PK), nie wymaga się dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie przeprowadzano badań daratumumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.
Nie wymaga się dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie ma potrzeby dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego DARZALEX u dzieci w wieku poniżej 18 lat.
Dane nie są dostępne.

Masa ciała (>120 kg)
Ograniczona liczba pacjentów o masie ciała >120 kg była badana przy użyciu stałej dawki (1800 mg) produktu DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych i nie ustalono skuteczności u tych pacjentów. Obecnie nie zaleca się dostosowywania dawki w zależności od masy ciała (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych, nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być podawany wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym, w dawkach właściwych dla tej drogi podawania. Szczególne środki ostrożności przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Aby uniknąć zatkania się igły, należy umieścić igłę do iniekcji podskórnej lub zestaw do infuzji podskórnej na strzykawce bezpośrednio przed wstrzyknięciem.

Należy wstrzykiwać 15 ml roztworu DARZALEX do wstrzykiwań podskórnych do tkanki podskórnej brzucha w odległości około 7,5 cm w prawo lub lewo od pępka przez około 3-5 minut. Nie wstrzykiwać roztworu DARZALEX do wstrzykiwań podskórnych w inne miejsca ciała, ponieważ nie ma dostępnych danych.
Miejsca wstrzyknięć należy zamieniać naprzemiennie przy kolejnych wstrzyknięciach.

Roztworu DARZALEX do wstrzykiwań podskórnych nigdy nie należy wstrzykiwać w miejsca, w których skóra jest zaczerwieniona, zasiniona, wrażliwa, stwardniała lub w miejsca, gdzie występują blizny.

Należy wstrzymać lub spowolnić szybkość podawania, jeśli pacjent odczuwa ból. W przypadku, gdy ból nie zmniejsza się po spowolnieniu wstrzyknięcia, można wybrać drugie miejsce wstrzyknięcia po przeciwnej stronie brzucha, aby podać resztę dawki.

Podczas terapii produktem leczniczym DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, nie należy podawać innych produktów leczniczych do stosowania podskórnego w to samo miejsce, co DARZALEX.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje związane z infuzją (*Infusion-related reactions,* IRR)

DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, może powodować ciężkie i (lub) poważne IRR, w tym reakcje anafilaktyczne. W badaniach klinicznych, około 8,5% (134/1573) pacjentów doświadczyło IRR. Większość IRR wystąpiło po pierwszym wstrzyknięciu i były one stopnia 1-2. IRR występujące przy kolejnych wstrzyknięciach stwierdzano u 1% pacjentów (patrz punkt 4.8).

Mediana czasu do wystąpienia IRR po wstrzyknięciu produktu DARZALEX wyniosła 3,3 godziny (zakres 0,08-83 godzin). Większość IRR wystąpiła w dniu leczenia. Późniejsze IRR wystąpiły u 1% pacjentów.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe IRR mogą obejmować objawy ze strony układu oddechowego, takie jak: przekrwienie błony śluzowej nosa, kaszel, podrażnienie gardła, alergiczny nieżyt nosa, świszczący oddech, a także gorączkę, ból w klatce piersiowej, świąd, dreszcze, wymioty, nudności, niedociśnienie i niewyraźne widzenie. Wystąpiły ciężkie reakcje, w tym: skurcz oskrzeli, niedotlenienie, duszność, nadciśnienie, tachykardia i działania niepożądane dotyczące oczu (w tym wysięk naczyniówkowy, ostra krótkowzroczność i ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania) (patrz punkt 4.8).

Należy premedykować pacjentów z zastosowaniem leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i kortykosteroidów a także obserwować i konsultować pod kątem IRR, szczególnie podczas pierwszego i drugiego wstrzyknięcia. U pacjentów z utajonym szpiczakiem mnogim należy rozważyć podanie w premedykacji leków z grupy inhibitorów leukotrienów w dniu 1 cyklu 1.
W razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub zagrażającej życiu reakcji (stopnia 4.), należy natychmiast wdrożyć odpowiednie działania. Należy natychmiast i trwale przerwać leczenie produktem leczniczym DARZALEX (patrz punkty 4.2 i 4.3).

By zmniejszyć ryzyko późnych IRR, należy po wstrzyknięciu produktu leczniczego DARZALEX podawać wszystkim pacjentom doustne kortykosteroidy (patrz punkt 4.2). Pacjenci z przewlekłą chorobą obturacyjną płuc w wywiadzie mogą po wstrzyknięciu wymagać podania dodatkowych produktów leczniczych, aby zapobiec powikłaniom oddechowym. U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc należy rozważyć zastosowanie po wstrzyknięciu produktów leczniczych (np.

krótko i długo działających leków rozszerzających oskrzela i wziewnych kortykosteroidów). W razie wystąpienia objawów ze strony oczu należy przerwać infuzję produktu DARZALEX i niezwłocznie przeprowadzić konsultację okulistyczną przed wznowieniem podawania produktu DARZALEX (patrz punkt 4.2).

Neutropenia/trombocytopenia

DARZALEX może nasilić neutropenię i trombocytopenię indukowaną schematem podstawowym terapii (patrz punkt 4.8).
Należy okresowo w trakcie terapii badać całkowitą liczbę krwinek, zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych stosowanych w schemacie podstawowym. Należy obserwować pacjentów z neutropenią, czy nie występują objawy zakażenia. Może być konieczne opóźnienie podania produktu leczniczego DARZALEX, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy. U pacjentów z mniejszą masą ciała otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, obserwowano większy odsetek neutropenii; nie wiązało się to jednak z większym odsetkiem ciężkich infekcji. Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego DARZALEX. Można rozważyć leczenie wspomagające z zastosowaniem przetoczeń krwi lub podaniem czynników wzrostu.

Wpływ na wyniki pośredniego testu antyglobulinowego (test pośredni Coombs'a)

Daratumumab wiąże się z CD38, występującym w małych ilościach na erytrocytach (ang. *red blood cells*, RBCs), co może skutkować dodatnim wynikiem pośredniego testu Coombs'a. Ten dodatni wynik może utrzymywać się nawet przez 6 miesięcy od ostatniego podania daratumumabu. Należy wspomnieć, że daratumumab, związany z RBCs, może maskować wykrywanie przeciwciał na słabsze antygeny w surowicy pacjenta. Oznaczanie grupy krwi pacjenta – AB0 i Rh nie jest zaburzone.

Przed rozpoczęciem leczenia daratumumabem należy przeprowadzić typowanie i skrining pacjentów. Można rozważyć badanie fenotypu przed rozpoczęciem leczenia, zgodnie z lokalną praktyką. Daratumumab nie wpływa na wyniki badań genotypu erytrocytów, więc można je wykonać w dowolnym czasie.

W razie planowanego przetoczenia krwi, należy poinformować ośrodek krwiodawstwa o zaburzonych wynikach testów antyglobulinowych (patrz punkt 4.5). W razie konieczności natychmiastowego przetoczenia krwi można podać bez próby krzyżowej erytrocyty AB0/RhD - zgodnie z lokalną praktyką.

Wpływ na ocenę całkowitej odpowiedzi

Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG kappa, które jest wykrywalne za pomocą zarówno elektroforezy białek surowicy (SPE) oraz immunofiksacji (IFE), stosowanych w monitorowaniu klinicznym endogennego białka M (patrz punkt 4.5). Ta interakcja może wpływać na ocenę odpowiedzi całkowitej i progresji choroby u niektórych pacjentów z białkiem szpiczakowym IgG kappa.

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)

U pacjentów leczonych produktem DARZALEX stwierdzano reaktywację wirusa zapalenia wątroby typu B, w niektórych przypadkach zakończoną zgonem. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem DARZALEX, należy wykonać badanie przesiewowe na obecność HBV.
U pacjentów z pozytywnymi wynikami badań serologicznych na obecność HBV należy monitorować kliniczne i laboratoryjne objawy reaktywacji HBV, w trakcie i przez co najmniej sześć miesięcy po zakończeniu leczenia produktem DARZALEX. Należy postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi a w razie potrzeby klinicznej rozważyć konsultację ze specjalistą z dziedziny chorób wątroby.
U pacjentów, u których wystąpiła reaktywacja HBV podczas stosowania produktu leczniczego DARZALEX, należy wstrzymać leczenie produktem DARZALEX i wdrożyć odpowiednie leczenie. Wznowienie leczenia produktem DARZALEX u pacjentów, u których reaktywacja HBV jest

odpowiednio kontrolowana, należy omówić z lekarzami posiadającymi doświadczenie w leczeniu WZW B.

Masa ciała (>120 kg)

Istnieje możliwość zmniejszenia skuteczności produktu leczniczego DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych u pacjentów o masie ciała >120 kg (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera sorbitol (E420). Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy (HFI) nie powinni otrzymywać tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera również mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w dawce, co oznacza, że uznaje się go za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Jest mało prawdopodobne by dla daratumumabu, będącego przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, wydalanie nerkowe i metabolizm przy udziale enzymów wątrobowych były głównymi drogami eliminacji. W związku z tym nie oczekuje się, by zmiany aktywności enzymów metabolizujących leki mogły wpływać na eliminację daratumumabu. Ponieważ daratumumab ma duże powinowactwo do unikalnego epitopu na CD38, nie należy spodziewać się także, by wpływał on na aktywność enzymów metabolizujących leki.

Badania farmakokinetyki klinicznej postaci dożylnych lub podskórnych daratumumabu w skojarzeniu z lenalidomidem, pomalidomidem, talidomidem, bortezomibem, melfalanem, prednizonem, karfilzomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem wykazały brak istotnych klinicznie interakcji pomiędzy daratumumabem i tymi małocząsteczkowymi produktami leczniczymi.

Wpływ na wyniki pośredniego testu antyglobulinowego (pośredni test Coombs'a)

Daratumumab wiąże się z CD38 na erytrocytach i wpływa na wyniki testów zgodności, w tym testów przesiewowych i krzyżowych przeciwciał (patrz punkt 4.4). Metody zmniejszające wpływ daratumumabu obejmują: użycie ditiotreitolu (DTT) w badanej próbce, celem rozbicia wiązania daratumumabu lub inne lokalnie uznane metody. Ponieważ układ grupowy Kell jest także wrażliwy na DTT, jednostki krwi Kell-ujemne można przetaczać tylko po wykluczeniu lub zidentyfikowaniu alloprzeciwciał z zastosowaniem RBCs potraktowanych DTT. Alternatywnie, można także rozważyć badanie fenotypu lub genotypu (patrz punkt 4.4).

Wpływ na wyniki elektroforezy białek surowicy oraz immunofiksacji

Daratumumab może być wykrywany za pomocą elektroforezy białek surowicy (ang. *serum protein electrophoresis*, SPE) oraz immunofiksacji (ang. *immunofixation electrophoresis*, IFE), stosowanych w monitorowaniu chorobowych immunoglobulin monoklonalnych (białka M). Może to skutkować fałszywie dodatnimi wynikami badań SPE i IFE u pacjentów z białkiem szpiczakowym IgG kappa, wpływającym na wstępną ocenę całkowitej odpowiedzi, wg kryteriów IMWG (ang. *International Myeloma Working Group*). U pacjentów z utrzymującą się bardzo dobrą częściową odpowiedzią, gdy podejrzewa się zakłócający wpływ daratumumabu, należy rozważyć zastosowanie zwalidowanej, swoistej dla daratumumabu metody oznaczania IFE, w celu odróżnienia daratumumabu od innych pozostałych endogennych białek M w surowicy pacjenta, aby umożliwić ocenę całkowitej odpowiedzi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez 3 miesiące od zakończenia stosowania daratumumabu.

Ciąża

Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania daratumumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach są niewystarczające w odniesieniu do toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania produktu DARZALEX w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy daratumumab przenika do mleka ludzkiego.
Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy też przerwać/wstrzymać podawanie produktu leczniczego DARZALEX, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak dostępnych danych, by określić możliwy wpływ daratumumabu na płodność mężczyzn lub kobiet (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

DARZALEX nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże u pacjentów przyjmujących daratumumab zgłaszano uczucie zmęczenia i należy wziąć to pod uwagę w razie prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi każdego stopnia (u ≥ 20% pacjentów) podczas stosowania daratumumabu (postacie dożylna lub podskórna) w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym były: IRR, zmęczenie, nudności, biegunka, zaparcia, gorączka, kaszel, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, obrzęki obwodowe, neuropatia obwodowa, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból mięśniowo-szkieletowy i COVID-19. Ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, posocznica, obrzęk płuc, grypa, gorączka, odwodnienie, biegunka, migotanie przedsionków i omdlenie.

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych był podobny do profilu bezpieczeństwa postaci dożylej z wyjątkiem mniejszej częstości IRR. W badaniu fazy 3. MMY3012 neutropenia była jedynym działaniem niepożądanym zgłaszanym z częstością ≥ 5% większą dla produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w porównaniu do dożylnego daratumumabu (stopnia 3 lub 4: odpowiednio 13% vs 8%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 9 przedstawia działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX w postaci podskórnej lub dożylnej.

Dane odzwierciedlają ekspozycję na produkt leczniczy DARZALEX postać podskórną (1800 mg) u 1187 pacjentów ze szpiczakiem mnogim (MM). Dane obejmują 260 pacjentów z aktywnie

kontrolowanego badania fazy 3. (badanie MMY3012), którzy otrzymali DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w monoterapii, 149 pacjentów z aktywnie kontrolowanego badania 3. fazy (MMY3013), którzy otrzymywali podskórną postać produktu DARZALEX w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (D-Pd), 351 pacjentów z aktywnie kontrolowanego badania 3. fazy (MMY3014), którzy otrzymywali podskórną postać produktu DARZALEX w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (D VRd) oraz 197 nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których nie planowano przeszczepienia jako leczenia początkowego lub którzy nie kwalifikowali się do przeszczepienia z aktywnego kontrolowanego badania fazy 3. (MMY3019), którzy otrzymywali podskórnie produkt DARZALEX w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (D-VRd). Dane obejmują także trzy otwarte badania kliniczne, w których pacjenci otrzymywali DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w monoterapii (N=31, MMY1004 i MMY1008) i MMY2040, w których pacjenci otrzymywali DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w połączeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem (D-VMP, n=67), lenalidomid i deksametazon (D-Rd, n=65) lub bortezomib, lenalidomid i deksametazon (D-VRd, n=67). Dane odzwierciedlają ekspozycję u 193 pacjentów z tlącym się szpiczakiem mnogim o wysokim ryzyku rozwoju szpiczaka mnogiego, w randomizowanym badaniu 3. fazy (SMM3001), w którym pacjenci otrzymywali DARZALEX w postaci podskórnej jako monoterapię.

Dodatkowo, dane odzwierciedlają ekspozycję na leczenie 193 pacjentów z nowo rozpoznaną amyloidozą AL w badaniu 3. fazy z aktywną kontrolą (badanie AMY3001), w którym pacjenci otrzymywali podskórną postać produktu DARZALEX w skojarzeniu z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem (D-VCd).

Dane dotyczące bezpieczeństwa odzwierciedlają także ekspozycję na daratumumab podawany dożylnie (16 mg/kg mc.) u 2 324 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w tym u 1 910 pacjentów, którzy otrzymywali dożylny daratumumab w skojarzeniu ze schematami podstawowymi i 414 pacjentów, którzy otrzymywali dożylny daratumumab w monoterapii. Uwzględniono także działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Kategorie częstości występowania działań niepożądanych definiowano następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000) i bardzo rzadko (<1/10 000).

Tabela 9: Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w tym u pacjentów z tlącym się szpiczakiem mnogim o wysokim ryzyku rozwoju szpiczaka mnogiego i amyloidozą AL, leczonych daratumumabem w postaci dożylnej lub podskórnej.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość (%)	
			Wszystkie stopnie	Stopień 3-4
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie górnych dróg oddechowych[a]	bardzo często	46	3
	COVID-19[a,g]		23	6
	zapalenie płuc[a]		19	11
	zapalenie oskrzeli[a]		14	1
	zakażenie dróg moczowych	często	7	1
	posocznica[a]		4	4
	zakażenie cytomegalowirusem[a]	niezbyt często	<1	<1[#]
	reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B[a]		<1	<1
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia[a]	bardzo często	42	36
	trombocytopenia[a]		30	18
	niedokrwistość[a]		26	11
	limfopenia[a]		12	10
	leukopenia[a]		11	6

Zaburzenia układu immunologicznego	hipogammaglobulinemia[a]	często	3	<1[#]
	reakcja anafilaktyczna[b]	rzadko	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipokaliemia[a]	bardzo często	10	3
	zmniejszony apetyt		10	<1
	hiperglikemia	często	6	3
	hipokalcemia		6	1
	odwodnienie		2	1[#]
Zaburzenia psychiatryczne	bezsenność	bardzo często	17	1[#]
Zaburzenia układu nerwowego	obwodowa neuropatia	bardzo często	31	4
	ból głowy		11	<1[#]
	zawroty głowy	często	9	<1[#]
	parestezje		9	<1
	omdlenie		3	2[#]
Zaburzenia serca	migotanie przedsionków	często	4	1
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze[a]	często	9	4
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel[a]	bardzo często	22	<1[#]
	duszność[a]		18	2
	obrzęk płuc[a]	często	1	<1
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	bardzo często	33	5
	zaparcia		28	1
	nudności		22	1[#]
	ból brzucha		14	1
	wymioty		13	1[#]
	zapalenie trzustki[a]	często	1	<1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	bardzo często	12	1[#]
	świąd	często	6	<1[#]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból mięśniowo-szkieletowy[a,h]	bardzo często	35	3
	ból stawów		14	1
	skurcze mięśni		12	<1[#]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	bardzo często	24	4
	obrzęki obwodowe[a]		24	1
	gorączka		22	1
	astenia		19	2
	reakcje w miejscu wstrzyknięcia[d,e]		10	0
	dreszcze	często	8	<1[#]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	reakcje związane z infuzją[c]			
	daratumumab podawany dożylnie[f]	bardzo często	39	5
	daratumumab podawany podskórnie[e]	często	9	1

[#] Brak stopnia 4.

[a] Wskazuje zbiorczy termin.

[b] Na podstawie działań niepożądanych stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

[c] Reakcje związane z infuzją obejmują określone przez badaczy terminy związane z infuzją/wstrzyknięciem.

[d] Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują terminy określone przez badaczy jako związane z wstrzyknięciem daratumumabu.

[e] Częstość oparta tylko na badaniach podskórnego daratumumabu (N=1573).

[f] Częstość oparta tylko na badaniach dożylnego daratumumabu (N=2324).

[g] Częstość występowania opiera się na podzbiorze pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku w dniu 01 lutego 2020 r. lub po tej dacie (początek pandemii COVID-19) z badań MMY3003, MMY3006, MMY3008 i MMY3013 oraz wszystkich leczonych daratumumabem pacjentów z badań MMY3014, MMY3019 i SMM3001 (N = 1177).

[h] Ból mięśniowo-szkieletowy obejmuje ból pleców, ból w okolicy lędźwiowej, ból w okolicy pachwiny, ból mięśniowo-szkieletowy klatki piersiowej, ból mięśniowo-szkieletowy, sztywność mięśniowo-szkieletową, bóle mięśni, ból szyi, ból klatki piersiowej niezwiązany z sercem oraz ból kończyn.

Uwaga: Na podstawie danych od 3897 pacjentów ze szpiczakiem mnogim i amyloidozą AL leczonych daratumumabem dożylnie lub daratumumabem podskórnie.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z infuzją (Infusion-related reactions, IRR)
W badaniach klinicznych (monoterapia i terapie skojarzone; N=1573) produktu leczniczego DARZALEX postaci podskórnej, częstość występowania IRR każdego stopnia wynosiła 7,5% po pierwszym wstrzyknięciu produktu leczniczego DARZALEX (1800 mg, tydzień 1.), 0,5% po wstrzyknięciu w tygodniu 2. i 1,3% po następnych wstrzyknięciach. IRR stopnia 3. i 4. Obserwowano, odpowiednio, u 0,8% i u 0,1% pacjentów.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe IRR mogą obejmować objawy ze strony układu oddechowego, takie jak: przekrwienie błony śluzowej nosa, kaszel, podrażnienie gardła, alergiczny nieżyt nosa, świszczący oddech, a także: gorączkę, ból w klatce piersiowej, świąd, dreszcze, wymioty, nudności, niewyraźne widzenie i niedociśnienie. Wystąpiły ciężkie reakcje, w tym: skurcz oskrzeli, niedotlenienie, duszność, nadciśnienie, tachykardia i działania niepożądane dotyczące oczu (w tym wysięk naczyniówkowy, ostra krótkowzroczność i ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania) (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (Injection site reactions, ISR)
W badaniach klinicznych (N=1573) produktu leczniczego DARZALEX postaci podskórnej częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia dowolnego stopnia wynosiła 10,2%. Nie było ISR stopnia 3. lub 4. Najczęstszymi (> 1%) ISR w miejscu wstrzyknięcia był rumień i wysypka.

Zakażenia
U pacjentów ze szpiczakiem mnogim, otrzymujących daratumumab w monoterapii, całkowita częstość zakażeń była podobna w grupie otrzymującej DARZALEX podskórnie (52,9%) w porównaniu do grup otrzymujących daratumumab dożylnie (50,0%). Zakażenia stopnia 3. lub 4. występowały również z podobną częstością między produktem leczniczym DARZALEX w postaci podskórnej (11,7%), a dożylnym daratumumabem (14,3%). Większość zakażeń była możliwa do opanowania i rzadko prowadziła do przerwania leczenia. Zapalenie płuc było najczęściej zgłaszanym zakażeniem stopnia 3. lub 4. we wszystkich badaniach. W badaniach z aktywną kontrolą, przerwanie leczenia z powodu zakażeń wystąpiło u 1-4% pacjentów. Zakażeniami o przebiegu śmiertelnym były głównie zapalenia płuc i posocznica.

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących daratumumab dożylnie w terapii skojarzonej zgłaszano następujące zakażenia:
Zakażenia stopnia 3. lub 4:
W badaniach u pacjentów z nawrotami/lekoopornością: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd: 28%.
W badaniach u pacjentów z nowym rozpoznaniem: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.
Zakażenia ze skutkiem śmiertelnym stopnia 5.:

W badaniach pacjentów z nawrotem/lekoopornością DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%
W badaniach pacjentów z nowymi rozpoznaniami: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%.

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim, otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX w postaci podskórnej w terapii skojarzonej, zgłaszano następujące zakażenia:
Zakażenia stopnia 3. lub 4.: DPd: 28%, Pd: 23%; D-VRd: (kwalifikujący się do przeszczepienia): 35%, VRd (kwalifikujący się do przeszczepienia): 27%; D-VRd (niekwalifikujący się do przeszczepienia): 40%, VRd (niekwalifikujący się do przeszczepienia): 32%
Zakażenia stopnia 5. (ze skutkiem śmiertelnym): DPd: 5%, Pd: 3%; D-VRd: (kwalifikujący się do przeszczepienia): 2%, VRd (kwalifikujący się do przeszczepienia): 3%; D-VRd (niekwalifikujący się do przeszczepienia): 8%, VRd (kwalifikujący się do przeszczepienia): 6%
Klucz: D = daratumumab; Vd = bortezomib-deksametazon; Rd = lenalidomid-deksametazon; Pd = pomalidomid-deksametazon; VMP = bortezomib-melfalan-prednizon; VTd = bortezomib-talidomid-deksametazon; VRd=bortezomib-lenalidomid-deksametazon.

U pacjentów z tlącym się szpiczakiem mnogim o wysokim ryzyku rozwoju szpiczaka mnogiego, otrzymujących monoterapię produktem leczniczym DARZALEX w postaci podskórnej, zgłaszano następujące zdarzenia:
Zakażenia 3. lub 4. stopnia: DARZALEX w postaci podskórnej: 16%
Zakażenia 5. stopnia: DARZALEX w postaci podskórnej: 1%

U pacjentów z amyloidozą AL, otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX w postaci podskórnej w terapii skojarzonej, częstość zakażeń była następująca:
Zakażenia stopnia 3. lub 4.: D-VCd: 17%, VCd: 10%
Zakażenia stopnia 5.: D-VCd: 1%, VCd: 1%
Klucz: D=daratumumab; VCd=bortezomib-cyklofosfamid-deksametazon

Hemoliza
Istnieje teoretyczne ryzyko hemolizy. W badaniach klinicznych i obserwacjach po wprowadzeniu produktu do obrotu będzie prowadzone ciągłe monitorowanie tego zagrożenia.

Zaburzenia serca i kardiomiopatia związana z amyloidozą AL
Większość pacjentów w badaniu AMY3001 miała na początku kardiomiopatię związaną z amyloidozą AL (D-VCd 72% vs. VCd 71%). Zaburzenia serca stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 11% pacjentów D-VCd w porównaniu z 10% u pacjentów VCd, natomiast ciężkie zaburzenia serca wystąpiły u 16% w porównaniu z 13%, odpowiednio, u pacjentów D-VCd i VCd. Ciężkie zaburzenia serca występujące u ≥2% pacjentów obejmowały niewydolność serca (D-VCd 6,2% vs. VCd 4,3%), zatrzymanie krążenia (D-VCd 3,6% vs. VCd 1,6%) i migotanie przedsionków (D-VCd 2,1% vs. VCd 1,1%). Wszyscy pacjenci D-VCd, u których wystąpiły ciężkie lub zakończone zgonem zaburzenia czynności serca, mieli wyjściowo kardiomiopatię związaną z amyloidozą AL. Dłuższa mediana czasu trwania leczenia w ramieniu D-VCd w porównaniu z ramieniem VCd (odpowiednio, 9,6 miesięcy vs. 5,3 miesięcy) powinna być brana pod uwagę przy porównywaniu częstości występowania zaburzeń serca pomiędzy dwiema grupami leczenia. Częstość występowania, skorygowana ekspozycją (liczba pacjentów ze zdarzeniem na 100 pacjento-miesięcy w grupie ryzyka) ogólnych zaburzeń serca stopnia 3. lub 4. (1,2 vs. 2,3), niewydolności serca (0,5 vs. 0,6), zatrzymania krążenia (0,1 vs. 0,0) i migotania przedsionków (0,2 vs. 0,1), była porównywalna, odpowiednio, dla ramienia D-VCd i ramienia VCd.

Przy medianie obserwacji wynoszącej 11,4 miesięcy, przyczyną wszystkich zgonów (D-VCd 14% vs. VCd 15%) w badaniu AMY3001 była głównie kardiomiopatia związana z amyloidozą AL w obu ramionach leczenia.

Inne szczególne grupy pacjentów

W badaniu fazy 3. MMY3007, które porównywało terapię D-VMP z terapią VMP, u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, analiza bezpieczeństwa podgrupy pacjentów ze statusem

wydolności ECOG, wynoszącym 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), była zbieżna z populacją ogólną (patrz punkt 5.1).

Osoby w podeszłym wieku
Spośród 4553 pacjentów, którzy otrzymywali DARZALEX (n=1615 podskórnie; n=2938 dożylnie) w zalecanej dawce, 38% było w wieku od 65 do mniej niż 75 lat, a 15% miało 75 lat lub więcej. Nie zaobserwowano ogólnych różnic w skuteczności w zależności od wieku. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych była większa u starszych pacjentów niż u młodszych. Wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim nawracającym i opornym na leczenie (n=1 976) najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi, które występowały częściej u osób starszych (≥ 65 lat), było zapalenie płuc i posocznica. Wśród nowo rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikowali się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (n=777), najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym, które występowało częściej u osób starszych (≥75 lat), było zapalenie płuc. Wśród pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikowali się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (n=351), najczęstszym poważnym działaniem niepożądanym, które występowało częściej u osób w podeszłym wieku (≥65 lat), było zapalenie płuc. Wśród pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, u których nie planowano przeszczepienia jako leczenia początkowego lub którzy niekwalifikowali się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (n=197), najczęstszym poważnym działaniem niepożądanym, które występowało częściej u osób w podeszłym wieku (≥65 lat), było zapalenie płuc. Wśród pacjentów z tlącym się szpiczakiem mnogim i o wysokim ryzyku rozwoju szpiczaka mnogiego (n=193), najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym, które występowało częściej u osób w podeszłym wieku (w wieku ≥65 lat), było zapalenie płuc. Wśród pacjentów z nowo rozpoznaną amyloidozą AL (n=193), najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym, które występowało częściej u osób w podeszłym wieku (≥65 lat), było zapalenie płuc.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Nie było przypadku przedawkowania w badaniach klinicznych.

Leczenie

Nie ma specjalnego antidotum do stosowania przy przedawkowaniu daratumumabu. W razie przedawkowania, należy obserwować pacjenta pod kątem jakichkolwiek objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych i wdrożyć niezwłocznie odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, kod ATC: L01FC01.

DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20). rHuPH20 działa lokalnie i przejściowo w celu rozłożenia hialuronianu ((HA), naturalnie występującego glikoaminoglikanu znajdowanego w całym ciele) w macierzy zewnątrzkomórkowej

przestrzeni podskórnej, poprzez zerwanie połączenia między dwoma cukrami (N-acetyloglukozaminą i kwasem glukuronowym), które zawierają HA. Okres półtrwania rHuPH20 w skórze wynosi mniej niż 30 minut. Poziom hialuronianu w tkance podskórnej wraca do normy w ciągu 24 do 48 godzin z powodu szybkiej biosyntezy hialuronianu.

Mechanizm działania

Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, które łączy się z białkiem CD38, prezentowanym na powierzchni komórek różnych nowotworów hematologicznych, w tym na klonalnych komórkach plazmatycznych w szpiczaku mnogim i amyloidozie AL, a także na innych rodzajach komórek i tkanek. Białko CD38 ma wiele funkcji, takich jak: receptor pośredniczący w adhezji komórek, przenoszenie sygnałów i aktywność enzymatyczna.

Daratumumab wykazał w warunkach *in vivo* silne hamowanie wzrostu komórek nowotworowych z ekspresją CD38. Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono, że daratumumab może wykorzystywać wiele funkcji efektorowych, powodując śmierć komórek nowotworowych za pośrednictwem układu immunologicznego. Te badania wskazują, że daratumumab może indukować lizę komórek nowotworowych za pomocą cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza, cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał w nowotworach z ekspresją CD38. Liza indukowana daratumumabem zmniejszała liczbę komórek supresorowych pochodzenia szpikowego (CD38+MDSCs), regulatorowych komórek T (CD38+T_{regs}) i komórek B (CD38+B_{regs}). Komórki T (CD3+, CD4+ i CD8+) także mają ekspresję CD38 zależną od etapu rozwoju i poziomu aktywacji. Podczas terapii daratumumabem stwierdzano istotne zwiększenie bezwzględnej liczby i odsetka limfocytów T CD4+ i CD8+ T w pełnej krwi obwodowej oraz szpiku kostnym. Ponadto, sekwencjonowanie DNA receptora komórek T potwierdziło, że podczas terapii daratumumabem zwiększała się klonalność komórek T, co wskazuje na właściwości immunomodulacyjne, które mogą wpływać na odpowiedź kliniczną.

Daratumumab indukował apoptozę w warunkach *in vitro* po wiązaniu krzyżowym z udziałem receptora Fc. Ponadto, daratumumab modulował aktywność enzymatyczną CD38, hamując aktywność cyklazy i stymulując aktywność hydrolazy. Znaczenie tych działań *in vitro* nie jest do końca poznane w warunkach klinicznych ani nie wiadomo jakie są ich implikacje na rozwój komórek nowotworowych.

Działanie farmakodynamiczne

Liczba komórek NK (ang. Natural killer) i komórek T
Komórki NK mają wysoką ekspresję CD38 i są wrażliwe na lizę wywoływaną przez daratumumab. Podczas terapii daratumumabem stwierdzano zmniejszenie całkowitej liczby i odsetka komórek NK (CD16+CD56+) i aktywowanych komórek NK (CD16+$CD56^{dim}$) w pełnej krwi obwodowej oraz szpiku kostnym. Jednakże, wyjściowa liczba komórek NK nie korelowała z odpowiedzią kliniczną.

Immunogenność

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w tym szpiczakiem tlącym się, u których istnieje wysokie ryzyko rozwoju szpiczaka mnogiego, i u pacjentów z amyloidozą AL, leczonych daratumumabem podawanym podskórnie w monoterapii i terapii skojarzonej w badaniach klinicznych, mniej niż 1% pacjentów wytworzyło w trakcie leczenia przeciwciała przeciwko daratumumabowi, a 8 pacjentów uzyskało dodatni wynik testu na obecność przeciwciał neutralizujących.

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w tym szpiczakiem tlącym się, u których istnieje wysokie ryzyko rozwoju szpiczaka mnogiego, i u pacjentów z amyloidozą AL, częstość pojawiających się w trakcie leczenia przeciwciał przeciw rHuPH20 wynosiła 8,9% (133/1491) u pacjentów otrzymujących produkt DARZALEX podskórnie w monoterapii lub produkt DARZALEX podskórnie w terapii skojarzonej, a 1 pacjent uzyskał pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał neutralizujących. Przeciwciała przeciwko rHuPH20 nie miały wpływu na ekspozycję na daratumumab. Znaczenie

kliniczne powstawania przeciwciał przeciw daratumumabowi lub przeciw rHuPH20 po leczeniu produktem DARZALEX w postaci podskórnej nie jest znane.

Doświadczenie kliniczne dotyczące produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych (postać podawana podskórnie)

Monoterapia - nawracający/oporny na leczenie szpiczak mnogi
MMY3012, otwarte - randomizowane, badanie fazy 3., typu „non-inferiority" porównało skuteczność i bezpieczeństwo terapii produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych (1800 mg), z daratumumabem podawanym dożylnie (16 mg/kg) u pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej 3 wcześniejsze linie leczenia obejmującego inhibitor proteasomu (PI) i czynnik immunomodulujący (IMID) lub osób z podwójną opornością na PI i IMID. Leczenie kontynuowano aż do nieakceptowalnej toksyczności lub postępu choroby.

Randomizowano ogółem 522 pacjentów: 263 do ramienia otrzymującego DARZALEX podskórnie i 259 do ramienia otrzymującego daratumumab dożylnie. Wyjściowe cechy demograficzne i charakterystyka choroby były podobne w obu grupach leczenia. Mediana wieku pacjentów wynosiła 67 lat (zakres: 33-92 lata), 55% stanowili mężczyźni, a 78% było rasy białej. Mediana masy ciała pacjenta wynosiła 73 kg (zakres: 29-138 kg). Pacjenci otrzymali medianę 4 wcześniejszych linii leczenia. W sumie 51% pacjentów miało wcześniej autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ASCT), 100% pacjentów było wcześniej leczonych zarówno PI, jak i IMiD, a większość pacjentów była oporna na wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe, w tym zarówno PI, jak i IMiD (49%).

W badaniu osiągnięto pierwszorzędowe punkty końcowe: całkowitą odpowiedź (ORR) według kryteriów odpowiedzi IMWG (tabela 10) oraz maksymalne C_{min} przed podaniem dawki w cyklu 3. dniu 1. (patrz punkt 5.2).

Tabela 10: Kluczowe wyniki badania MMY3012

	Daratumumab podanie podskórne (N= 263)	**Daratumumab podanie dożylne (N= 259)**
Pierwszorzędowy punkt końcowy		
Ogólna odpowiedź (sCR + CR + VGPR + PR), n (%)[a]	108 (41,1%)	96 (37,1%)
95% CI (%)	(35,1%, 47,3%)	(31,2%, 43,3%)
Współczynnik odsetka odpowiedzi (95% CI) [b]		1,11 (0,89; 1,37)
CR lub lepsza, n (%)	5 (1,9%)	7 (2,7%)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	45 (17,1%)	37 (14,3%)
Odpowiedź częściowa (PR)	58 (22,1%)	52 (20,1%)
Drugorzędowy punkt końcowy		
Częstość reakcji związanych z infuzją, n (%)[c]	33 (12,7%)	89 (34,5%)
Przeżycie bez progresji, miesiące		
Mediana (95% CI)	5,59 (4,67; 7,56)	6,08 (4,67; 8,31)
Iloraz ryzyka (95% CI)		0,99 (0,78, 1,26)

[a] Na podstawie populacji z intencją leczenia.

[b] Wartość p <0,0001 z testu Farringtona-Manninga dla hipotezy „non-inferiority".

[c] Na podstawie populacji bezpieczeństwa. Wartość p <0,0001 z testu chi-kwadrat Cochrana-Mantela-Haenszela.

Po medianie czasu obserwacji, wynoszącej 29,3 miesięcy, mediana OS wynosiła 28,2 miesięcy (95% CI: 22,8, NE) w ramieniu z postacią podskórną produktu DARZALEX i 25,6 miesięcy (95% CI: 22,1, NE) w ramieniu z daratumumabem podawanym dożylnie.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji, w tym u pacjentów o mniejszej masie ciała, były spójne dla znanych profili bezpieczeństwa produktu leczniczego DARZALEX w postaci podskórnej i dożylnego daratumumabu.

Wyniki zmodyfikowanego – CTSQ - kwestionariusza dla pacjentów oceniających zadowolenie z terapii, wykazał, że pacjenci otrzymujący produkt leczniczy DARZALEX w postaci podskórnej byli bardziej zadowoleni z leczenia w porównaniu z pacjentami otrzymującymi dożylny daratumumab. Jednak badania otwarte - podlegają zakłóceniom.

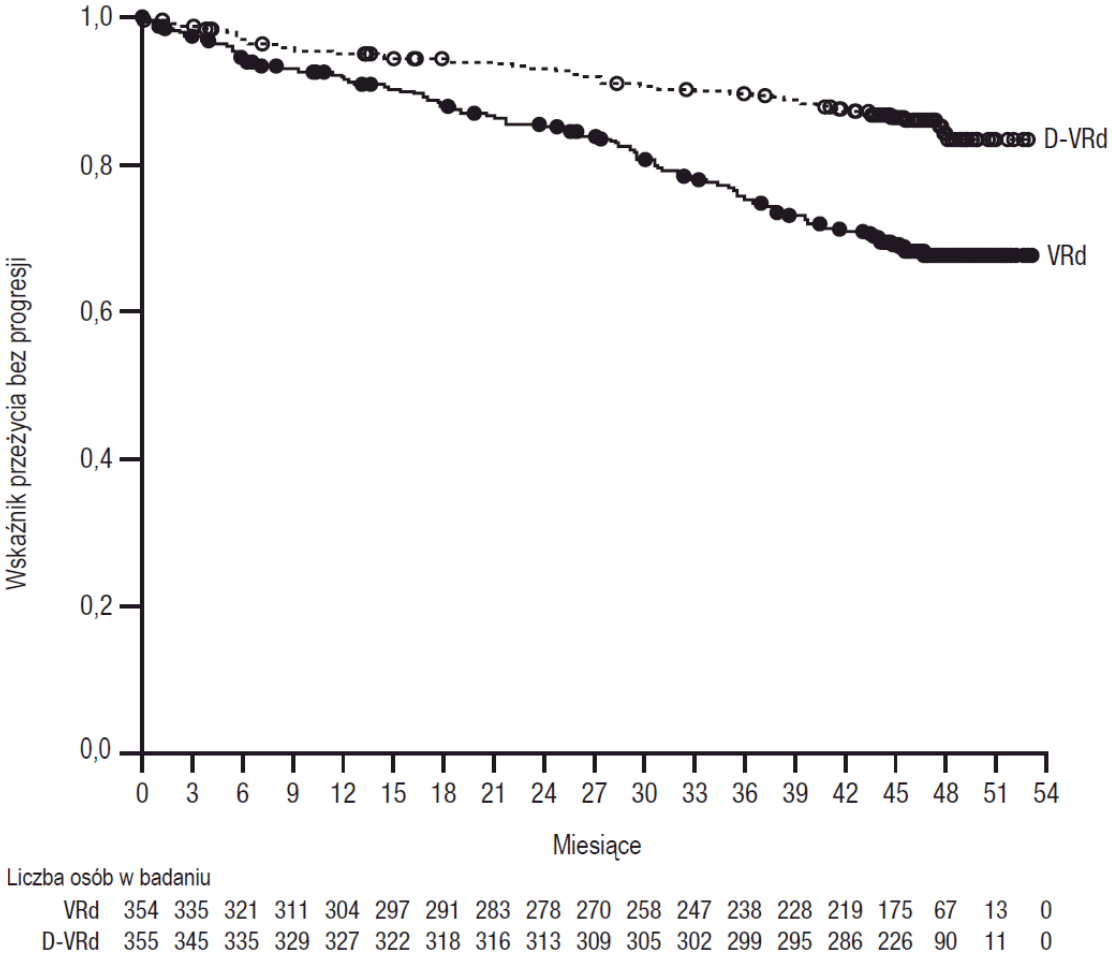
Terapie skojarzone w szpiczaku mnogim

Leczenie skojarzone z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (VRd) u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, kwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT)
Badanie MMY3014 było otwartym, randomizowanym, aktywnie kontrolowanym badaniem 3. fazy, w którym porównywano leczenie indukcyjne i konsolidujące z zastosowaniem podskórnej postaci produktu DARZALEX (1800 mg) w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (D-VRd), a następnie leczenie podtrzymujące z zastosowaniem produktu DARZALEX w skojarzeniu z lenalidomidem, do terapii bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (VRd), a następnie terapii podtrzymującej lenalidomidem u pacjentów w wieku 70 lat i młodszych z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim kwalifikujących się do ASCT, do czasu udokumentowanej progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Dozwolone było zastosowanie krótkiego doraźnego leczenia kortykosteroidami (odpowiednik deksametazonu w dawce 40 mg/dobę przez maksymalnie 4 dni) przed rozpoczęciem leczenia. Pacjenci otrzymywali postać podskórną produktu leczniczego DARZALEX (1800 mg), podawaną raz w tygodniu (w dniach 1., 8., 15. i 22.) w cyklach 1. i 2., a następnie raz na dwa tygodnie (w dniach 1. i 15.) w cyklach 3. i 6. W leczeniu podtrzymującym (cykle 7+) pacjenci otrzymywali postać podskórną produktu leczniczego DARZALEX (1800 mg) raz na cztery tygodnie. Pacjenci, którzy osiągnęli ujemny wynik MRD utrzymujący się przez 12 miesięcy i otrzymywali leczenie podtrzymujące przez co najmniej 24 miesiące, przerwali leczenie podskórną postacią produktu DARZALEX (1800 mg). Bortezomib podawano we wstrzyknięciu podskórnym (SC) w dawce 1,3 mg/m^2 powierzchni ciała dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie (dni 1., 4., 8. i 11.) powtarzanych 28-dniowych (4-tygodniowych) cykli 1.-6. Lenalidomid podawano doustnie w dawce 25 mg na dobę w dniach od 1. do 21. podczas cykli 1.- 6. W leczeniu podtrzymującym (cykle 7+) pacjenci otrzymywali lenalidomid w dawce 10 mg na dobę w dniach 1.-28. (w sposób ciągły) każdego cyklu do czasu udokumentowanej progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Deksametazon (doustnie lub dożylnie) podawano w dawce 40 mg w dniach 1.-4. i 9.-12. cyklach 1.-6. W dniach iniekcji podskórnej produktu leczniczego DARZALEX (1800 mg) dawkę deksametazonu podawano doustnie lub dożylnie jako produkt leczniczy poprzedzający wstrzyknięcie produktu DARZALEX. Dawki bortezomibu, lenalidomidu i deksametazonu dostosowywano zgodnie z zaleceniami producenta.

Łącznie 709 pacjentów poddano randomizacji: 355 do ramienia D-VRd i 354 do ramienia VRd. Podstawowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były podobne w obu grupach leczenia. Mediana wieku wynosiła 60 lat (zakres: od 31 do 70 lat). Większość pacjentów stanowili mężczyźni (59%), 64% miało wynik w skali ECOG równy 0,31% miało wynik w skali ECOG równy 1, a 5% miało wynik w skali ECOG równy 2. Ponadto, 51% miało I stopień zaawansowania według ISS, 34% miało II stopień zaawansowania według ISS, 15% miało III stopień zaawansowania według ISS, 75% miało standardowe ryzyko cytogenetyczne, 22% miało wysokie ryzyko cytogenetyczne (del17p, t[4;14], t[14;16]), a 3% miało nieokreślone ryzyko cytogenetyczne.

Przy medianie obserwacji wynoszącej 47,5 miesięcy, pierwotna analiza PFS w badaniu MMY3014 wykazała poprawę PFS w ramieniu D-VRd w porównaniu z ramieniem VRd (HR=0,42; 95% CI: 0,30, 0,59; p<0,0001). Nie osiągnięto mediany PFS w żadnym z ramion.

Wykres 1: Krzywe Kaplana-Meiera PFS w badaniu MMY3014



Dodatkowe wyniki skuteczności z badania MMY3014 przedstawiono w tabeli 11 poniżej.

Tabela 11: Wyniki skuteczności z badania MMY3014[a]

	D-VRd (n= 355)	**VRd (n= 354)**	**Iloraz szans (95% CI)[d]**
Ogólna odpowiedź (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)[a]	343 (96,6%)	332 (93,8%)	
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	246 (69,3%)	158 (44,6%)	
Odpowiedź całkowita (CR)	66 (18,6%)	90 (25,4%)	
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	26 (7,3%)	68 (19,2%)	
Odpowiedź częściowa (PR)	5 (1,4%)	16 (4,5%)	
CR lub lepsza (sCR+CR)	312 (87,9%)	248 (70,1%)	3,13 (2,11; 4,65)
95% CI (%)	(84,0%; 91,1%)	(65,0%; 74,8%)	
Wartość-p[b]			<0,0001
Ogólny odsetek ujemnych wyników[a,c]	267 (75,2%)	168 (47,5%)	3,40 (2,47; 4.69)
95% CI (%)	(70,4%; 79,6%)	(42,2%; 52.8%)	
Wartość p[b]			<0,0001

D-VRd=daratumumab-bortezomib-lenalidomid-deksametazon; VRd=bortezomib-lenalidomid-deksametazon; MRD=minimalna choroba resztkowa; CI=przedział ufności

[a] Na podstawie populacji z intencją leczenia

[b] Wartość p z testu Chi-kwadrat Cochrana Mantela-Haenszela

[c] Pacjenci osiągnęli zarówno ujemny wynik MRD (próg 10^{-5}), jak i CR lub lepszą odpowiedź

[d] Zastosowano oszacowanie Mantela-Haenszela wspólnego ilorazu szans dla tabel warstwowych

Leczenie skojarzone bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (VRd) u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, u których ASCT nie jest planowana jako terapia początkowa lub którzy nie kwalifikują się do ASCT
Badanie MMY3019 było otwartym, randomizowanym, aktywnie kontrolowanym badaniem fazy 3., w którym porównywano leczenie podskórną postacią produktu DARZALEX (1800 mg) w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (D-VRd) z leczeniem bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (VRd) u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, u których nie planowano ASCT jako leczenia początkowego lub którzy nie kwalifikowali się do ASCT. Dozwolone było doraźne podanie krótkiego kursu kortykosteroidów (odpowiednik deksametazonu w dawce 40 mg/dobę przez maksymalnie 4 dni) przed rozpoczęciem leczenia. Pacjenci otrzymywali podskórną postać produktu DARZALEX (1800 mg) raz w tygodniu (dni 1., 8. i 15.) w cyklach od 1. do 2., a następnie raz na trzy tygodnie w cyklach od 3. do 8. oraz raz na cztery tygodnie w cyklu 9. i kolejnych, aż do udokumentowanej progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Bortezomib podawano we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 1,3 mg/m^2 powierzchni ciała dwa razy w tygodniu (dni 1., 4., 8. i 11.) w powtarzanych 21-dniowych (3-tygodniowych) cyklach 1.-8. Lenalidomid podawano doustnie w dawce 25 mg na dobę w dniach 1.-14. podczas cykli 1.-8. oraz w dniach 1.-21. podczas cyklu 9. i kolejnych. Deksametazon podawano doustnie w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego 21-dniowego (3-tygodniowego) cyklu podczas cykli 1.-8. oraz w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego 28-dniowego (4-tygodniowego) cyklu 9. i kolejnych. W dniach podawania podskórnej postaci produktu DARZALEX (1800 mg) dawkę deksametazonu podawano doustnie lub dożylnie jako premedykacja. Dawki bortezomibu, lenalidomidu i deksametazonu dostosowano zgodnie z zaleceniami producenta.

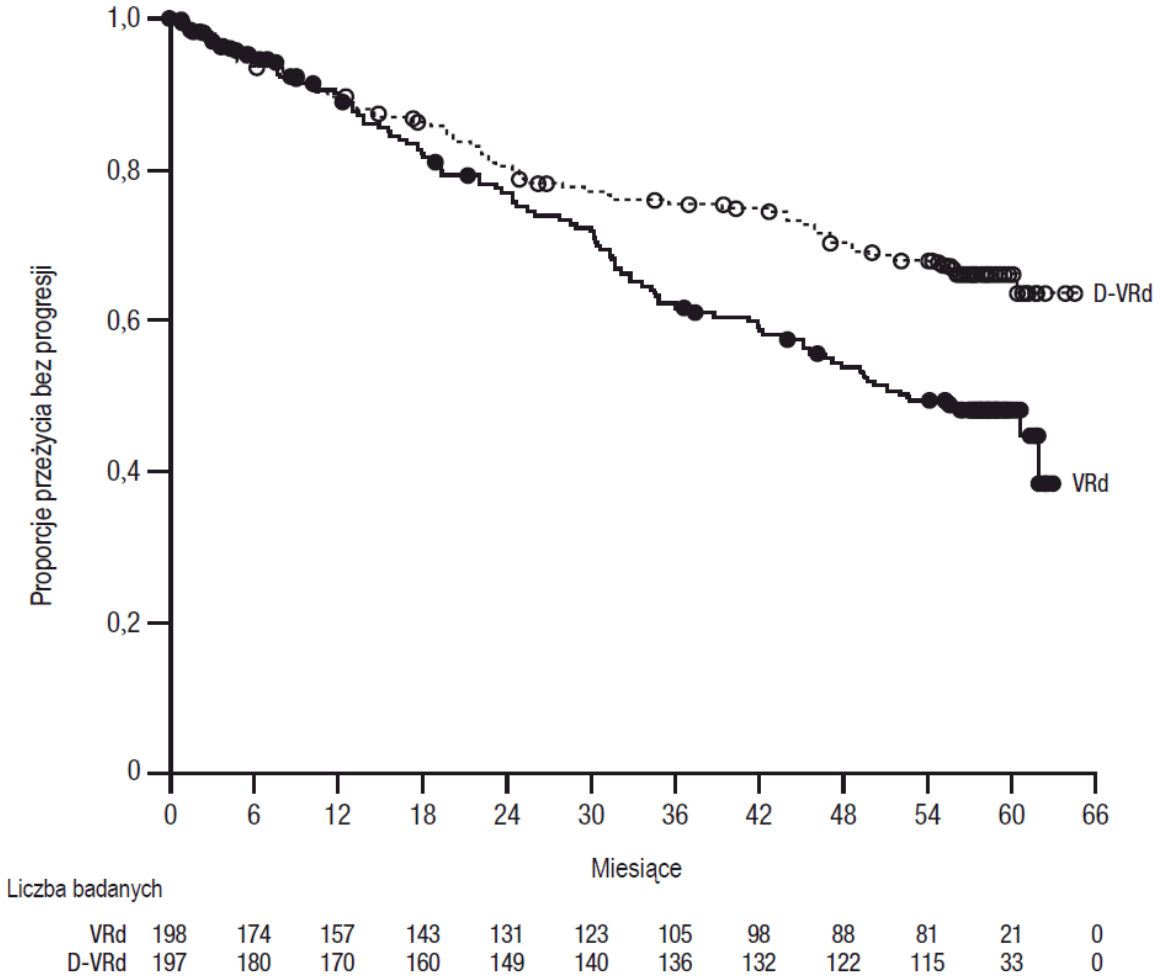
Łącznie randomizacją objęto 395 pacjentów: 197 do ramienia D-VRd i 198 do ramienia VRd. Podstawowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były podobne w obu grupach terapeutycznych. Mediana wieku wynosiła 70 lat (zakres: od 31 do 80 lat). Pięćdziesiąt procent pacjentów stanowili mężczyźni, 39% miało wynik w skali ECOG równy 0, 51% miało wynik w skali ECOG równy 1, a 9% miało wynik w skali ECOG równy 2. Osiemnaście procent pacjentów miało mniej niż 70 lat i niekwalifikowało się do przeszczepienia, a 27% miało mniej niż 70 lat i miało odroczony termin przeszczepienia. Dodatkowo, 34% miało I stopień zaawansowania według ISS, 38% - II stopień zaawansowania według ISS, 28% - III stopień zaawansowania według ISS, 75% miało standardowe ryzyko cytogenetyczne, 13% miało wysokie ryzyko cytogenetyczne (del17p, t[4;14], t[14;16]), a 11% miało nieokreślone ryzyko cytogenetyczne.

Przy medianie obserwacji wynoszącej 22,3 miesiąca, pierwotna analiza MRD w badaniu MMY3019 wykazała poprawę ogólnego wskaźnika ujemnego wyniku MRD (według NGS na poziomie lub poniżej 10^{-5}) u pacjentów osiągających CR lub lepszą odpowiedź w ramieniu D-VRd w porównaniu z ramieniem VRd. Ogólny wskaźnik negatywności MRD wynosił 53,3% (95% CI: 46,1, 60,4) w ramieniu D-VRd i 35,4% (95% CI: 28,7, 42,4) w ramieniu VRd (iloraz szans [D-VRd vs VRd] 2,07 przy 95% CI: 1,38, 3,10; p=0,0004).

W czasie pierwotnej analizy MRD zaobserwowano poprawę ogólnego wskaźnika CR lub lepszą odpowiedź w ramieniu D-VRd w porównaniu z ramieniem VRd. Ogólny wskaźnik CR lub lepsza odpowiedź wynosiły 76,6% (95% CI: 70,1, 82,4) w ramieniu D-VRd i 59,1% (95% CI: 51,9, 66,0) w ramieniu VRd (iloraz szans [D-VRd vs VRd] 2,31; 95% CI: 1,48, 3,60; p=0,0002).

Przy medianie obserwacji wynoszącej 39 miesięcy, pośrednia analiza PFS w badaniu MMY3019 wykazała poprawę PFS w ramieniu D-VRd w porównaniu z ramieniem VRd (HR=0,61; 95% CI: 0,42, 0,90; p=0,0104). Mediana PFS nie została osiągnięta w żadnym z ramion. Dzięki bardziej dojrzałym danym PFS w końcowej analizie PFS, efekt leczenia dla PFS został poprawiony przy współczynniku ryzyka wynoszącym 0,57 (95% CI: 0,41, 0,79). Mediana PFS nie została osiągnięta w ramieniu D-VRd i wynosiła 52,6 miesiące w ramieniu VRd.

Wykres 2: Krzywa Kaplana-Meiera PFS w analizie końcowej w badaniu MMY3019



W czasie pośredniej analizy PFS, w ramieniu D-VRd w porównaniu z ramieniem VRd zaobserwowano poprawę wskaźnika trwałej negatywności MRD po 1 roku (według NGS na poziomie 10^{-5} lub poniżej) u pacjentów osiągających CR lub lepszą odpowiedź. Wskaźnik trwałej negatywności MRD wynosił 42,6% (95% CI: 35,6, 49,9) w ramieniu D-VRd i 25,3% (95% CI: 19,4, 31,9) w ramieniu VRd (iloraz szans [D-VRd vs VRd] 2,18 przy 95% CI: 1,42, 3,34; p=0,0003).

Dodatkowe wyniki skuteczności z badania MMY3019 przedstawiono w tabeli 12 poniżej.

Tabela 12: Wyniki skuteczności z końcowej analizy PFS badania MMY3019[a]

	D-VRd (n= 197)	**VRd (n= 198)**
Całkowity odsetek ujemnych wyników MRD[b]	120 (60,9%)	78 (39,4%)
Iloraz szans (95% CI)[c]	2,37 (1,58; 3,55)	
Trwały odsetek ujemnych wyników[d]	96 (48,7%)	52 (26,3%)
Iloraz szans (95% CI)[c]	2,63 (1,73; 4,00)	
CR lub lepsza odpowiedź (sCR+CR)	160 (81,2%)	122 (61,6%)
Iloraz szans (95% CI)[c]	2,73 (1,71; 4,34)	
Ogólna odpowiedź (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)[a]	191 (97,0%)	184 (92,9%)
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	128 (65,0%)	88 (44,4%)
Odpowiedź całkowita (CR)	32 (16,2%)	34 (17,2%)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	23 (11,7%)	50 (25,3%)
Odpowiedź częściowa (PR)	8 (4,1%)	12 (6,1%)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza (sCR + CR + VGPR)	183 (92,9%)	172 (86,9%)

D-VRd=daratumumab-bortezomib-lenalidomid-deksametazon; VRd=bortezomib-lenalidomid-deksametazon; MRD=minimalna choroba resztkowa; CI=przedział ufności

[a] W oparciu o populację z zamiarem leczenia, mediana obserwacji 59 miesięcy

[b] Pacjenci osiągnęli zarówno negatywność MRD (próg na poziomie lub poniżej 10^{-5}), jak i CR lub lepszą odpowiedź

[c] Zastosowano oszacowanie Mantela Haenszela wspólnego współczynnika dla tabel stratyfikowanych. Czynnikami stratyfikacji są: Stopień zaawansowania ISS (I, II, III), wiek/kwalifikowalność do przeszczepienia (<70 lat niekwalifikujący się, lub wiek<70 lat i odmowa przeszczepienia, lub wiek ≥70 lat) zgodnie z randomizacją. Iloraz szans >1 wskazuje na korzyść dla D-VRd.

[d] Trwały ujemny wynik MRD definiuje się jako MRD ujemny i potwierdzony w odstępie co najmniej 1 roku bez MRD dodatniego pomiędzy tymi okresami.

Terapie skojarzone w szpiczaku mnogim

MMY2040 było otwartym badaniem oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego DARZALEX w postaci podskórnej w dawce 1800 mg:

- w skojarzeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem (D-VMP) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim (MM), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia. Bortezomib podawano we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 1,3 mg/m^2 powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu w tygodniach 1., 2., 4. i 5. w pierwszym cyklu 6-tygodniowym (cykl 1., 8 dawek), a następnie podawano raz na tydzień w tygodniach 1., 2., 4. i 5. przez osiem kolejnych 6-tygodniowych cykli (cykle 2.– 9.; 4 dawek w cyklu). Melfalan 9 mg/m^2, i prednizon 60 mg/m^2 podawano doustnie w dniach 1. do 4. w dziewięciu 6-tygodniowych cyklach (cykle 1.– 9.). Podawany podskórnie DARZALEX kontynuowano do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.
- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (D-Rd) u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MM. Lenalidomid (25 mg raz dziennie doustnie w dniach 1.- 21. powtarzalnych 28-dniowych [4-tygodniowych] cykli) podawano z małą dawką deksametazonu 40 mg/tydzień (lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień dla pacjentów w wieku >75 lat, lub BMI <18,5). Podawany podskórnie DARZALEX kontynuowano do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.
- w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (D-VRd) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy kwalifikują się do przeszczepienia. Bortezomib podawano we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 1,3 mg/m^2 powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu w tygodniach 1. i 2. Lenalidomid podawano doustnie w dawce 25 mg na dobę w dniach 1.– 14.; małą dawkę deksametazonu podawano w dawce 40 mg/tydzień w cyklach 3-tygodniowych. Całkowity czas trwania leczenia wynosił 4 cykle.

Do badania włączono 199 pacjentów (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67). Wyniki skuteczności określono za pomocą algorytmu komputerowego z zastosowaniem kryteriów IMWG. W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy ORR dla D-VMP i D-Rd oraz pierwszorzędowy punkt końcowy VGPR lub lepszą dla D-VRd (patrz tabela 13).

Tabela 13: Wyniki skuteczności z badania MMY2040

	D-VMP (n= 67)	**D-Rd (n= 65)**	**D-VRd (n= 67)**
Ogólna odpowiedź (sCR + CR + VGPR + PR), n (%)[a]	60 (89,6%)	61 (93,8%)	65 (97,0%)
90% CI (%)	(81,3%, 95,0%)	(86,5%, 97,9%)	(90,9%, 99,5%)
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	13 (19,4%)	12 (18,5%)	6 (9,0%)
Odpowiedź całkowita (CR)	19 (28,4%)	13 (20,0%)	5 (7,5%)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	20 (29,9%)	26 (40,0%)	37 (55,2%)
Odpowiedź częściowa (PR)	8 (11,9%)	10 (15,4%)	17 (25,4%)
VGPR lub lepsza (sCR + CR + VGPR)	52 (77,6%)	51 (78,5%)	48 (71,6%)
90% CI (%)	(67,6%, 85,7%)	(68,4%, 86,5%)	(61,2%, 80,6%)

D-VMP = daratumumab-bortezomib-melfalan-prednizon; D-Rd = daratumumab-lenalidomid-deksametazon; D-VRd = daratumumab-bortezomib-lenalidomid-deksametazon; Daratumumab = DARZALEX postać podskórna; CI = przedział ufności.

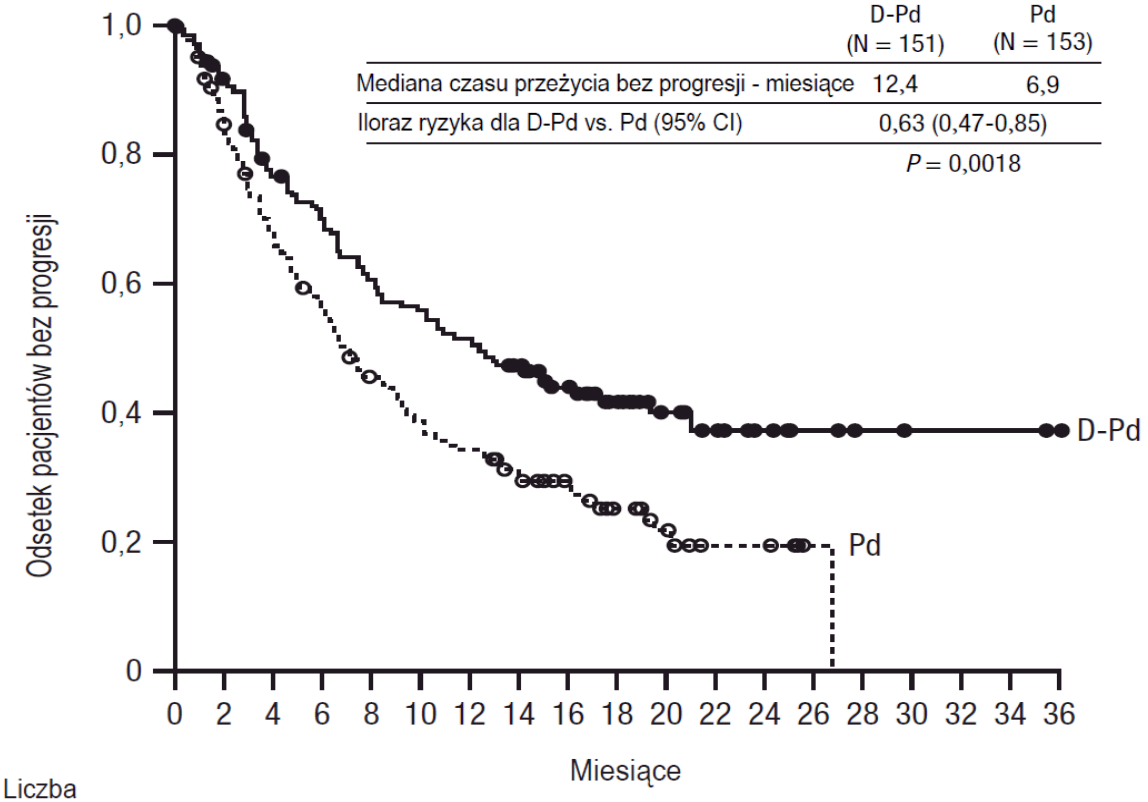
[a] Na podstawie danych od leczonych osób

Leczenie skojarzone z pomalidomidem i deksametazonem (Pd):
Badanie MMY3013 było otwartym, randomizowanym, aktywnie kontrolowanym badaniem 3. fazy, w którym porównywano leczenie produktem DARZALEX w postaci podskórnej (1800 mg) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w małej dawce (D-Pd) z leczeniem pomalidomidem i deksametazonem w małej dawce (Pd) u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia lenalidomidem i inhibitorem proteasomu (PI). Pomalidomid (4 mg raz na dobę doustnie w dniach 1.-21. powtarzanych 28-dniowych [4-tygodniowych] cykli) podawano z małą dawką doustnego lub dożylnego deksametazonu 40 mg/tydzień (lub zmniejszoną dawką 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku >75 lat). W dniach podawania produktu DARZALEX w postaci podskórnej, 20 mg dawki deksametazonu podawano jako premedykację a pozostałą część podawano następnego dnia po podaniu. W przypadku pacjentów otrzymujących zmniejszoną dawkę deksametazonu, cała dawka 20 mg była podawana jako premedykacja przed podaniem produktu DARZALEX w postaci podskórnej. Dostosowanie dawki pomalidomidu i deksametazonu odbywało się zgodnie z drukami informacyjnymi producenta. Leczenie kontynuowano w obu ramionach do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Randomizację przeprowadzono u 304 pacjentów: 151 do ramienia D-Pd i 153 do ramienia Pd. Do badania włączono pacjentów z udokumentowanymi dowodami progresji choroby w trakcie lub po zakończeniu ostatniego schematu. Pacjenci, u których podczas wcześniejszej terapii wystąpiła wysypka stopnia ≥3, zostali wykluczeni zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego pomalidomidu. Podstawowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były podobne w obu grupach leczenia. Mediana wieku pacjentów wynosiła 67 lat (zakres od 35 do 90 lat), 18% miało ≥75 lat, 53% stanowili mężczyźni, a 89% było rasy kaukaskiej. Pacjenci otrzymali medianę 2 wcześniejszych linii leczenia. Wszyscy pacjenci byli wcześniej leczeni inhibitorem proteasomu (PI) i lenalidomidem, a 56% pacjentów przeszło wcześniej zabieg przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT). Dziewięćdziesiąt sześć procent (96%) pacjentów było wcześniej leczonych bortezomibem. Większość pacjentów była oporna na lenalidomid (80%), PI (48%) lub zarówno immunomodulator, jak i PI (42%). Jedenaście procent pacjentów otrzymało wcześniej 1 linię leczenia; wszyscy byli oporni na lenalidomid, a 32,4% było opornych zarówno na lenalidomid, jak i na PI. Skuteczność oceniano na podstawie przeżycia wolnego od progresji choroby (progression free survival, PFS) zgodnie z kryteriami International Myeloma Working Group (IMWG).

Przy medianie obserwacji wynoszącej 16,9 miesięcy, w analizie pierwotnej PFS w badaniu MMY3013 wykazano statystycznie istotną poprawę w ramieniu D-Pd w porównaniu z ramieniem Pd; mediana PFS wynosiła 12,4 miesięcy w ramieniu D-Pd i 6,9 miesięcy w ramieniu Pd (HR [95% CI]: 0,63 [0,47, 0,85]; wartość p = 0,0018), co oznacza zmniejszenie o 37% ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentów leczonych D-Pd w porównaniu z Pd.

Wykres 3: Krzywa Kaplana-Meiera PFS w badaniu MMY3013



Liczba badanych

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

Przeprowadzono dodatkową planowaną analizę kontrolną OS po medianie czasu obserwacji wynoszącej 39,6 miesięcy. Przy osiągnięciu wymagalności OS na poziomie 57%, mediana OS wyniosła 34,4 miesiące w ramieniu D-Pd i 23,7 miesiące w ramieniu Pd (HR [95% CI]: 0,82 [0,61, 1,11]).

Dodatkowe wyniki skuteczności uzyskane w badaniu MMY3013 przedstawiono w tabeli 14 poniżej.

Tabela 14: Wyniki badania MMY3013 dotyczące skuteczności[a]

	D-Pd (n= 151)	**Pd (n= 153)**
Ogólna odpowiedź (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)[a]	104 (68,9%)	71 (46,4%)
wartość p[b]	<0,0001	
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	14 (9,3%)	2 (1,3%)
Odpowiedź całkowita (CR)	23 (15,2%)	4 (2,6%)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	40 (26,5%)	24 (15,7%)
Odpowiedź częściowa (PR)	27 (17,9%)	41 (26,8%)
Odsetek ujemnych wyników MRD[c] n(%)	13 (8,7%)	3 (2,0%)
95% CI (%)	(4,7%; 14,3%)	(0,4%; 5,6%)
wartość p[d]	0,0102	

D-Pd=daratumumab-pomalidomid-deksametazon; Pd=pomalidomid- deksametazon; MRD= minimalna choroba resztkowa; CI=przedział ufności.

[a] Na podstawie populacji z intencją leczenia.

[b] Wartość-p z testu Chi-kwadrat Cochran Mantel-Haenszel dostosowanego do czynników stratyfikacji

[c] Odsetek ujemnych wyników MRD na podstawie populacji z zamiarem leczenia i progu 10^{-5}.

[d] Wartość-p z dokładnego testu Fisher'a.

U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 1 miesiąc (zakres: 0,9 do 9,1 miesięcy) w grupie D-Pd i 1,9 miesiąca (zakres: 0,9 do 17,3 miesięcy) w grupie Pd. Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta w grupie D-Pd (zakres: 1 do 34,9+ miesięcy) i wynosiła 15,9 miesięcy (zakres: 1+ do 24,8 miesięcy) w grupie Pd.

Monoterapia – tlący się szpiczak mnogi z wysokim ryzykiem rozwoju szpiczaka mnogiego
W otwartym, randomizowanym badaniu 3. fazy SMM3001 porównano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia produktem DARZALEX w postaci podskórnej (1800 mg) z aktywnym monitorowaniem u pacjentów z tlącym się szpiczakiem mnogim z wysokim ryzykiem rozwoju do szpiczaka mnogiego. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy leczonej produktem DARZALEX w postaci podskórnej (1800 mg), otrzymywali go podskórnie raz w tygodniu (w dniach 1., 8., 15. i 22.) w cyklach 1.–2., następnie co 2 tygodnie (w dniach 1. i 15.) w cyklach 3.–6., a następnie co 4 tygodnie do 39 cykli lub do 36 miesięcy lub do potwierdzenia progresji choroby.

Ogółem do badania włączono 390 pacjentów: 194 do grupy otrzymującej DARZALEX w postaci podskórnej i 196 do grupy objętej aktywnym monitorowaniem. Podstawowe cechy demograficzne i charakterystyka choroby były podobne w obu grupach badania. Mediana wieku pacjentów wynosiła 64 lata (zakres: 31–86 lat); 12% miało ≥75 lat; 48% stanowili mężczyźni; 83% stanowili przedstawiciele rasy kaukaskiej, 8% Azjaci i 3% Afroamerykanie. Osiemdziesiąt trzy procent miało wynik w skali ECOG wynoszący 0, a 17% miało wynik w skali ECOG wynoszący 1. Mediana odsetka komórek plazmatycznych w szpiku kostnym wynosiła 20%, a mediana czasu od daty pierwotnej diagnozy tlącego się szpiczaka mnogiego do randomizacji wynosiła 0,7 roku. Osiemdziesiąt procent pacjentów miało mniej niż 3 czynniki ryzyka związane z progresją do szpiczaka mnogiego. Czynniki ryzyka obejmowały: stężenie białka M w surowicy ≥30 g/l; SMM typu IgA; immunoparezę z obniżeniem stężenia 2 niezaangażowanych izotypów immunoglobulin; stosunek FLC zaangażowanych do niezaangażowanych w surowicy ≥8 i <100, klonalne komórki plazmatyczne szpiku kostnego (BMPC) >50% do <60% z mierzalną chorobą. Aby kwalifikować się do udziału w badaniu SMM3001, pacjenci musieli mieć co najmniej jeden z tych czynników ryzyka i BMPC ≥10%. Dziewiętnaście procent pacjentów miało stężenie białka M w surowicy ≥30 g/l, 25% miało IgA SMM, 60% miało immunoparezę z obniżeniem 2 nieobjętych izotypów immunoglobulin, 72% miało surowicę zajętą: stosunek nieobjętych FLC ≥8 i <100, a 3% klonalnych BMPC >50% do <60% z mierzalną chorobą.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było PFS, zgodnie z oceną niezależnego komitetu przeglądowego (IRC). Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS przedstawiono na wykresie 4., a wyniki skuteczności z badania SMM3001 przedstawiono w tabeli 15. poniżej.

Wykres 4: Krzywe Kaplana-Meiera PFS w badaniu SMM3001

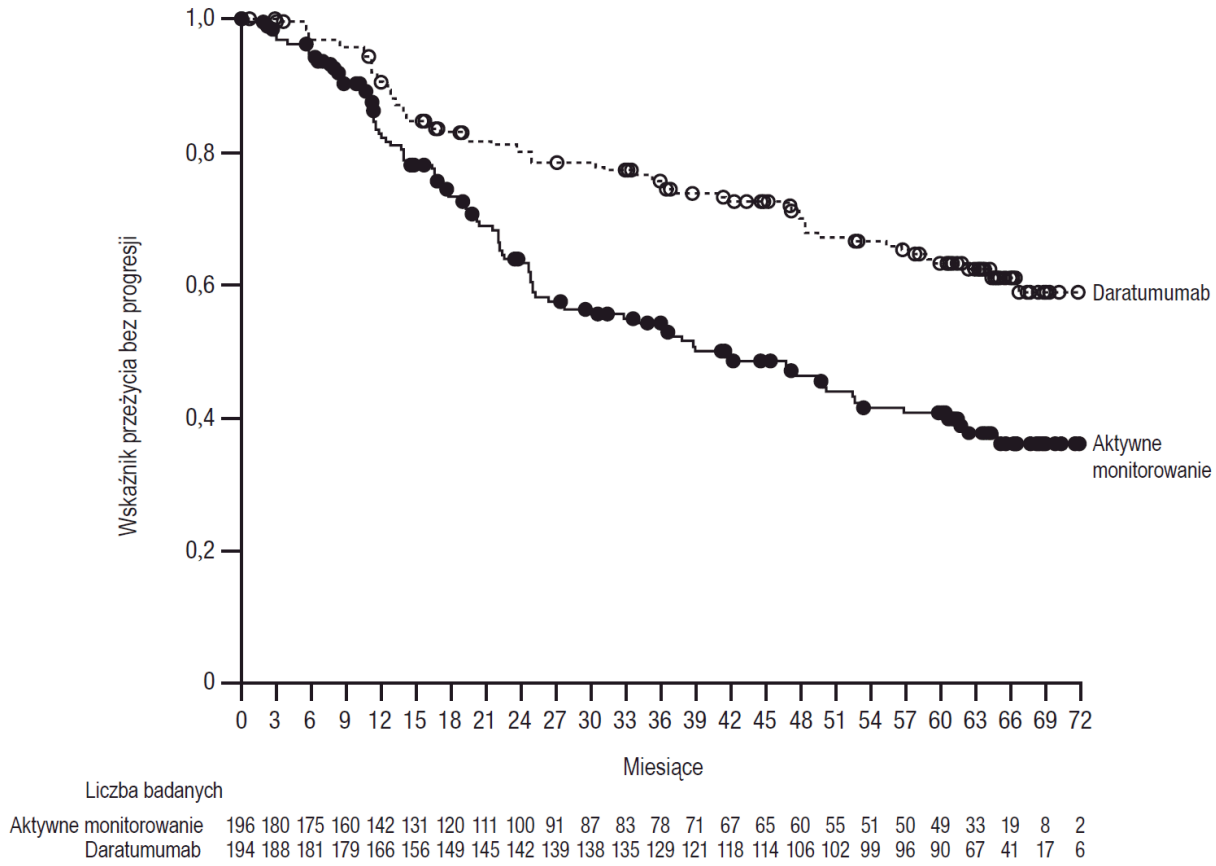


Tabela 15: Wyniki skuteczności z badania SMM3001[a]			
	DARZALEX w postaci podskórnej (n= 194)	**Aktywne monitorowanie (n= 196)**	**Iloraz szans (95% CI)[b]**
Przeżycie bez progresji (PFS), miesiące[c]			
Mediana (95% CI)	NE (66,7 – NE)	41,5 (26,4-53,3)	
Iloraz ryzyka (95% CI)	0,49 (0,36; 0,67)		
Wartość-p[d]	< 0,0001		
Ogólna odpowiedź (sCR+CR+VGPR+PR), n(%)[a]	123 (63,4%)	4 (2,0%)	83,80 (29,69; 236,54), p<0,0001
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	5 (2,6%)	0	
Odpowiedź całkowita (CR)	12 (6,2%)	0	
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	41 (21,1%)	2 (1,0%)	
Odpowiedź częściowa (PR)	65 (33,5%)	2 (1,0%)	

CI = przedział ufności, NE = nie do oszacowania

[a] Na podstawie populacji z intencją leczenia.

[b] Wykorzystano estymację Mantela-Haenszela wspólnego ilorazu szans dla tabel warstwowych.

[c] Mediana czasu obserwacji wyniosła 65,2 miesięcy.

[d] Wartość p oparta na teście log-rank, stratyfikowana według czynnika stratyfikacji.

Leczenie skojarzone bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem u pacjentów z amyloidozą AL
W badaniu AMY3001, otwartym, randomizowanym, aktywnie kontrolowanym badaniu 3. fazy, porównywano leczenie produktem DARZALEX w postaci podskórnej (1800 mg) w skojarzeniu z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem (D-VCd) z leczeniem samym bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem (VCd) u pacjentów z nowo rozpoznaną układową amyloidozą

AL. Randomizację stratyfikowano na podstawie systemu klasyfikacji kardiologicznej amyloidozy AL, krajów, które zazwyczaj oferują autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ASCT) dla pacjentów z amyloidozą AL oraz czynności nerek.

Wszyscy pacjenci włączeni do badania AMY3001 mieli nowo rozpoznaną amyloidozę AL z co najmniej jednym zajętym narządem, mierzalną chorobę hematologiczną, stopniem zaawansowania choroby serca I-IIIA (na podstawie European Modification of Mayo 2004 Cardiac Stage) i klasę NYHA I-IIIA. Pacjenci z klasą NYHA IIIB i IV zostali wykluczeni.

Bortezomib (SC; 1,3 mg/m^2 powierzchni ciała), cyklofosfamid (doustnie lub dożylnie; 300 mg/m^2 powierzchni ciała; dawka maksymalna 500 mg) i deksametazon (doustnie lub dożylnie; 40 mg lub zmniejszona dawka 20 mg dla pacjentów >70 lat lub ze wskaźnikiem masy ciała [BMI] <18,5 lub u pacjentów z hiperwolemią, źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją steroidów) podawano co tydzień w dniach 1., 8., 15. i 22. w powtarzanych 28-dniowych [4-tygodniowych] cyklach. W dniach podawania produktu DARZALEX, 20 mg dawki deksametazonu podawano jako premedykację przed wstrzyknięciem, a pozostałą część podawano następnego dnia po podaniu produktu DARZALEX. Bortezomib, cyklofosfamid i deksametazon podawano przez sześć 28-dniowych [4-tygodniowych] cykli w obu ramionach leczenia, podczas gdy leczenie produktem DARZALEX kontynuowano do czasu progresji choroby, rozpoczęcia kolejnej terapii lub maksymalnie 24 cykli (~2 lata) od podania pierwszej dawki badanego leku. Dawki bortezomibu, cyklofosfamidu i deksametazonu dostosowywano zgodnie z drukami informacyjnymi.

Randomizowano łącznie 388 pacjentów: 195 do ramienia D-VCd i 193 do ramienia VCd. Podstawowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były podobne w obu grupach leczenia. Większość (79%) pacjentów miała chorobę łańcuchów lekkich wolnych od lambda. Mediana wieku pacjentów wynosiła 64 lata (zakres: 34 do 87 lat); 47% miało ≥65 lat; 58% stanowili mężczyźni; 76% stanowili pacjenci rasy kaukaskiej, 17% - azjatyckiej, a 3% - afroamerykańskiej; 23% pacjentów miało amyloidozę AL w stadium I, 40% w stadium II, 35% w stadium IIIA, a 2% w stadium IIIB. Wszyscy pacjenci mieli jeden lub więcej zajętych narządów, mediana liczby zajętych narządów wynosiła 2 (zakres: 1-6), a 66% pacjentów miało 2 lub więcej zajętych narządów. Zajęcie głównych narządów było następujące: 71% dotyczyło serca, 59% nerek, a 8% wątroby. Pacjenci z neuropatią obwodową czuciową stopnia 2 lub bolesną stopnia 1 zostali wykluczeni. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności była całkowita odpowiedź hematologiczna (HemCR) określona przez niezależny komitet oceniający na podstawie kryteriów Międzynarodowego Konsensusu. Badanie AMY3001 wykazało poprawę wskaźnika HemCR w ramieniu D-VCd w porównaniu z ramieniem VCd. Wyniki skuteczności podsumowano w tabeli 16.

Tabela 16: Wyniki skuteczności z badania AMY3001[a]

	D-VCd (n= 195)	**VCd (n= 193)**	**Wartość-p**
Hematologiczna odpowiedź całkowita (HemCR), n (%)	104 (53,3%)	35 (18,1%)	<0,0001[b]
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR), n (%)	49 (25,1%)	60 (31,1%)	
Odpowiedź częściowa (PR), n (%)	26 (13,3%)	53 (27,5%)	
Hematologiczna VGPR lub lepsza (HemCR + VGPR), n (%)	153 (78,5%)	95 (49,2%)	<0,0001[b]
Przeżycie wolne od progresji pogorszenia czynności głównych narządów (MOD-PFS), Iloraz ryzyka 95% CI[c]	0,58 (0,36, 0,93)		0,0211[d]

D-VCd=daratumumab-bortezomib-cyklofosfamid-deksametazon; VCd=bortezomib- cyklofosfamid-deksametazon.

[a] Wszystkie wyniki z planowanej analizy po medianie obserwacji wynoszącej 11,4 miesiąca na podstawie populacji z intencją leczenia.

[b] Wartość-p z testu Chi-kwadrat Cochran Mantel-Haenszel.

[c] MOD-PFS zdefiniowany jako progresja hematologiczna, pogorszenie stanu głównych narządów (serca lub nerek) lub zgon.

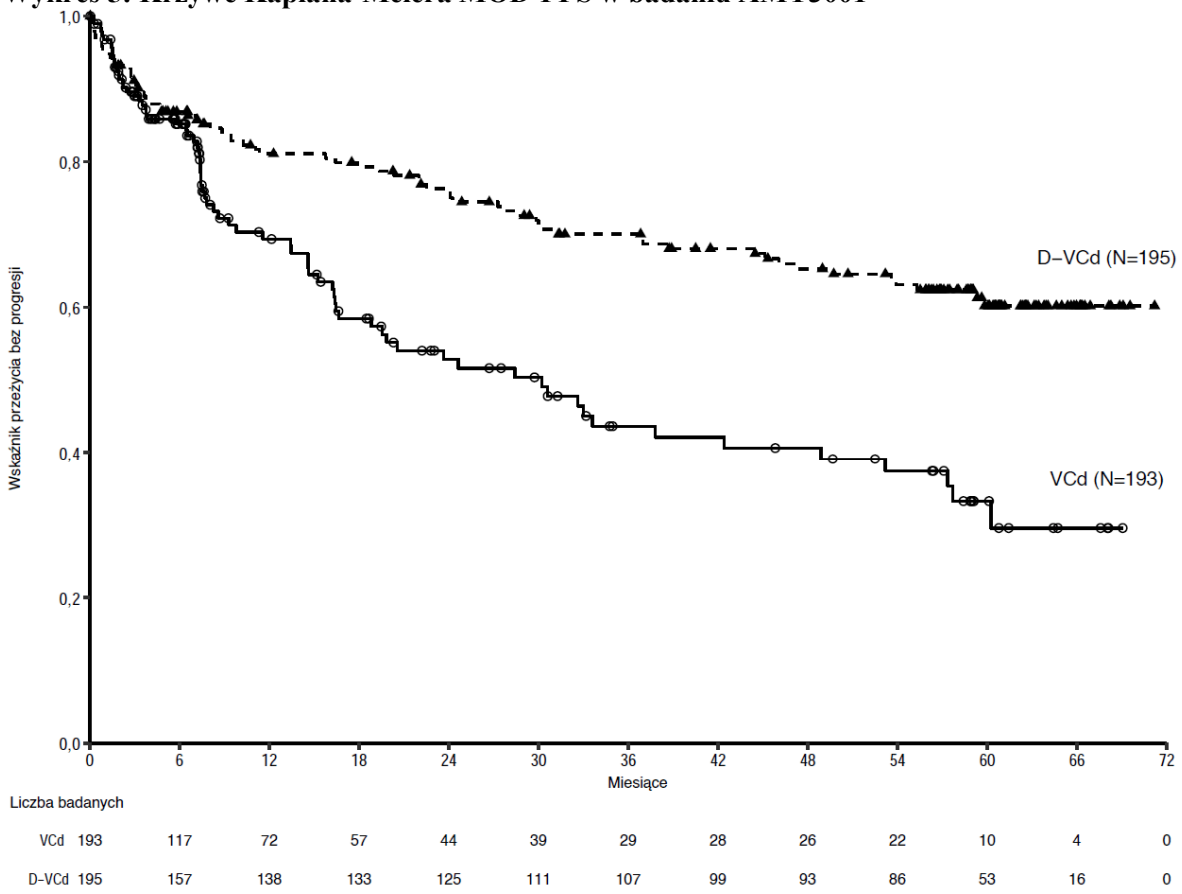
[d] Nominalna wartość p z testu log-rank ważonego odwrotnym prawdopodobieństwem cenzurowania.

Mediana obserwacji wyniosła 11,4 miesiąca, u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie, mediana czasu do osiągnięcia HemCR wynosiła 60 dni (zakres: 8 do 299 dni) w grupie D-VCd i 85 dni (zakres: 14 do 340 dni) w grupie VCd. Mediana czasu do uzyskania VGPR lub lepszej wynosiła 17 dni (zakres: 5 do 336 dni) w grupie D-VCd i 25 dni (zakres: 8 do 171 dni) w grupie VCd. Mediana czasu trwania HemCR nie została osiągnięta w żadnym z ramion.

Po medianie obserwacji wynoszącej 61,4 miesięcy, całkowite odsetki HemCR wyniosły 59,5% (95% CI: 52,2, 66,4) w grupie D-VCd i 19,2% (95% CI: 13,9, 25,4) w grupie VCd (iloraz szans [D-VCd vs. VCd] 6,03 przy 95% CI: 3,80, 9,58).

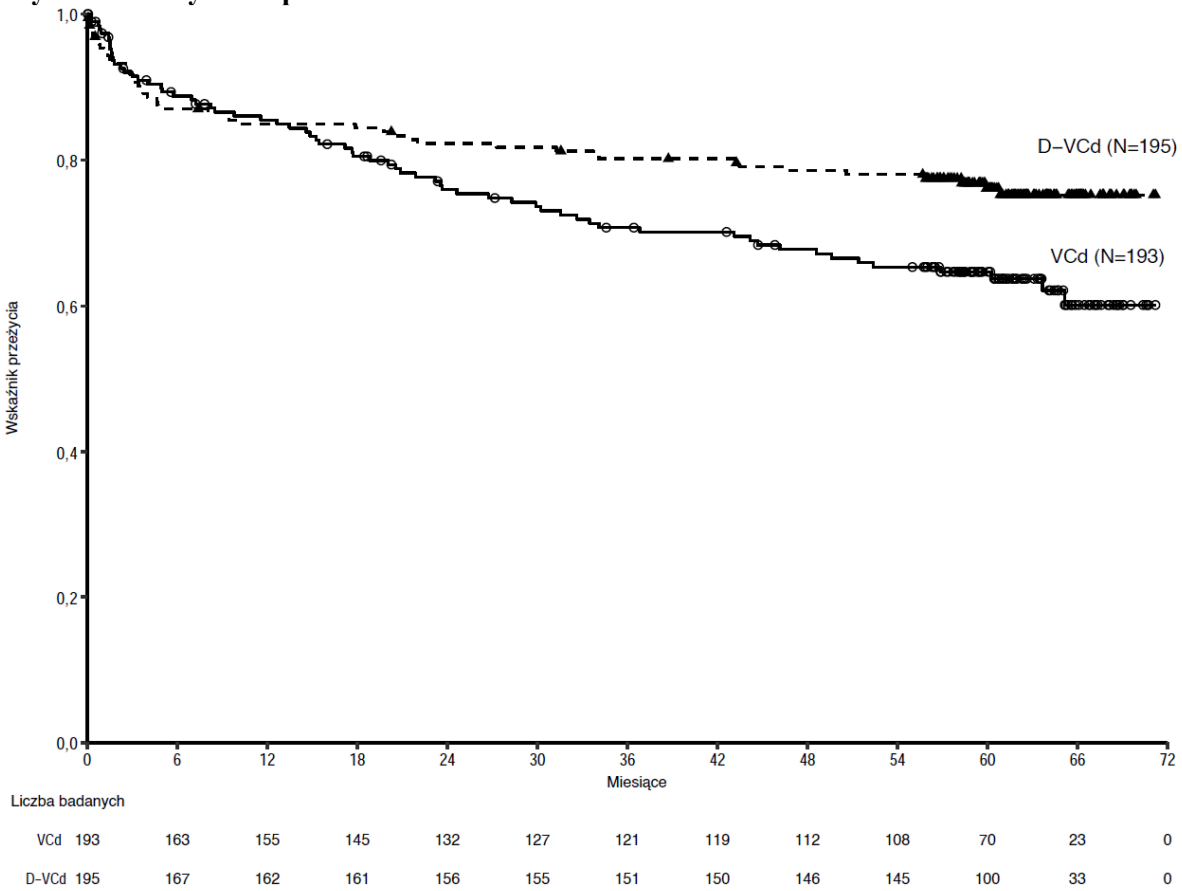
Wyniki analizy MOD-PFS po medianie obserwacji wynoszącej 61,4 miesięcy wykazały poprawę MOD-PFS u pacjentów w grupie D-VCd w porównaniu z grupą VCd. Współczynnik ryzyka (HR) dla MOD-PFS wynosił 0,44 (95% CI: 0,31, 0,63), a wartość p wynosiła <0,0001. Mediana MOD-PFS nie została osiągnięta w ramieniu D-VCd, a w ramieniu VCd wyniosła 30,2 miesięcy. Oszacowany na podstawie analizy Kaplana-Meiera 60-miesięczny odsetek MOD-PFS wynosił 60% (95% CI: 52, 67) w ramieniu D-VCd i 33% (95% CI: 23, 44) w ramieniu VCd.

Wykres 5: Krzywe Kaplana-Meiera MOD-PFS w badaniu AMY3001



Po medianie obserwacji wynoszącej 61,4 miesięcy zaobserwowano łącznie 112 zgonów [n=46 (23,6%) ramię D-VCd vs. n=66 (34,2%) ramię VCd]. Mediana OS nie została osiągnięta dla żadnego z ramion; jednak HR dla OS wynosił 0,62 (95% CI: 0,42, 0,90), a wartość p wynosiła 0,0121. Odsetek OS po 60 miesiącach wynosił 76% (95% CI: 69, 82) w ramieniu D-VCd i 65% (95% CI: 57, 71) w ramieniu VCd.

Wykres 6: Krzywe Kaplana-Meiera OS w badaniu AMY3001



Doświadczenie kliniczne z daratumumabem w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (postać dożylna)

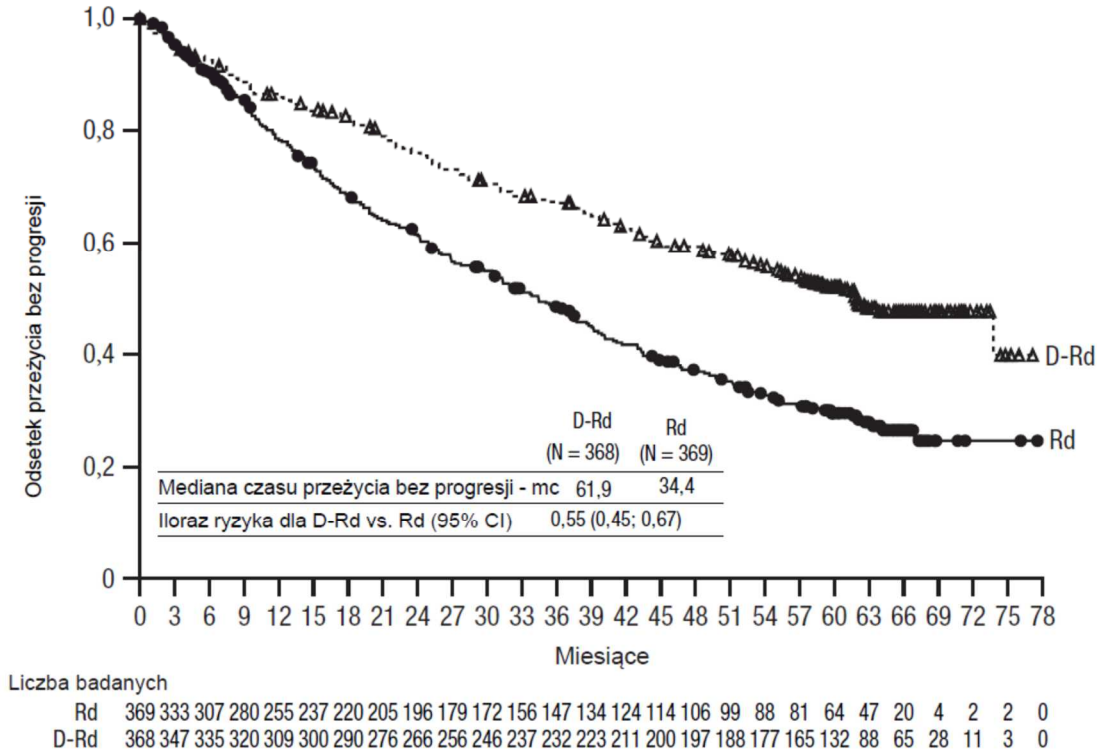
Nowo rozpoznany szpiczak mnogi

Leczenie skojarzone z lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych:
Badanie MMY3008 to otwarte, randomizowane badanie fazy 3, z aktywną kontrolą, porównujące terapię daratumumabem dożylnym w dawce 16 mg/kg mc. w skojarzeniu z lenalidomidem i małą dawką deksametazonu (DRd), z terapią lenalidomidem i małą dawką deksametazonu (Rd) u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim. Lenalidomid (doustnie 25 mg raz dziennie w dniach 1-21, w powtarzanych 28-dniowych [4-tygodniowych] cyklach) podawano z małą dawką 40 mg deksametazonu doustnie lub dożylnie/tydzień (lub zmniejszoną dawką 20 mg/tydzień dla pacjentów >75 lat lub ze wskaźnikiem masy ciała [BMI] <18,5). W dniach infuzji daratumumabu dożylnego dawkę deksametazonu traktowano jako premedykację przed infuzją. Dawki lenalidomidu i deksametazonu dostosowano zgodnie z zaleceniami zawartymi w drukach informacyjnych. Terapię w obu grupach kontynuowano aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

W sumie losowo przydzielono 737 pacjentów do grup: DRd - 368 pacjentów i Rd - 369 pacjentów. Wyjściowa demografia i parametry choroby były podobne w obu grupach. Mediana wieku pacjentów wynosiła 73 lata (zakres 45-90), a 44% pacjentów było w wieku ≥75 lat. Większość pacjentów było rasy białej (92%), mężczyzn było 52%, u 34% status wydolności ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) wynosił 0, u 49,5% status wydolności ECOG wynosił 1, a u 17% status wydolności ECOG wynosił ≥2. Dwadzieścia siedem procent pacjentów miało stopień zaawansowania choroby I wg *International Staging System* (ISS), 43% miało stadium II wg ISS, 29% miało stadium III wg ISS. Skuteczność oceniano za pomocą czasu przeżycia bez progresji (ang. *Progression Free Survival*, PFS), w oparciu o kryteria IMWG (International Myeloma Working Group) oraz całkowitego przeżycia (*ang.* overall survival, OS).

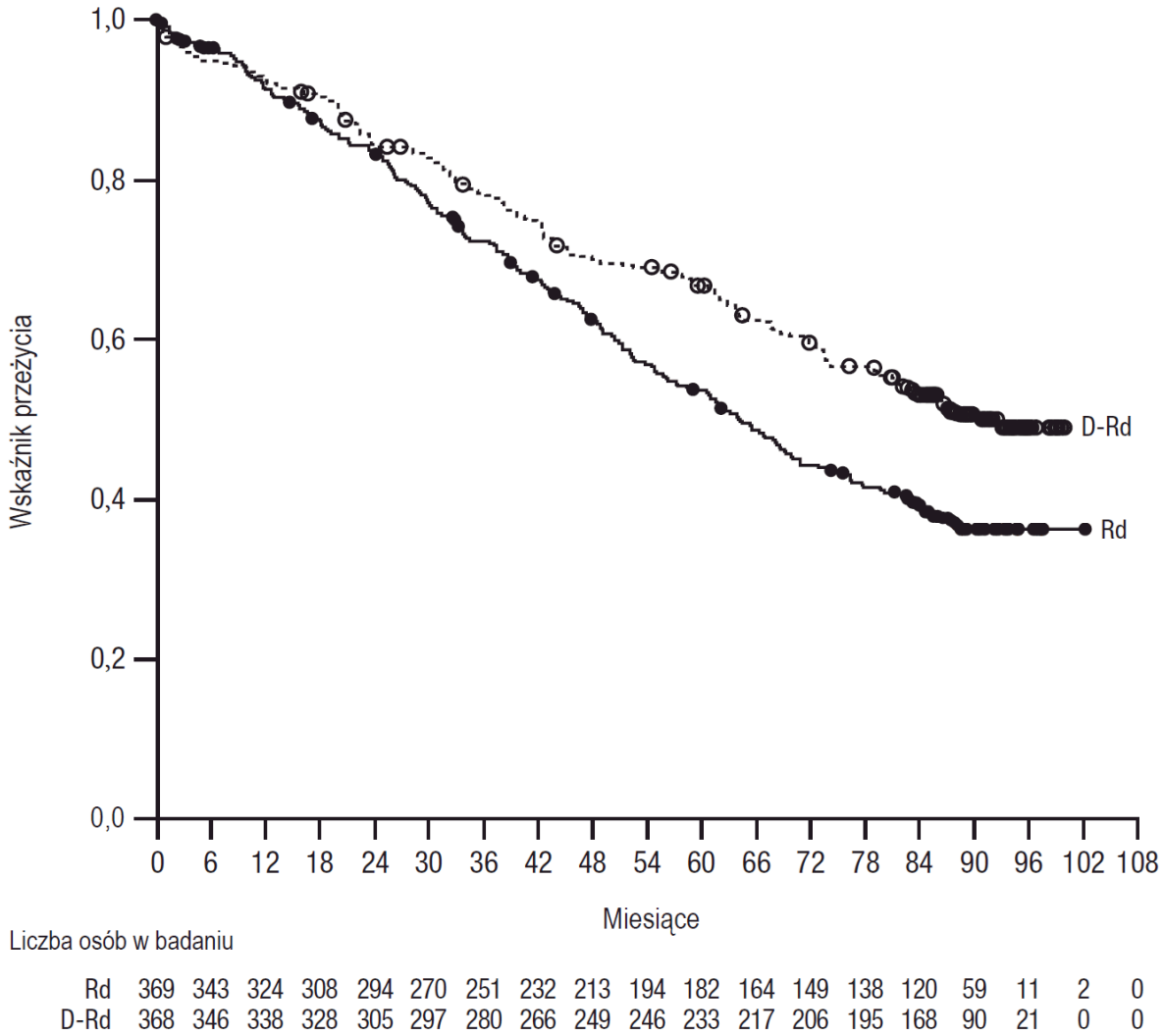
Z medianą obserwacji wynoszącą 28 miesięcy, w analizie pierwotnej PFS w badaniu MMY3008 wykazano poprawę czasu przeżycia bez progresji (PFS) w grupie DRd w porównaniu z grupą Rd; nie osiągnięto mediany PFS w grupie DRd, a w grupie Rd wyniosła ona 31,9 miesięcy (HR=0,56; 95% CI: 0,43; 0,73; p <0,0001), co odpowiada zmniejszeniu o 44% ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentów leczonych DRd. Wyniki uaktualnionej analizy PFS po medianie obserwacji wynoszącej 64 miesiące, nadal wykazywały poprawę w zakresie PFS u pacjentów w ramieniu DRd, w porównaniu z ramieniem Rd. Mediana PFS wyniosła 61,9 miesięcy w ramieniu DRd i 34,4 miesięcy w ramieniu Rd (HR=0,55; 95% CI: 0,45, 0,67).

Wykres 7: Krzywe Kaplana-Meiera PFS z badania MMY3008



Przy medianie obserwacji wynoszącej 56 miesięcy, zastosowanie schematu DRd wykazało przewagę w zakresie OS nad ramieniem Rd (HR=0,68; 95% CI: 0,53, 0,86; p=0,0013). Wyniki uaktualnionej analizy OS po medianie 89 miesięcy nadal wykazywały poprawę OS u pacjentów w ramieniu DRd w porównaniu z ramieniem Rd. Mediana OS wynosiła 90,3 miesięcy w ramieniu DRd oraz 64,1 miesięcy w ramieniu Rd (HR=0,67; 95% CI: 0,55, 0,82).

Wykres 8: Krzywe Kaplana-Meiera OS w badaniu MMY3008



Dodatkowe wyniki skuteczności z badania MMY3008 przedstawiono poniżej w tabeli 17.

Tabela 17: Dodatkowe wyniki skuteczności z badania MMY3008[a]		
	DRd (n= 368)	**Rd (n= 369)**
Ogólna odpowiedź (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	342 (92,9%)	300 (81,3%)
wartość-p[b]	<0,0001	
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Odpowiedź całkowita (CR)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Odpowiedź częściowa (PR)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
CR lub lepsza (sCR + CR)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
wartość p[b]	<0,0001	
VGPR lub lepsza (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
wartość p[b]	<0,0001	
Odsetek ujemnych wyników MRD[a,c] n (%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
95% CI (%)	(19,9%; 28,9%)	(4,9%; 10,5%)
Iloraz szans 95% CI[d]	4,04 (2,55; 6,39)	
wartość-p[e]	<0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomid-deksametazon; Rd=lenalidomid- deksametazon; MRD= minimalna choroba resztkowa; CI=przedział ufności.

[a] Na podstawie populacji z intencją leczenia.

[b] Wartość-p z testu Chi-kwadrat Cochran Mantel-Haenszel.

[c] Na podstawie populacji z intencją leczenia i progu 10^{-5}.

[d] Zastosowano estymację Mantel-Haenszel zwykłego ilorazu szans dla stratyfikowanych tabel. Iloraz szans >1 wskazuje na korzyści DRd.

[e] Wartość-p z dokładnego testu Fisher'a.

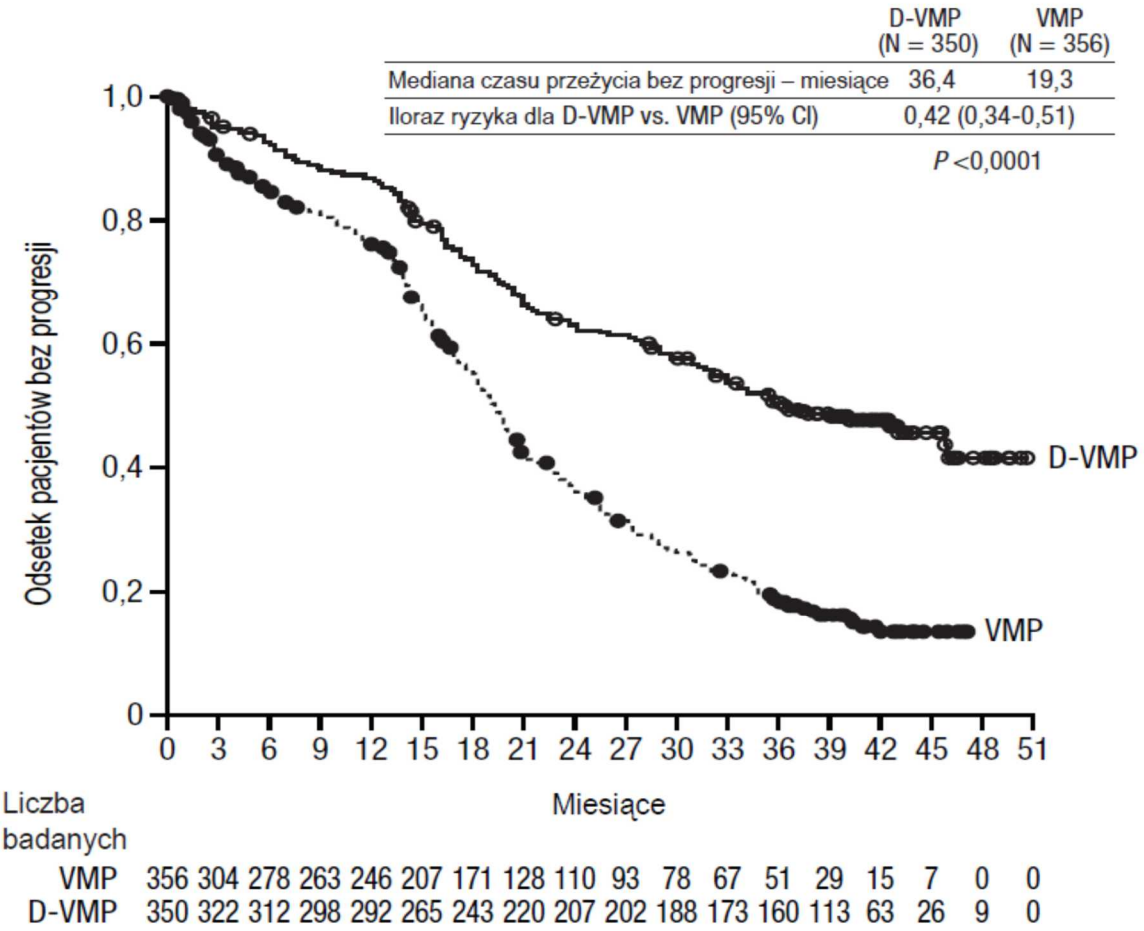
U pacjentów z odpowiedzią mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 1,05 miesięcy (zakres: 0,2 do 12,1 miesięcy) w grupie DRd i 1,05 miesięcy (zakres: 0,3 do 15,3 miesięcy) w grupie Rd. Nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi w grupie DRd, a w grupie Rd wyniosła ona 34,7 miesięcy (95% CI: 30,8; brak możliwości oceny).

Leczenie skojarzone z bortezomibem, melfalanem i prednizonem (VMP) u pacjentów niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych:
Badanie MMY3007 to otwarte, randomizowane badanie fazy 3, z aktywną kontrolą, porównujące terapię daratumumabem dożylnym w dawce 16 mg/kg mc. w skojarzeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem (D-VMP), z terapią VMP u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim. Bortezomib podawano we wstrzyknięciach podskórnych w dawce 1,3 mg/m^2 pc. dwa razy w tygodniu w tygodniach 1., 2., 4. i 5. w pierwszym cyklu 6-tygodniowym (cykl 1; 8 dawek), następnie raz w tygodniu w tygodniach 1., 2., 4. i 5. przez osiem kolejnych cykli 6-tygodniowych (cykle 2-9; 4 dawki w cyklu). Melfalan w dawce 9 mg/m^2 pc. i prednizon w dawce 60 mg/m^2 pc. były podawane doustnie w dniach 1. do 4. w dziewięciu 6-tygodniowych cyklach (cykle 1-9). Terapię daratumumabem dożylnym kontynuowano aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

W sumie losowo przydzielono 706 pacjentów do grup: D-VMP - 350 pacjentów i VMP – 356 pacjentów. Wyjściowa demografia i parametry choroby były podobne wśród leczonych grup. Mediana wieku pacjentów wynosiła 71 lat (zakres 40-93), a 30% pacjentów było w wieku ≥75 lat. Większość pacjentów było rasy białej (85%), kobiet było 54%, u 25% status wydolności ECOG wynosił 0, u 50% status wydolności ECOG wynosił 1, a u 25% status wydolności ECOG wynosił 2. Pacjenci mieli szpiczaka IgG/IgA/lekkich łańcuchów w 64%/22%/10% przypadków, 19% miało stadium choroby I wg ISS, 42% miało stadium II, 38% miało stadium III, a 84% miało standardowe ryzyko cytogenetyczne. Skuteczność oceniano za pomocą PFS, w oparciu o kryteria IMWG i całkowite przeżycie (OS).

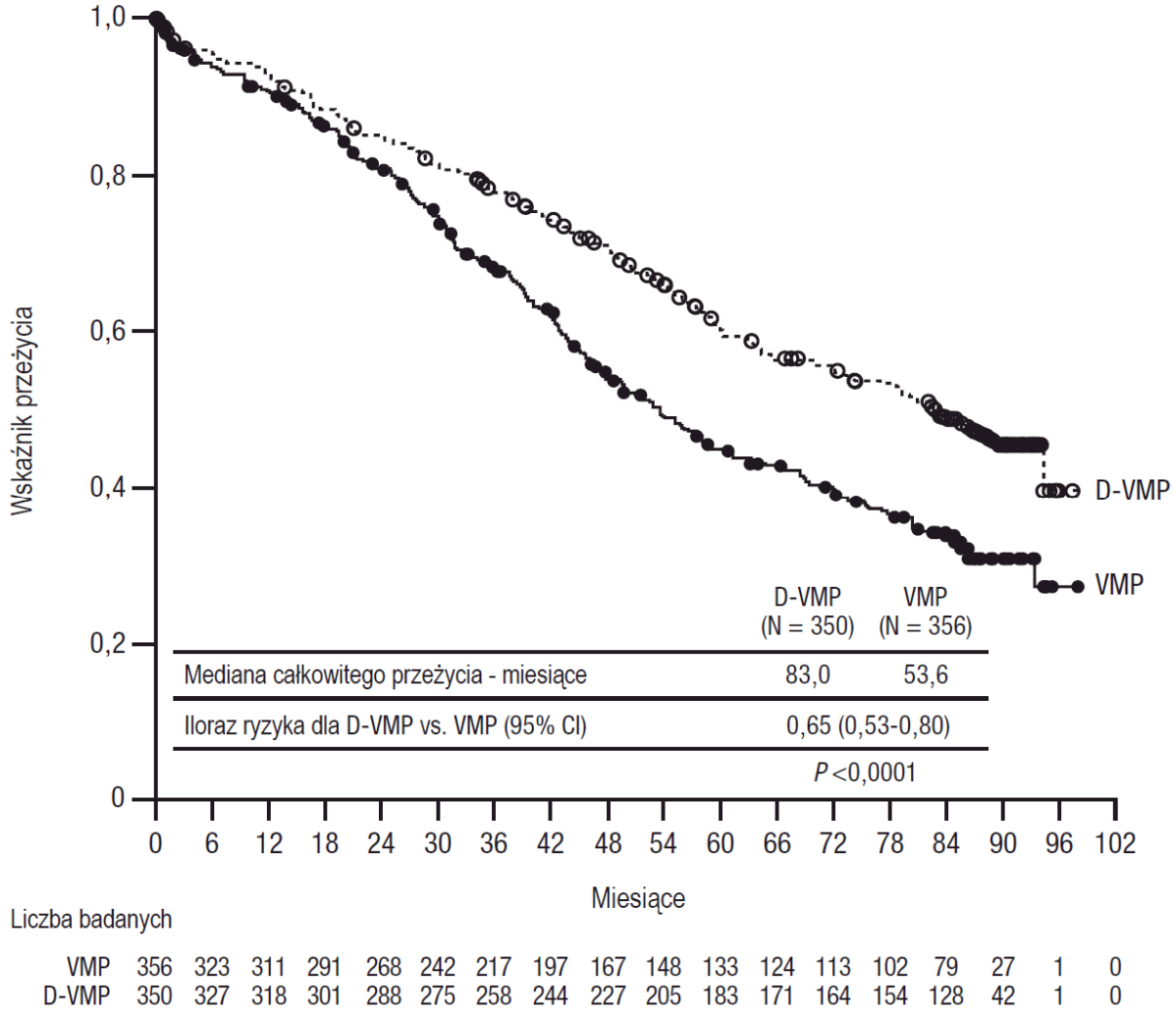
Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 16,5 miesiąca pierwszorzędowa analiza PFS w badaniu MMY3007 wykazała poprawę w grupie D-VMP w porównaniu z grupą VMP; nie osiągnięto mediany PFS w grupie D-VMP, a w grupie VMP wyniosła ona 18,1 miesięcy (HR=0,5; 95% CI: 0,38; 0,65; p <0,0001). Wyniki zaktualizowanej analizy PFS po medianie czasu obserwacji wynoszącej 40 miesięcy, nadal wykazywały poprawę PFS u pacjentów w ramieniu D-VMP w porównaniu z ramieniem VMP. Mediana PFS wyniosła 36,4 miesiąca w ramieniu D-VMP i 19,3 miesiąca w ramieniu VMP (HR = 0,42; 95% CI: 0,34; 0,51; p <0,0001), co stanowi 58% zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentów leczonych D-VMP.

Wykres 9: Krzywe Kaplana-Meiera PFS w badaniu MMY3007



Po medianie czasu obserwacji, wynoszącej 40 miesięcy, D-VMP wykazał przewagę w całkowitym przeżyciu (OS) w porównaniu z ramieniem VMP (HR=0,60; 95% CI: 0,46; 0,80; p=0,0003), co stanowi 40% zmniejszenie ryzyka zgonu u pacjentów leczonych w ramieniu D-VMP. Po medianie obserwacji wynoszącej 87 miesięcy, mediana OS wyniosła 83 miesiące (95% CI: 72,5, NE) w ramieniu D-VMP i 53,6 miesiące (95% CI: 46,3, 60,9) w ramieniu VMP.

Wykres 10: Krzywe Kaplana-Meiera OS w badaniu MMY3007



Dodatkowe wyniki skuteczności z badania MMY3007 przedstawiono w tabeli 18 poniżej.

Tabela 18: Dodatkowe wyniki skuteczności z badania MMY3007[a]		
	D-VMP (n= 350)	**VMP (n= 356)**
Ogólna odpowiedź (sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
wartość-p[b]	<0,0001	
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR) [n (%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Odpowiedź całkowita (CR) [n (%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) [n (%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Odpowiedź częściowa (PR) [n (%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
Odsetek ujemnych wyników MRD (95% CI)[c] (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Iloraz szans 95% CI[d]	4,36 (2,64; 7,21)	
wartość-p[e]	<0,0001	

D-VMP=daratumumab-bortezomib-melfalan-prednizon VMP=bortezomib-melfalan-prednizon; MRD=minimalna choroba resztkowa; CI=przedział ufności.

[a] Na podstawie populacji z intencją leczenia.

[b] Wartość-p z testu Chi-kwadrat Cochran Mantel-Haenszel.

[c] Na podstawie populacji z intencją leczenia i progu 10^{-5}.

[d] Zastosowano estymację Mantel-Haenszel zwykłego ilorazu szans dla stratyfikowanych tabel. Iloraz szans >1 wskazuje na korzyści D-VMP.

[e] Wartość-p z dokładnego testu Fisher'a.

U pacjentów z odpowiedzią mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 0,79 miesięcy (zakres: 0,4 do 15,5 miesięcy) w grupie D-VMP i 0,82 miesięcy (zakres: 0,7 do 12,6 miesięcy) w grupie VMP. Nie

osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi w grupie D-VMP, a w grupie VMP wyniosła ona 21,3 miesięcy (zakres: 18,4; brak możliwości oceny).

Dokonano analizy w podgrupie pacjentów w wieku co najmniej 70 lat lub w wieku 65-69 lat ze statusem ECOG wynoszącym 2, lub w wieku mniej niż 65 lat z istotnymi chorobami towarzyszącymi lub statusem ECOG wynoszącym 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Wyniki skuteczności w tej podgrupie były zbieżne z populacją ogólną. W tej podgrupie nie osiągnięto mediany PFS w grupie D-VMP, a w grupie VMP wyniosła ona 17,9 miesięcy (HR=0,56; 95% CI: 0,42; 0,75); p < 0,0001). Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 90% w grupie D-VMP i 74% w grupie VMP (odsetek VGPR: 29% w grupie D-VMP i 26% w grupie VMP; CR: 22% w grupie D-VMP i 18% w grupie VMP; odsetek sCR: 20% w grupie D-VMP i 7% w grupie VMP). Wyniki bezpieczeństwa w tej podgrupie były także zbieżne z populacją ogólną. Ponadto analizy bezpieczeństwa podgrupy pacjentów ze statusem ECOG wynoszącym 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), były także zbieżne z populacją ogólną.

Leczenie skojarzone z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (VTd) u pacjentów kwalifikujących się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT):
Badanie MMY3006 jest dwuczęściowym, otwartym, randomizowanym, kontrolowanym aktywnie badaniem 3. fazy. W części 1 porównywano indukcję i leczenie konsolidacyjne daratumumabem dożylnym 16 mg/kg w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (D-VTd) z leczeniem bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (VTd) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim, kwalifikujących się do ASCT. Faza konsolidacji leczenia rozpoczęła się co najmniej 30 dni po ASCT, kiedy pacjent wyzdrowiał wystarczająco, a przeszczepienie zostało zakończone. W części 2, osoby z co najmniej częściową odpowiedzią (PR) do 100 dnia po przeszczepieniu zostały ponownie zrandomizowane w stosunku 1:1 do otrzymywania terapii podtrzymującej daratumumabem lub tylko do obserwacji. Dalej opisano tylko wyniki z części 1.

Bortezomib podawano we wstrzyknięciach podskórnych lub dożylnych w dawce 1,3 mg/m^2 powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie (dni 1, 4, 8 i 11) w powtarzanych 28-dniowych (4-tygodniowych) cyklach leczenia indukcyjnego (cykle 1-4) i dwóch cyklach konsolidacji (cykle 5 i 6) po ASCT po cyklu 4. Talidomid podawano doustnie w dawce 100 mg na dobę podczas sześciu cykli bortezomibu. Deksametazon (doustnie lub dożylnie) podawano w dawce 40 mg w dniach 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 i 23 w cyklach 1 i 2 oraz w dawce 40 mg w dniach 1-2 i 20 mg w kolejnych dniach dawkowania (Dni 8, 9, 15, 16) cykli 3-4. Deksametazon w dawce 20 mg podawano w dniach 1, 2, 8, 9, 15, 16 w cyklach 5 i 6. W dniach infuzji dożylnych daratumumabu dawkę deksametazonu podawano dożylnie jako premedykację przed infuzją. Zastosowano korekty dawki bortezomibu, talidomidu i deksametazonu zgodnie z drukami informacyjnymi.

Łącznie zrandomizowano 1 085 pacjentów: 543 do ramienia D-VTd i 542 do ramienia VTd. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i chorobowa była podobna w obu grupach leczenia. Mediana wieku wynosiła 58 lat (zakres: od 22 do 65 lat). Wszyscy pacjenci byli w wieku ≤65 lat: 43% było w grupie wiekowej ≥60-65 lat, 41% było w grupie wiekowej ≥50-60 lat i 16% poniżej 50 roku życia. Większość stanowili mężczyźni (59%), 48% miało wynik w skali ECOG równy 0, 42% miało wynik w skali ECOG 1, a 10% miało wynik w skali ECOG 2. Czterdzieści procent miało I stopień zaawansowania wg Międzynarodowego Systemu Oceny (ISS, *International Staging System*), 45% miało stopień II wg ISS, a 15% miało stopień III wg ISS.

Skuteczność oceniono na podstawie wskaźnika rygorystycznej odpowiedzi całkowitej (sCR) w dniu 100 po przeszczepieniu i PFS.

Tabela 19: Wyniki skuteczności z badania MMY3006[a]

	D-VTd (n= 543)	**VTd (n= 542)**	**wartość *p*[b]**
Ocena odpowiedzi w dniu 100 po przeszczepieniu			
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010

Odpowiedź całkowita lub lepsza (sCR+CR)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	<0,0001
Bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
Ujemny wynik MRD[c,d] n(%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	<0,0001
95% CI (%)	(59,5%; 67,8%)	(39,3%; 47,8%)	
Iloraz szans z 95% CI[e]	2,27 (1,78; 2,90)		
Ujemny wynik MRD w skojarzeniu z odpowiedzią całkowitą lub lepszą[c] n(%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	<0,0001
95% CI (%)	(29,7%; 37,9%)	(16,6%; 23,5%)	
Iloraz szans z 95% CI[e]	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd = daratumumab-bortezomib-talidomid-deksametazon; VTd = bortezomib-talidomid-deksametazon; MRD = minimalna choroba resztkowa; CI = przedział ufności.

[a] Na podstawie populacji z intencją leczenia.

[b] Wartość-p z testu Chi-kwadrat Cochran Mantel-Haenszel.

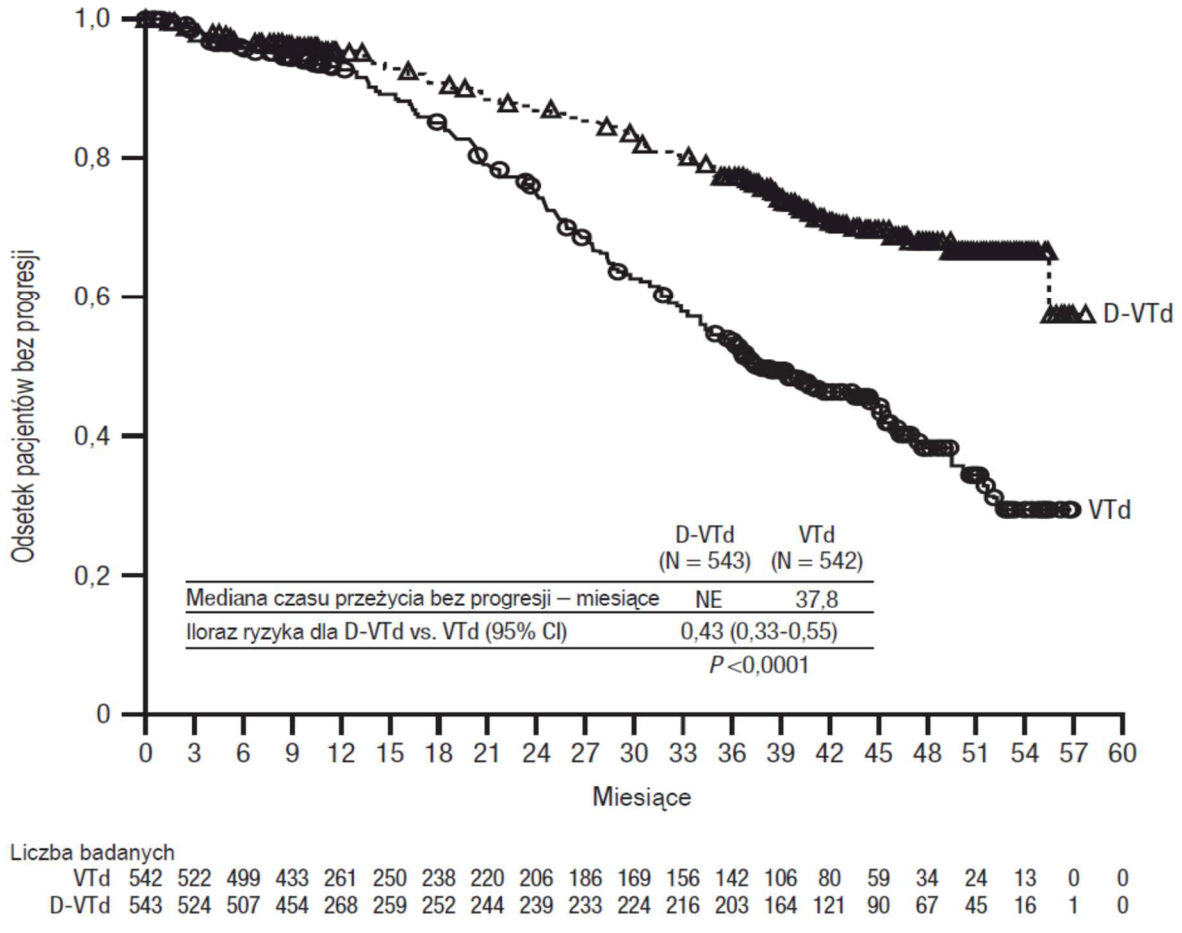
[c] Na podstawie progu 10^{-5}.

[d] Niezależnie od odpowiedzi wg IMWG.

[e] Zastosowano estymację Mantel-Haenszel zwykłego ilorazu szans dla stratyfikowanych tabel.

Z medianą czasu obserwacji, wynoszącą 18,8 miesięcy, analiza pierwotna PFS bez pacjentów, którzy zostali zrandomizowani do leczenia podtrzymującego daratumumabem w drugiej randomizacji, w dniu drugiej randomizacji wykazały HR=0,50; 95% CI: 0,34; 0,75; p=0,0005. Wyniki uaktualnionej analizy PFS, z medianą obserwacji wynoszącą 44,5 miesiące, bez pacjentów, którzy w drugiej randomizacji zostali zakwalifikowani do leczenia podtrzymującego daratumumabem, wykazały HR=0,43; 95% CI: 0,33, 0,55; p < 0,0001. Mediana PFS nie została osiągnięta w ramieniu D-VTd i wynosiła 37,8 miesięcy w ramieniu VTd.

Wykres 11: Krzywe Kaplana-Meiera PFS w badaniu MMY3006



Nawracający/oporny na leczenie szpiczak mnogi
Monoterapia:
W dwóch otwartych badaniach wykazano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania daratumumabu dożylnego w monoterapii dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których wykazano progresję choroby podczas ostatniej terapii.

W badaniu MMY2002, 106 pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, otrzymywało dożylnie daratumumab w dawce 16 mg/kg mc. aż do progresji choroby. Mediana wieku pacjentów wynosiła 63,5 lat (zakres od 31 do 84 lat), 11% pacjentów było w wieku ≥75 lat, 49% stanowili mężczyźni, a 79% było rasy białej. Mediana liczby wcześniejszych linii terapii u pacjentów wynosiła 5. Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplantation*, ASCT) miało wcześniej 80% pacjentów. Wcześniejsze terapie obejmowały bortezomib (99%), lenalidomid (99%), pomalidomid (63%) i karfilzomib (50%). Na początku leczenia 97% pacjentów było opornych na ostatnią linię leczenia, 95% było opornych na inhibitor proteasomu (PI) oraz lek immunomodulujący (IMiD), 77% było opornych na leki alkilujące, 63% było opornych na pomalidomid, a 48% pacjentów było opornych na karfilzomib.

W tabeli 20 poniżej przedstawiono wyniki skuteczności wcześniej ustalonej analizy pośredniej, na podstawie oceny niezależnej komisji (ang. *Independent Review Committee*, IRC).

Tabela 20: Wyniki skuteczności z badania MMY2002 ocenione przez IRC

Punkt końcowy skuteczności	**Dożylny daratumumab 16 mg/kg mc N= 106**
Ogólna odpowiedź[1] (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)] 95% CI (%)	31 (29,2) (20,8; 38,9)
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Odpowiedź całkowita (CR) [n]	0
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Odpowiedź częściowa (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Odsetek korzyści klinicznych (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Mediana czasu odpowiedzi [miesiące (95% CI)]	7,4 (5,5; NE)
Mediana czasu do odpowiedzi [miesiące (zakres)]	1 (0,9; 5,6)

[1] Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności (kryteria Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Mnogiego).
CI=przedział ufności; NE=brak możliwości oceny; MR=minimalna odpowiedź.

Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) w badaniu MMY2002 był podobny, niezależnie od rodzaju wcześniejszej terapii przeciwszpiczakowej.
Przy aktualizacji przeżycia z medianą czasu obserwacji 14,7 miesięcy, mediana OS wyniosła 17,5 miesięcy (95% CI:13,7; brak możliwości oceny).

W badaniu GEN501, 42 pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim otrzymywało dożylny daratumumab w dawce 16 mg/kg mc. aż do progresji choroby. Mediana wieku pacjentów wynosiła 64 lata (zakres 44 do 76 lat), 64% stanowili mężczyźni i 76% było rasy białej. Mediana liczby wcześniejszych linii terapii u pacjentów wynosiła 4. ASCT miało wcześniej 74% pacjentów. Wcześniejsze terapie obejmowały bortezomib (100%), lenalidomid (95%), pomalidomid (36%) i karfilzomib (19%). Na początku leczenia 76% pacjentów było opornych na ostatnią linię leczenia, 64% było opornych na, zarówno PI i IMiD, 60% było opornych na leki alkilujące, 36% było opornych na pomalidomid i 17% było opornych na karfilzomib.

Wcześniej zaplanowana analiza pośrednia wykazała, że leczenie daratumumabem w dawce 16 mg/kg mc. skutkowało 36% ORR z 5% CR (ang. *complete response*) i 5% VGPR (ang. *very good partial response*). Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 1 (zakres: 0,5 do 3,2) miesiąc. Mediana trwania odpowiedzi nie została osiągnięta (95% CI: 5,6 miesięcy, brak możliwości oceny).

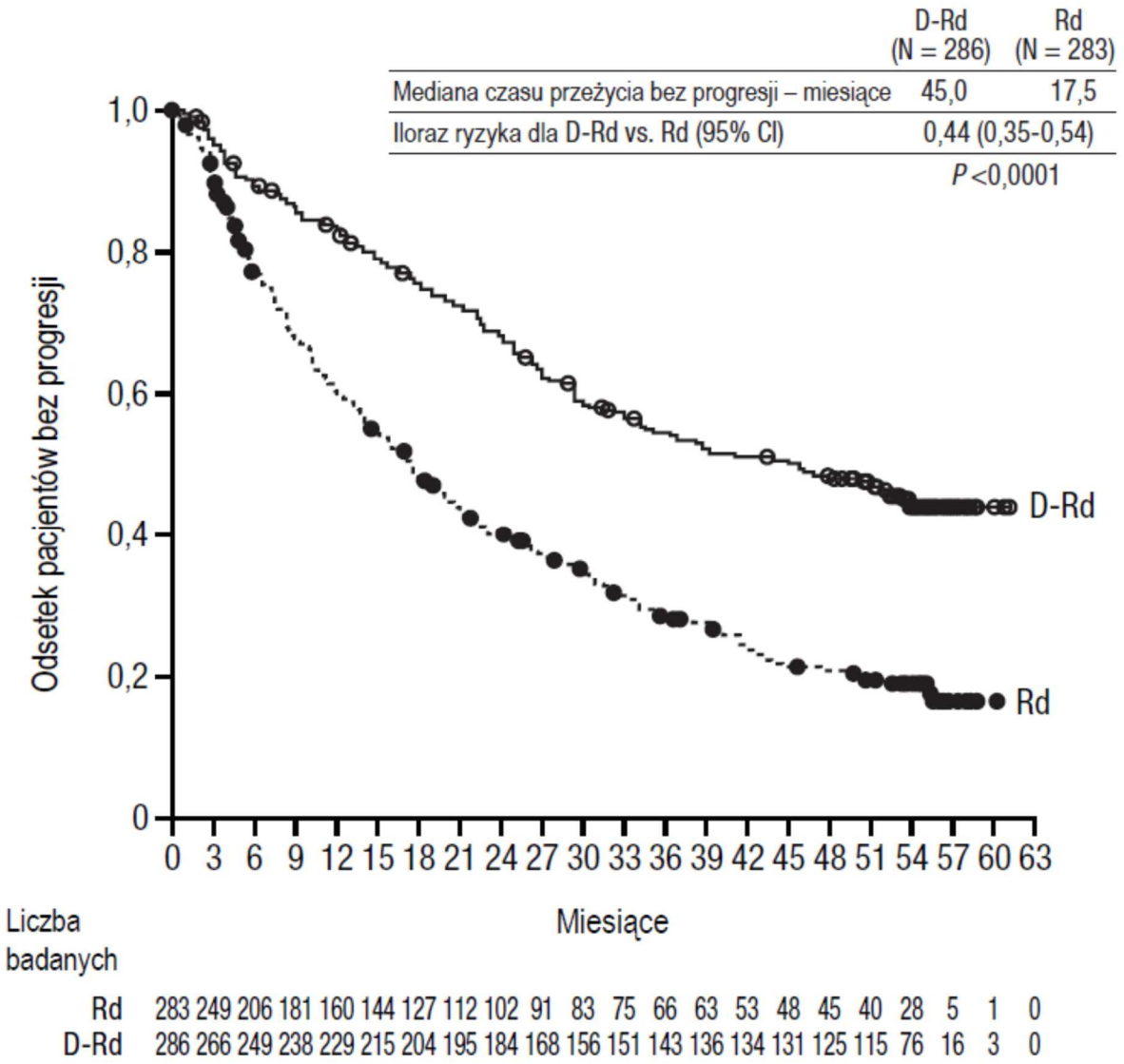
Przy aktualizacji przeżycia z medianą czasu obserwacji 15,2 miesięcy, mediana OS nie została osiągnięta (95% CI: 19,9 miesięcy, brak możliwości oceny), gdyż 74% badanych żyło.

Terapia skojarzona z lenalidomidem:
MMY3003, otwarte, randomizowane, z aktywną kontrolą badanie fazy 3. porównywało leczenie dożylnym daratumumabem w dawce 16 mg/kg mc. w skojarzeniu z lenalidomidem i małą dawką deksametazonu (DRd) z terapią lenalidomidem i małą dawką deksametazonu (Rd), u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, nawrotowym lub opornym na leczenie, którzy otrzymali co najmniej jedno wcześniejsze leczenie. Lenalidomid (25 mg raz na dobę doustnie w dniach 1.-21. w powtarzalnych cyklach 28-dniowych [4 tygodnie]) podawano z małą dawką deksametazonu 40 mg/tydzień (lub zmniejszoną dawką 20 mg/tydzień dla pacjentów >75 lat lub BMI <18,5). W dniach infuzji dożylnej daratumumabu podawano przed infuzją 20 mg deksametazonu jako premedykację oraz dawkę przypominającą, dzień po infuzji. Leczenie kontynuowano w obu grupach aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

W sumie 569 pacjentów przydzielono losowo: 286 do grupy DRd i 283 do grupy Rd. Wyjściowa demografia i parametry choroby były podobne w grupie otrzymującej dożylny daratumumab i grupie kontrolnej. Mediana wieku pacjentów wynosiła 65 lat (zakres 34 do 89 lat) i 11% było w wieku ≥ 75 lat. Większość pacjentów (86%) otrzymywało wcześniej PI, 55% pacjentów otrzymywało wcześniej IMiD, w tym 18% pacjentów otrzymywało wcześniej lenalidomid; a 44% pacjentów otrzymywało wcześniej PI i IMiD. W punkcie wyjścia 27% pacjentów wykazało oporność na ostatnią linię leczenia. 18% pacjentów miało oporność tylko na PI, a 21% pacjentów miało oporność na bortezomib. Pacjenci z opornością na lenalidomid zostali wykluczeni z badania.

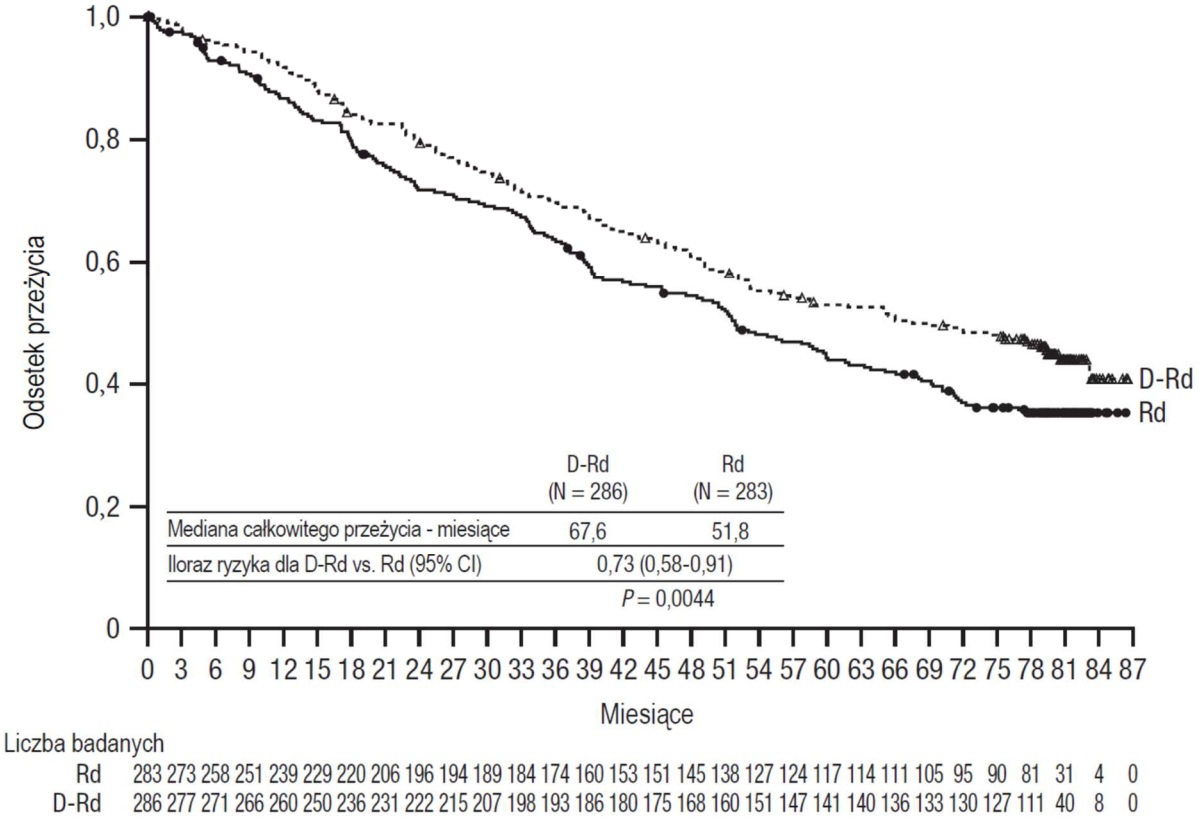
Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 13,5 miesiąca, pierwotna analiza PFS w badaniu MMY3003 wykazała poprawę w ramieniu DRd w porównaniu z ramieniem Rd; nie osiągnięto mediany PFS w ramieniu DRd, a w grupie Rd wyniosła ona 18,4 miesięcy (HR=0,37; 95% CI: 0,27; 0,52; p < 0,0001). Wyniki zaktualizowanej analizy PFS po medianie czasu obserwacji trwającej 55 miesięcy nadal wykazywały poprawę PFS u pacjentów w ramieniu DRd w porównaniu z ramieniem Rd. Mediana PFS wyniosła 45,0 miesięcy w grupie DRd i 17,5 miesiąca w grupie Rd (HR = 0,44; 95% CI: 0,35; 0,54; p < 0,0001), co odpowiada zmniejszeniu o 56% ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentów leczonych DRd (patrz wykres 12).

Wykres 12: Krzywe PFS Kaplana-Meiera w badaniu MMY3003



Po medianie obserwacji wynoszącej 80 miesięcy, stwierdzono przewagę schematu DRd pod względem OS nad ramieniem Rd (HR=0,73; 95% CI: 0,58, 0,91; p=0,0044). Mediana OS wyniosła 67,6 miesięcy w ramieniu DRd i 51,8 miesięcy w ramieniu Rd.

Wykres 13: Krzywe OS Kaplana-Meiera w badaniu MMY3003



Dodatkowe wyniki skuteczności z badania MMY3003 przedstawiono w tabeli 21 poniżej.

Tabela 21: Dodatkowe wyniki skuteczności z badania MMY3003		
Liczba pacjentów z ocenioną odpowiedzią	**DRd (n= 281)**	**Rd (n= 276)**
Ogólna odpowiedź (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	261 (92,9)	211 (76,4)
wartość-p[a]	<0,0001	
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Odpowiedź całkowita (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Odpowiedź częściowa (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Mediana czasu do odpowiedzi [miesiące (95% CI)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Mediana czasu odpowiedzi [miesiące (95% CI)]	NE (NE; NE)	17,4 (17,4; NE)
Odsetek ujemnych wyników MRD (95% CI)[b] (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Iloraz szans 95% CI[c]	9,31 (4,31; 20,09)	
wartość-p[d]	<0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomid-deksametazon; Rd=lenalidomid-deksametazon; MRD=minimalna choroba resztkowa; CI=przedział ufności; NE=brak możliwości oceny.

[a] Wartość-p z testu Chi-kwadrat Cochran Mantel-Haenszel.

[b] Na podstawie populacji z intencją leczenia i progu 10^{-5}.

[c] Zastosowano estymację Mantel-Haenszel zwykłego ilorazu szans. Iloraz szans >1 wskazuje na korzyści DRd.

[d] Wartość p pochodzi z dokładnego testu Fisher'a.

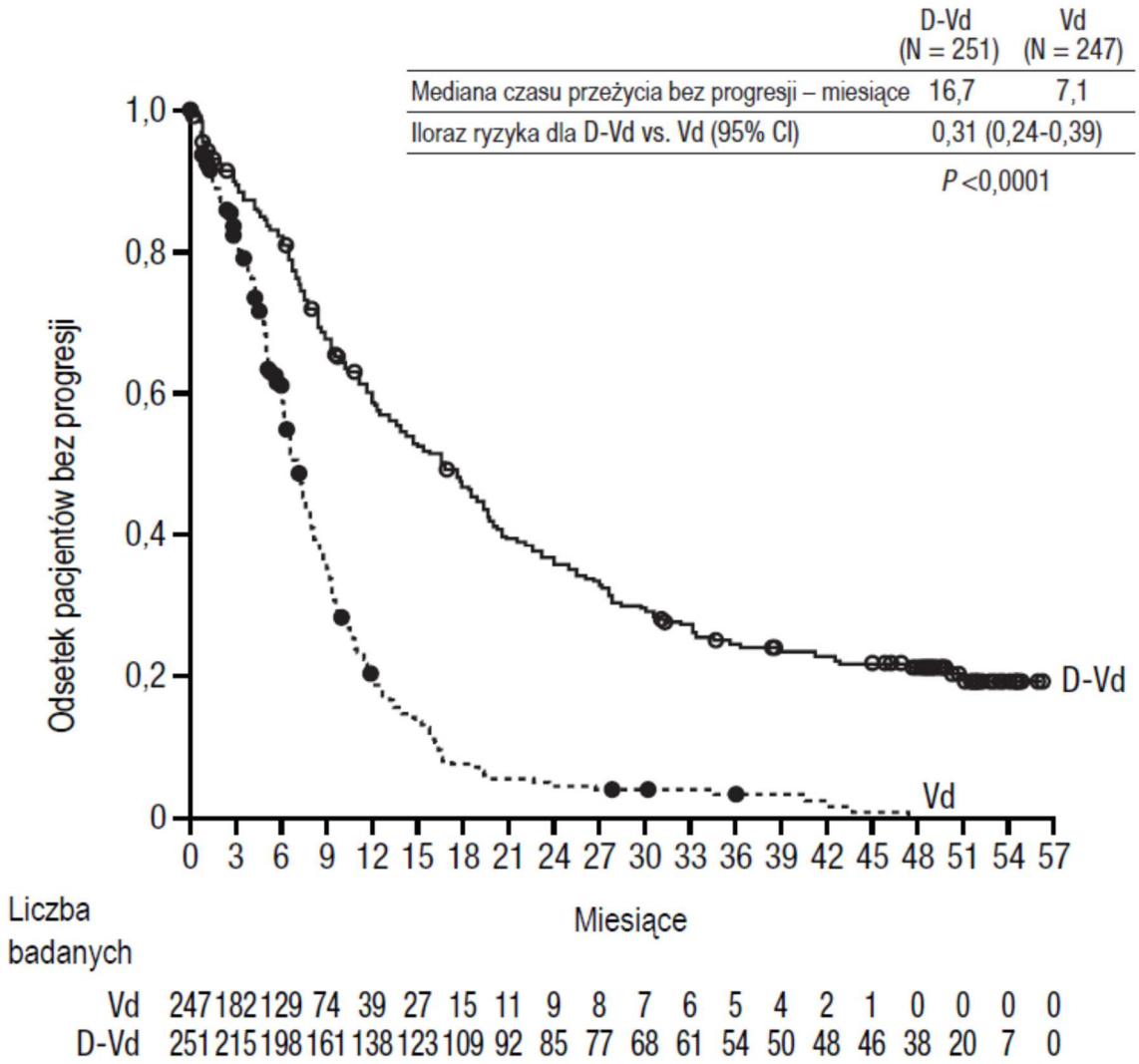
Terapia skojarzona z bortezomibem:
MMY3004 otwarte, randomizowane, z aktywną kontrolą badanie fazy 3. porównywało leczenie dożylnym daratumumabem w dawce 16 mg/kg mc. w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd), z terapią bortezomibem i deksametazonem (Vd) u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, nawrotowym lub opornym na leczenie, którzy otrzymali co najmniej jedno wcześniejsze leczenie. Bortezomib był podawany we wstrzyknięciu podskórnym lub wstrzyknięciu dożylnym w dawce 1,3 mg/m^2 powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie (dni: 1., 4., 8. i 11.)

w powtarzalnych cyklach terapii, trwających 21 dni (3 tygodnie) przez 8 cykli. Deksametazon był podawany doustnie w dawce 20 mg w dniach: 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego z 8 cykli bortezomibu (80 mg/tydzień przez dwa z trzech tygodni cyklu bortezomibu) lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów > 75 lat, BMI < 18,5, źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami. W dniach infuzji dożylnej daratumumabu podawano przed infuzją 20 mg deksametazonu jako premedykację. Leczenie dożylnym daratumumabem kontynuowano aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

W sumie 498 pacjentów przydzielono losowo: 251 do grupy DVd i 247 do grupy Vd. Wyjściowa demografia i parametry choroby były podobne w grupie otrzymującej dożylny daratumumab i grupie kontrolnej. Mediana wieku pacjentów wynosiła 64 lata (zakres 30 do 88 lat) i 12% było w wieku ≥ 75 lat. 69% pacjentów otrzymywało wcześniej PI (66% otrzymywało bortezomib), a 76% pacjentów otrzymywało wcześniej IMiD (42% otrzymywało lenalidomid). W punkcie wyjścia 32% pacjentów wykazało oporność na ostatnią linię leczenia. 33% pacjentów miało oporność tylko na IMiD, a 28% pacjentów miało oporność na lenalidomid. Pacjenci z opornością na bortezomib zostali wykluczeni z badania.

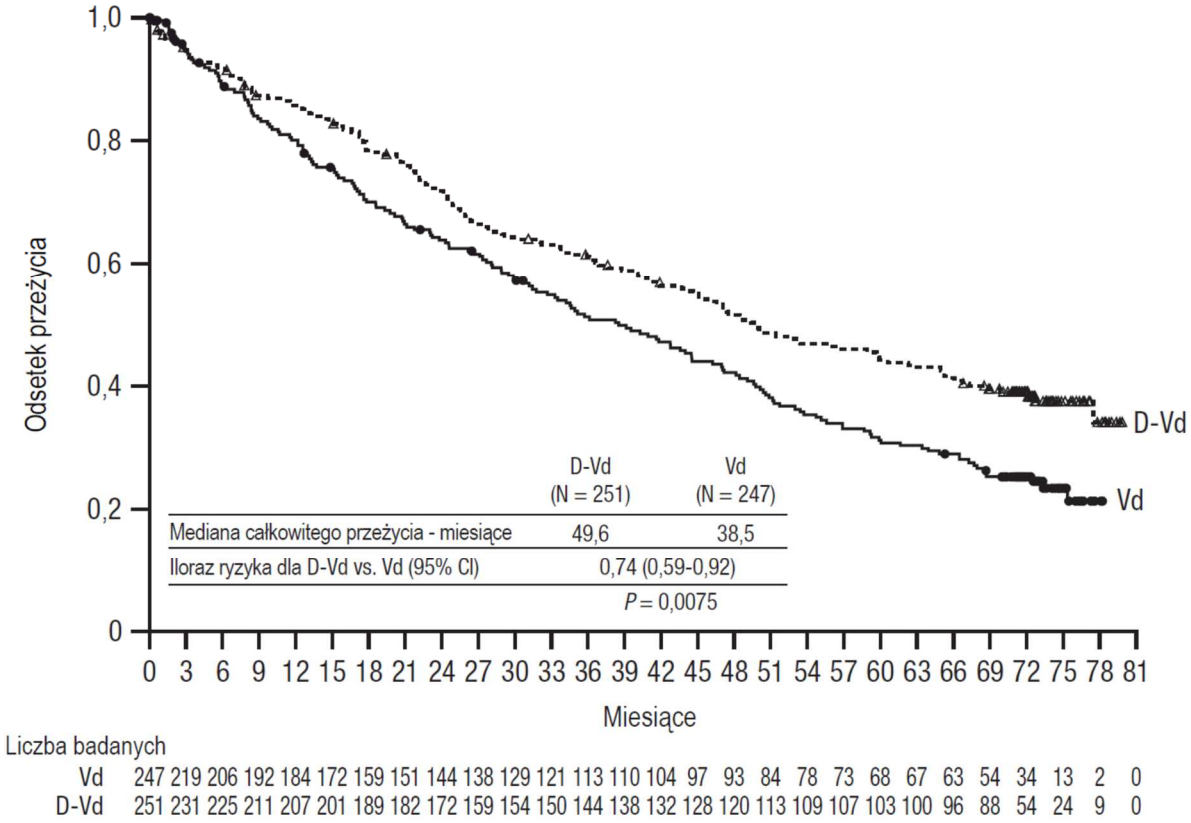
Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 7,4 miesiąca, pierwotna analiza PFS w badaniu MMY3004 wykazała poprawę w ramieniu DVd w porównaniu z ramieniem Vd; nie osiągnięto mediany PFS w ramieniu DVd, a w ramieniu Vd wyniosła ona 7,2 miesiące (iloraz ryzyka, HR [95% CI]: 0.39 [0.28, 0.53]; p < 0,0001). Wyniki zaktualizowanej analizy PFS po medianie czasu obserwacji wynoszącej 50 miesięcy nadal wykazywały poprawę PFS u pacjentów w ramieniu DVd w porównaniu z ramieniem Vd. Mediana PFS wyniosła 16,7 miesiąca w grupie DVd i 7,1 miesiąca w grupie Vd (HR [95% CI]: 0,31 [0,24; 0,39]; wartość p < 0,0001), co odpowiada zmniejszeniu o 69% ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentów leczonych DVd w porównaniu z leczeniem Vd (patrz wykres 14).

Wykres 14: Krzywe PFS Kaplana-Meiera w badaniu MMY3004



Po medianie obserwacji wynoszącej 73 miesiące, wykazano przewagę schematu DVd w zakresie OS nad ramieniem Vd (HR=0,74; 95% CI: 0,59, 0,92; p=0,0075). Mediana OS wynosiła 49,6 miesięcy w ramieniu DVd i 38,5 miesięcy w ramieniu Vd.

Wykres 15: Krzywe OS Kaplana-Meiera w badaniu MMY3004



Dodatkowe wyniki skuteczności z badania MMY3004 przedstawiono w tabeli 22 poniżej.

Tabela 22: Dodatkowe wyniki skuteczności z badania MMY3004		
Liczba pacjentów z ocenioną odpowiedzią	**DVd (n= 240)**	**Vd (n= 234)**
Ogólna odpowiedź (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
wartość-p[a]	<0,0001	
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Odpowiedź całkowita (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Odpowiedź częściowa (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Mediana czasu do odpowiedzi [miesiące (zakres)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Mediana czasu odpowiedzi [miesiące (95% CI)]	NE (11,5; NE)	7,9 (6,7; 11,3)
Odsetek ujemnych wyników MRD (95% CI)[b]	8,8% (5,6%; 13,0%)	1,2% (0,3%; 3,5%)
Iloraz szans 95% CI[c]	9,04 (2,53; 32,21)	
wartość-p[d]	0,0001	

DVd=daratumumab-bortezomib-deksametazon; Vd=bortezomib-deksametazon; MRD=minimalna choroba resztkowa; CI=przedział ufności; NE=brak możliwości oceny.

[a] Wartość-p z testu Chi-kwadrat Cochran Mantel-Haenszel.

[b] Na podstawie populacji z intencją leczenia i progu 10^{-5}.

[c] Zastosowano estymację Mantel-Haenszel zwykłego ilorazu szans. Iloraz szans >1 wskazuje na korzyści DVd.

[d] Wartość-p pochodzi z dokładnego testu Fisher'a.

Elektrofizjologia serca

Daratumumab, jako duże białko, ma małe prawdopodobieństwo, by bezpośrednio wpływać na kanały jonowe. Wpływ daratumumabu na odstęp QTc oceniano w otwartym badaniu u 83 pacjentów (badanie GEN501) z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, po podaniu daratumumabu w infuzjach (4 do 24 mg/kg). Liniowe mieszane analizy PK-PD nie wykazały istotnego

zwiększenia średniego odstępu QTcF (tj. powyżej 20 ms) w momencie uzyskiwania C_{max} daratumumabu.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawiania wyników badań produktu leczniczego DARZALEX we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w szpiczaku mnogim (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim ekspozycja na daratumumab w monoterapii oceniana po podaniu zalecanej dawki 1800 mg produktu leczniczego DARZALEX w postaci podskórnej (co tydzień przez 8 tygodni, co dwa tygodnie przez 16 tygodni, a następnie co miesiąc) w porównaniu do daratumumabu podawanego dożylnie w dawce 16 mg/kg w tym samym schemacie dawkowania, wykazała nie gorsze wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego w odniesieniu do wartości maksymalnej C_{min} (przed podaniem dawki w cyklu 3., dniu 1.), ze średnią ± SD, wynoszącą 593 ± 306 µg/ml, w porównaniu do 522 ± 226 µg/ml dla dożylnego daratumumabu, z ilorazem średnich geometrycznych 107,93% (90% CI: 95,74 - 121,67).

W badaniu leczenia skojarzonego, AMY3001, u pacjentów z amyloidozą AL, maksymalne stężenie C_{trough} (cykl 3 dzień 1. przed podaniem dawki) było podobne jak w przypadku szpiczaka mnogiego i wynosiło średnio ± SD 597 ± 232 µg/ml po podaniu zalecanej dawki 1800 mg produktu DARZALEX w postaci podskórnej (co tydzień przez 8 tygodni, co dwa tygodnie przez 16 tygodni, a następnie co miesiąc).

Po podaniu zalecanej dawki 1800 mg produktu DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, maksymalne stężenia (C_{max}) zwiększyły się o 4,8 razy, a całkowita ekspozycja ($AUC_{0\text{-}7\ dni}$) zwiększyła się o 5,4 razy od pierwszej dawki do ostatniej dawki cotygodniowej (dawka 8.). Największe minimalne stężenia produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, są zwykle obserwowane na końcu tygodniowych schematów dawkowania zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej.

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim symulowane minimalne stężenia po sześciu cotygodniowych dawkach 1800 mg produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w leczeniu skojarzonym, były podobne do monoterapii tą samą dawką i postacią produktu.

U pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim kwalifikujących się do ASCT, ekspozycja na daratumumab w badaniu leczenia skojarzonego z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (MMY3014) była podobna do ekspozycji w monoterapii, z maksymalną wartością C_{trough} (cykl 3., dzień 1. przed podaniem) wynoszącą średnio ±SD 526±209 µg/ml po zalecanym podaniu 1800 mg produktu DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych (co tydzień przez 8 tygodni, co dwa tygodnie przez 16 tygodni, a następnie co miesiąc).

U pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, u których nie planowano ASCT jako terapii początkowej, lub którzy nie kwalifikowali się do ASCT, ekspozycja na daratumumab w badaniu skojarzonym z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (MMY3019) była podobna do ekspozycji w monoterapii i innych terapiach skojarzonych według podobnego schematu dawkowania, z maksymalnym C_{trough} (cykl 3. dzień 1. przed podaniem) i średnią ± SD 407 ± 183 µg/ml po zalecanym podaniu 1800 mg roztworu DARZALEX do wstrzykiwań podskórnych (co tydzień przez 6 tygodni, co trzy tygodnie przez 18 tygodni, a następnie co miesiąc).

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim, ekspozycja na daratumumab w badaniu leczenia skojarzonego z pomalidomidem i deksametazonem (badanie MMY3013) była podobna jak w monoterapii, z maksymalnym C_{trough} (cykl 3 dzień 1. przed podaniem) wynoszącym średnio ±SD 537±277 µg/ml po zalecanym podaniu 1800 mg produktu DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych (co tydzień przez 8 tygodni, co dwa tygodnie przez 16 tygodni, a następnie co miesiąc).

U pacjentów z tlącym się szpiczakiem mnogim, u których występuje wysokie ryzyko rozwoju szpiczaka mnogiego, ekspozycja na daratumumab w badaniu dotyczącym monoterapii (SMM3001) była podobna do ekspozycji w monoterapii szpiczaka mnogiego, przy maksymalnym C_{trough} (cykl 3., dzień 1. przed podaniem dawki) średniej ± SD wynoszącej 654±243 µg/ml po podaniu zalecanej dawki 1800 mg produktu DARZALEX, roztworu do wstrzykiwań podskórnych (co tydzień przez 8 tygodni, co dwa tygodnie przez 16 tygodni, a następnie co miesiąc).

Wchłanianie i dystrybucja

Przy zalecanej dawce 1800 mg u pacjentów ze szpiczakiem mnogim bezwzględna dostępność biologiczna produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, wynosi 69%, z szybkością wchłaniania 0,012 godz.$^{-1}$, a maksymalne stężenia (T_{max}) występują po 70 do 72 godz. W zalecanej dawce 1800 mg u pacjentów z amyloidozą AL nie oszacowano bezwzględnej biodostępności, stała szybkości wchłaniania wynosiła 0,77 dzień$^{-1}$ (8,31% CV), a szczytowe stężenia występowały po 3 dniach.

Modelowa predykcja oszacowała średnią objętość dystrybucji dla kompartmentu centralnego na 5,25 l (36,9% CV), a dla kompartmentu obwodowego (V2) na 3,78 l w monoterapii daratumumabem, a modelowana średnia szacunkowa objętość dystrybucji dla V1 wynosiła 4,36 l (28,0% CV), a V2 wynosiła 2,80 l, gdy daratumumab podawano w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. U pacjentów z amyloidozą AL modelowa szacunkowa pozorna objętość dystrybucji po podaniu podskórnym wynosi 10,8 l (3,1% CV). Te wyniki sugerują, że daratumumab jest przede wszystkim zlokalizowany w układzie naczyniowym z ograniczoną dystrybucją tkanek pozanaczyniowych.

Metabolizm i eliminacja

Daratumumab wykazuje zarówno farmakokinetykę zależną od stężenia, jak i czasu, z równoległą eliminacją liniową i nieliniową (nasycalną), charakterystyczną dla klirensu zależnego od tkanek docelowych. Średnia wartość klirensu daratumumabu wyznaczona w populacyjnym modelu PK wynosi 4,96 ml/godz. (58,7% CV) w monoterapii daratumumabem i 4,3 ml/godz. (43,5% CV), gdy daratumumab jest podawany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. U pacjentów z amyloidozą AL pozorny klirens po podaniu podskórnym wynosi 210 ml/dobę (4,1% CV). Modelowa średnia geometryczna okresu półtrwania związanego z eliminacją liniową wynosi 20,4 dni (22,4% CV) w monoterapii daratumumabem i 19,7 dni (15,3% CV), gdy daratumumab był podawany w połączeniu z pomalidomidem i deksametazonem u chorych ze szpiczakiem mnogim oraz 27,5 dni (74,0% CV) u chorych z amyloidozą AL. W monoterapii i schematach skojarzonych stan stacjonarny ustala się po około 5 miesiącach przy dawkowaniu co 4 tygodnie przy zalecanej dawce schemacie dawkowania (1800 mg; raz w tygodniu przez 8 tygodni, raz na 2 tygodnie przez 16 tygodni, a następnie raz na 4 tygodnie).

Przeprowadzono populacyjne analizy farmakokinetyki przy wykorzystaniu danych z monoterapii i terapii skojarzonej produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w badaniach nad szpiczakiem mnogim, w tym tlącym się szpiczakiem, a przewidywane wartości parametrów farmakokinetycznych opisujących ekspozycję podsumowano w tabeli 23. Ekspozycja na daratumumab była podobna u pacjentów leczonych produktem DARZALEX w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w monoterapii i w terapii skojarzonej.

Tabela 23: Ekspozycja na daratumumab po podaniu produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych (1800 mg) lub dożylnego daratumumabu (16 mg/kg) w monoterapii u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w tym tlącym się szpiczakiem mnogim

Parametry farmakokinetyczne	Cykle	Daratumumab podskórny Mediana (5., 95. percentyl) w szpiczaku mnogim	Daratumumab podskórny Mediana (5., 95. percentyl) w tlącym się szpiczaku mnogim	Daratumumab dożylny Mediana (5., 95. percentyl)
C_{min} (µg/ml)	Cykl 1, pierwsza dawka tygodniowa	123 (36; 220)	155 (104; 235)	112 (43; 168)
	Cykl 2, ostatnia dawka tygodniowa (cykl 3 dzień 1 C_{min})	563 (177; 1 063)	690 (269; 1034)	472 (144; 809)
C_{max} (µg/ml)	Cykl 1, pierwsza dawka tygodniowa	132 (54; 228)	158 (106; 241)	256 (173; 327)
	Cykl 2, ostatnia dawka tygodniowa	592 (234; 1 114)	780 (340; 1152)	688 (369; 1 061)
AUC $_{0–7\ dni}$ (µg/ml • dobę)	Cykl 1, pierwsza dawka tygodniowa	720 (293; 1 274)	861 (529; 1325)	1 187 (773; 1 619)
	Cykl 2, ostatnia dawka tygodniowa	4 017 (1 515; 7 564)	5043 (2242; 7426)	4 019 (1 740; 6 370)

Przewidywane ekspozycje PK u 526 pacjentów ze szpiczakiem mnogim kwalifikujących się do przeszczepienia, którzy otrzymywali produkt DARZALEX w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w skojarzeniu z VRd, podsumowano w tabeli 24.

Tabela 24: Ekspozycja na daratumumab po podaniu produktu DARZALEX w postaci podskórnej (1800 mg) w skojarzeniu z VRd u pacjentów ze szpiczakiem mnogim kwalifikujących się do przeszczepienia

Parametry PK	Cykle	daratumumab podskórny Mediana (5.; 95. percentyl)
C_{trough} (µg/ml)	Cykl 1., pierwsza dawka tygodniowa	113 (66; 171)
	Cykl 2., ostatnia dawka tygodniowa (cykl 3. dzień 1. C_{trough})	651 (413; 915)
C_{max} (µg/ml)	Cykl 1., pierwsza dawka tygodniowa	117 (67; 179)
	Cykl 2., ostatnia dawka tygodniowa	678 (431; 958)
$AUC_{0-7\ dni}$ (µg/ml•dobę)	Cykl 1., pierwsza dawka tygodniowa	643 (322; 1027)
	Cykl 2., ostatnia dawka tygodniowa	4637 (2941; 6522)

Przeprowadzono populacyjną analizę PK, wykorzystując dane z leczenia skojarzonego produktem DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, u pacjentów z amyloidozą AL, z danymi od 211 pacjentów. Przy zalecanej dawce 1800 mg przewidywane stężenia daratumumabu były nieznacznie większe, ale ogólnie w tym samym zakresie, w porównaniu z pacjentami ze szpiczakiem mnogim.

Tabela 25: Ekspozycja na daratumumab po podaniu produktu DARZALEX w postaci podskórnej (1800 mg) u pacjentów z amyloidozą AL

Parametry PK	Cykle	daratumumab podskórny Mediana (5.; 95. percentyl)
	Cykl 1, pierwsza dawka tygodniowa	138 (86; 195)

C_{trough} (µg/ml)	Cykl 2, ostatnia dawka tygodniowa (cykl 3 dzień 1. C_{trough})	662 (315; 1 037)
C_{max} (µg/ml)	Cykl 1, pierwsza dawka tygodniowa	151 (88; 226)
	Cykl 2, ostatnia dawka tygodniowa	729 (390; 1 105)
$AUC_{0-7\ dni}$ (µg/ml•dobę)	Cykl 1, pierwsza dawka tygodniowa	908 (482; 1 365)
	Cykl 2, ostatnia dawka tygodniowa	4855 (2562; 7 522)

Szczególne grupy pacjentów

Wiek i płeć
Na podstawie farmakokinetycznych analiz populacyjnych u pacjentów (33-92 lata) otrzymujących monoterapię lub różne terapie skojarzone, stwierdzono, że wiek nie miał istotnego statystycznie wpływu na PK daratumumabu. Nie ma konieczności indywidualizacji dawkowania u pacjentów ze względu na wiek.

Płeć miała statystycznie istotny wpływ na parametry PK u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, ale nie u pacjentów z amyloidozą AL. Obserwowano nieco większą ekspozycję u kobiet niż mężczyzn, ale różnica w ekspozycji nie jest uważana za klinicznie znaczącą. Nie ma konieczności indywidualizacji dawkowania u pacjentów ze względu na płeć.

Zaburzenia czynności nerek
Nie przeprowadzano formalnych badań produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Populacyjne analizy PK przeprowadzono opierając się na wcześniej dostępnych danych, dotyczących czynności nerek u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w monoterapii lub różnych terapiach skojarzonych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim lub amyloidozą AL.Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic w ekspozycji na daratumumab pomiędzy pacjentami z zaburzeniami czynności nerek, a pacjentami z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie przeprowadzano formalnych badań produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.
Wykonano populacyjne analizy PK u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych w monoterapii lub różnych terapiach skojarzonych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim lub amyloidozą AL. Nie wykazano istotnych klinicznie różnic w ekspozycji na daratumumab pomiędzy pacjentami z prawidłową czynnością wątroby, a łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Było bardzo niewielu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego nie można było wyciągnąć istotnych wniosków dla tych populacji.

Rasa
Na podstawie analiz populacyjnych PK u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych w monoterapii, lub różne terapie skojarzone, ekspozycja na daratumumab była podobna pomiędzy rasami.

Masa ciała
Podawanie stałej dawki 1800 mg produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w monoterapii, zapewniało odpowiednią ekspozycję dla wszystkich podgrup masy ciała. U pacjentów ze szpiczakiem mnogim średnie C_{min} w 3. dniu 1. cyklu w podgrupie o mniejszej masie ciała (≤ 65 kg) było o 60% większe, a w podgrupie o większej masie ciała (> 85 kg) o 12% mniejsze niż w podgrupie daratumumabu dożylnego. U niektórych pacjentów o masie ciała > 120 kg zaobserwowano mniejszą ekspozycję, co może skutkować zmniejszoną skutecznością. Ta obserwacja opiera się jednak na danych uzyskanych od ograniczonej liczby pacjentów.

U pacjentów z amyloidozą AL nie obserwowano istotnych różnic w wartości C_{trough} w zależności od masy ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane toksykologiczne pochodzą z badań daratumumabu u szympansów i małp cynomolgus, nosicieli przeciwciał anty-CD38. Nie przeprowadzano badań toksyczności przewlekłej.

Nie przeprowadzano badań u zwierząt, by określić działanie rakotwórcze daratumumabu.

Nie przeprowadzano badań u zwierząt, by określić możliwy wpływ daratumumabu na reprodukcję lub rozwój, ani by określić możliwy wpływ na płodność u samców i samic.

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości, genotoksyczności ani płodności rekombinowanej ludzkiej hialuronidazy. Nie stwierdzono wpływu na tkanki rozrodcze i funkcje oraz ogólnoustrojową ekspozycję na hialuronidazę u małp otrzymujących podskórnie 22 000 j./kg/tydzień (12 razy więcej niż dawka dla ludzi) przez 39 tygodni. Ponieważ hialuronidaza jest rekombinowaną formą endogennej ludzkiej hialuronidazy, nie oczekuje się działania rakotwórczego, mutagenezy ani wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20)
L-histydyna
L- histydyny chlorowodorek jednowodny
L-metionina
Polisorbat 20 (E432)
Sorbitol (E420)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stosować tego produktu leczniczego z innymi substancjami, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata.

W okresie ważności produkt w nienaruszonych fiolkach można przechowywać w temperaturze otoczenia (≤30°C) przez pojedynczy okres do 24 godzin. Po wyjęciu produktu z lodówki nie wolno go ponownie umieszczać w lodówce (patrz punkt 6.6).

Przygotowana strzykawka

Stabilność chemiczną i fizyczną w strzykawce wykazano przez okres 24 godzin w warunkach chłodniczych (2°C-8°C), a następnie nie dłużej niż 12 godzin w temperaturze 15°C-25°C i w świetle dziennym. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba że metoda otwierania wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik jest odpowiedzialny za czas i warunki przechowywania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania otwartego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Roztwór 15 ml w fiolce ze szkła typu 1 z elastomerowym korkiem i aluminiowym zabezpieczeniem ze zrywalnym klipsem, zawierający 1800 mg daratumumabu. Wielkość opakowania: 1 fiolka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, jest do jednorazowego użycia i jest gotowy do użycia.

Produkt leczniczy DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, powinien być roztworem przezroczystym do opalizującego, bezbarwnym do żółtego. Nie stosować, w przypadku stwierdzenia zmętnienia, przebarwienia lub zanieczyszczenia.

Produkt leczniczy DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, jest kompatybilny z polipropylenowym lub polietylenowym materiałem strzykawki, zestawami do infuzji podskórnej z polipropylenu, polietylenu lub polichlorku winylu (PVC) i igłami do pobierania i wstrzyknięć ze stali nierdzewnej.

Nieotwarta fiolka

Należy wyjąć fiolkę z produktem leczniczym DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, z lodówki (2°C-8°C) i pozostawić do osiągnięcia temperatury otoczenia (≤30°C). Nienaruszona fiolka może być przechowywana w oryginalnym pudełku w temperaturze otoczenia i w świetle dziennym przez maksymalnie 24 godziny w celu ochrony przed światłem. Chronić przed bezpośrednim działaniem promieni słonecznych. Nie wstrząsać.

Przygotowana strzykawka

Przygotować strzykawkę do podania w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Po pobraniu roztworu DARZALEX do wstrzykiwań podskórnych z fiolki do strzykawki przechowywać przez maksymalnie 24 godziny w warunkach chłodniczych, a następnie do 12 godzin w temperaturze 15°C-25°C i w świetle dziennym (patrz punkt 6.3). W przypadku przechowywania w lodówce, przed podaniem należy pozwolić, aby roztwór uzyskał temperaturę otoczenia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1101/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 maja 2016
Data przedłużenia pozwolenia: 6 stycznia 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

Biogen Inc.
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
North Carolina
27709
Stany Zjednoczone

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

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Cork
Irlandia

Samsung Biologics Co, Ltd.
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu
Incheon,
Republika Korei

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports PSURs)**

Wymagania do przedłożenia PSUR tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny (ang. marketing authorization holder, MAH) podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego DARZALEX (daratumumab) do obrotu w każdym państwie członkowskim (ang. *Member State*, MS) Podmiot Odpowiedzialny (ang. *Marketing Authorisation Holder*, MAH) musi uzgodnić treść i formę materiałów edukacyjnych, mających na celu zwiększenie świadomości ważnego stwierdzonego ryzyka dotyczącego "Wpływu na badania grup krwi (słabszy antygen) (Dodatni pośredni test Coombs'a)" i dostarczenie wskazówek jak należy postępować.

MAH zapewni, że w każdym państwie członkowskim gdzie produkt leczniczy DARZALEX (daratumumab) jest wprowadzony do obrotu, wszyscy pracownicy ochrony zdrowia i pacjenci, którzy mogą zalecać, wydawać i otrzymywać ten produkt, mają dostęp do/otrzymali poniższe informacje.

Materiały edukacyjne dla pracowników ochrony zdrowia i banków krwi powinny zawierać następujące kluczowe elementy:

- Wskazówki dla pracowników ochrony zdrowia i banków krwi dotyczące wpływu na badania grup krwi i sposoby minimalizacji ryzyka tego wpływu;
- Kartę ostrzeżeń dla pacjenta.

Wskazówki dla pracowników ochrony zdrowia i banków krwi powinny zawierać następujące kluczowe elementy:

- Przed rozpoczęciem leczenia daratumumabem należy przeprowadzić typowanie i skrining pacjentów; można także rozważyć badanie fenotypu;
- Dodatni wynik pośredniego testu antyglobulinowego Coombsa indukowany daratumumabem (wpływający na próby krzyżowe krwi) może utrzymywać się do 6 miesięcy od infuzji produktu, dlatego lekarz powinien polecić pacjentowi posiadanie Karty ostrzeżeń przez 6 miesięcy od zakończenia leczenia;
- Daratumumab związany z erytrocytami może maskować wykrywanie przeciwciał na słabsze antygeny w surowicy pacjenta;
- Oznaczanie grupy krwi pacjenta – AB0 i Rh nie jest zaburzone;
- Metody zmniejszające wpływ daratumumabu obejmują: użycie ditiotreitolu (DTT) w badanej próbce celem rozbicia wiązania daratumumabu lub inne lokalnie uznane metody. Ponieważ układ grupowy Kell jest także wrażliwy na DTT, jednostki krwi Kell-ujemne można przetaczać tylko po wykluczeniu lub zidentyfikowaniu alloprzeciwciał z zastosowaniem erytrocytów potraktowanych DTT. Alternatywnie można także rozważyć badanie genotypu;
- W razie konieczności natychmiastowego przetoczenia krwi można podać bez próby krzyżowej erytrocyty AB0/RhD- zgodnie z lokalną praktyką;

- W razie planowanego przetoczenia krwi należy poinformować ośrodek krwiodawstwa o zaburzonych wynikach testów antyglobulinowych;
- Informacja o konieczności zapoznania się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);
- Informacja o konieczności wydania pacjentom Karty ostrzeżeń i polecenia zapoznania się z Ulotką dołączoną do opakowania.

Karta ostrzeżeń dla pacjenta, powinna zawierać następujące kluczowe elementy:

- Ostrzeżenie dla lekarzy leczących pacjenta, w tym w razie nagłych sytuacji, że pacjent otrzymuje produkt leczniczy DARZALEX (daratumumab), oraz że leczeniu towarzyszy ważne stwierdzone ryzyko wpływu na badania grup krwi (słabszy antygen) (dodatni pośredni test Coombs'a), który może utrzymywać się do 6 miesięcy od ostatniej infuzji produktu, i wyraźne zalecenie by pacjent posiadał tę ulotkę przez 6 miesięcy od zakończenia leczenia;
- Dane kontaktowe lekarza zalecającego produkt leczniczy DARZALEX (daratumumab);
- Informacja o konieczności zapoznania się z Ulotką dołączoną do opakowania.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO DLA OPAKOWANIA ROZPOCZYNAJĄCEGO ZAWIERAJĄCEGO 11 OPAKOWAŃ (Z BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
daratumumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka 5 ml koncentratu zawiera 100 mg daratumumabu (20 mg/ml).
Każda fiolka 20 ml koncentratu zawiera 400 mg daratumumabu (20 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-metionina, polisorbat 20 (E432), sorbitol (E420), woda do wstrzykiwań. Dodatkowe informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
Opakowanie rozpoczynające: 11 fiolek (6 fiolek po 5 ml + 5 fiolek po 20 ml).

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylne po rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU1/16/1101/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO (100 mg/400 mg) DLA OPAKOWANIA BEZPOŚREDNIEGO 1 FIOLKI /SKŁADNIK OPAKOWANIA ROZPOCZYNAJĄCEGO (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
daratumumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka 5 ml koncentratu zawiera 100 mg daratumumabu (20 mg/ml).
Każda fiolka 20 ml koncentratu zawiera 400 mg daratumumabu (20 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-metionina, polisorbat 20 (E432), sorbitol (E420), woda do wstrzykiwań. Dodatkowe informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
1 fiolka, 100 mg/5 ml
1 fiolka, 400 mg/20 ml
Składnik opakowania rozpoczynającego, nie może być wydawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylne po rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU1/16/1101/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO (100 mg/400 mg) (Z BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
daratumumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka 5 ml koncentratu zawiera 100 mg daratumumabu (20 mg/ml).
Każda fiolka 20 ml koncentratu zawiera 400 mg daratumumabu (20 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-metionina, polisorbat 20 (E432), sorbitol (E420), woda do wstrzykiwań. Dodatkowe informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka, 100 mg/5 ml
1 fiolka, 400 mg/20 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylne po rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
daratumumab
Podanie dożylne po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

100 mg/5 ml
400 mg/20 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DARZALEX 1800 mg roztwór do wstrzykiwań
daratumumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka 15 ml zawiera 1800 mg daratumumabu (120 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20), L-histydyna, L- histydyny chlorowodorek jednowodny, L-metionina, polisorbat 20 (E432), sorbitol (E420), woda do wstrzykiwań.
Dodatkowe informacje znajdują się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Tylko do podania podskórnego

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1101/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

DARZALEX 1800 mg roztwór do wstrzykiwań
daratumumab
Podanie podskórne
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

15 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
daratumumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest DARZALEX i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku DARZALEX
3. Jak stosować lek DARZALEX
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek DARZALEX
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest DARZALEX i w jakim celu się go stosuje

Co to jest DARZALEX
DARZALEX jest lekiem przeciwnowotworowym, który zawiera substancję czynną daratumumab. Należy ona do grupy leków zwanych przeciwciałami monoklonalnymi. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które opracowano, by rozpoznawały i łączyły się ze szczególnymi komórkami w organizmie. Daratumumab stworzono, by łączył się ze szczególnymi komórkami nowotworowymi tak, by układ odpornościowy mógł je zniszczyć.

W jakim celu stosuje się DARZALEX
DARZALEX stosuje się u osób dorosłych w wieku co najmniej 18 lat z nowotworem zwanym szpiczakiem mnogim (szpiczak plazmocytowy). Jest to nowotwór szpiku kostnego.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku DARZALEX

Kiedy nie stosować leku DARZALEX
- jeśli pacjent ma uczulenie na daratumumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Nie stosować leku DARZALEX, jeśli powyższe sytuacje dotyczą pacjenta. W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką zanim zastosuje się lek DARZALEX.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku DARZALEX należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką.

<u>Reakcje związane z infuzją</u>
DARZALEX podaje się w infuzji dożylnej (kroplówce). Przed i po każdej infuzji leku DARZALEX, pacjent będzie otrzymywał leki, które pomogą zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji związanych z infuzją (patrz „Leki podawane w trakcie leczenia lekiem DARZALEX” w punkcie 3). Takie reakcje mogą wystąpić podczas infuzji lub w ciągu 3 dni po infuzji.

W niektórych przypadkach może wystąpić ciężka reakcja alergiczna, która może obejmować obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła, trudności z przełykaniem lub oddychaniem lub swędzącą wysypkę (pokrzywkę). Niektóre ciężkie reakcje alergiczne i inne ciężkie reakcje związane z infuzją zakończyły się zgonem.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek reakcje związane z infuzją lub towarzyszące objawy, wymienione na początku punktu 4.

Jeśli u pacjenta wystąpią reakcje związane z infuzją, mogą zostać podane inne leki lub tempo infuzji zostanie zmniejszone lub infuzja zostanie wstrzymana. Gdy objawy ustąpią lub ulegną złagodzeniu, infuzja może zostać wznowiona.
Jest bardzo prawdopodobne, że te reakcje wystąpią podczas pierwszej infuzji. Jeśli u pacjenta raz wystąpiły reakcje związane z infuzją, prawdopodobieństwo ponownego ich wystąpienia jest mniejsze. Lekarz prowadzący może zdecydować, by nie podawać leku DARZALEX, jeśli u pacjenta wystąpiły silne reakcje związane z infuzją.

Zmniejszenie liczby krwinek
DARZALEX może zmniejszać liczbę białych krwinek, odpowiedzialnych za zwalczanie zakażeń oraz liczbę płytek krwi, odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi. Należy zgłosić pracownikowi ochrony zdrowia, jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy zakażenia, takie jak gorączka lub jakiekolwiek objawy zmniejszonej liczby płytek, takie jak wybroczyny podskórne (zasinienie) lub krwawienia.

Przetoczenia krwi
Jeśli pacjent będzie wymagał przetoczenia krwi, zostaną przedtem wykonane badania zgodności grup krwi. DARZALEX może wpływać na wyniki tych badań. Należy powiedzieć osobie wykonującej badania krwi, że pacjent stosuje lek DARZALEX.

Zapalenie wątroby typu B
Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent kiedykolwiek miał lub możliwe, że ma obecnie zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B. DARZALEX może spowodować bowiem, że wirus zapalenia wątroby typu B znów stanie się aktywny. Lekarz będzie sprawdzał, czy nie występują objawy tego zakażenia przed, w trakcie i przez pewien czas po zakończeniu terapii lekiem DARZALEX. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli nasili się zmęczenie lub wystąpi zażółcenie skóry lub białek oczu.

Dzieci i młodzież
Nie podawać leku DARZALEX dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie wiadomo, jak lek działa w tej grupie wiekowej.

DARZALEX a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża
Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie przyjmowania tego leku, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Lekarz zdecyduje czy korzyści z leczenia pacjentki przewyższają ryzyko dla dziecka.

Antykoncepcja
Kobiety stosujące DARZALEX powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez 3 miesiące po jego zakończeniu.

Karmienie piersią
Lekarz z pacjentką zdecydują czy korzyści z karmienia piersią są większe niż ryzyko dla dziecka.
Lek może przenikać do mleka matki i nie wiadomo, jak wpłynie to na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Pacjent może odczuwać zmęczenie podczas stosowania leku DARZALEX, co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Lek DARZALEX zawiera sorbitol
Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeśli pacjent ma wrodzoną nietolerancję fruktozy (ang. *hereditary fructose intolerance*, HFI), rzadkie zaburzenie genetyczne, nie może otrzymywać tego leku. Pacjenci z HFI nie są w stanie rozkładać fruktozy, co może powodować poważne działania niepożądane.

Przed zastosowaniem tego leku należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ma HFI.

Lek DARZALEX zawiera polisorbat
Ten lek zawiera 0,4 mg polisorbatu 20 w każdym ml, co odpowiada 2,0 mg dla fiolki o pojemności 5 ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

Ten lek zawiera 0,4 mg polisorbatu 20 w każdym ml, co odpowiada 8,0 mg dla fiolki o pojemności 20 ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek DARZALEX

Ile leku stosować
Lekarz określi odpowiednią dla pacjenta dawkę i schemat podawania leku DARZALEX.
Dawka będzie zależała od masy ciała pacjenta.

Zwykle stosowana początkowa dawka leku DARZALEX wynosi 16 mg na kg masy ciała.
DARZALEX może być podawany sam lub razem z innymi lekami, stosowanymi w leczeniu szpiczaka mnogiego.
Gdy jest podawany sam stosuje się go następująco:
- przez pierwsze 8 tygodni raz w tygodniu
- następnie co 2 tygodnie przez 16 tygodni
- następnie raz na 4 tygodnie tak długo, dopóki nie nastąpi pogorszenie stanu pacjenta.

Gdy lek DARZALEX jest podawany razem z innymi lekami, lekarz może zmienić odstępy czasowe pomiędzy podawanymi dawkami, a także ilość otrzymywanych terapii.

W pierwszym tygodniu lekarz może rozdzielić dawkę leku DARZALEX na dwa kolejne dni.

Jak podawać lek
DARZALEX będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę, przez kilka godzin w kroplówce („infuzji dożylnej”).

Leki podawane w trakcie leczenia lekiem DARZALEX
Pacjent może otrzymać leki zmniejszające ryzyko zachorowania na półpasiec.

Przed każdą infuzją leku DARZALEX pacjent otrzyma leki zmniejszające ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją, m.in.:
- leki przeciwalergiczne (przeciwhistaminowe)
- leki przeciwzapalne (kortykosteroidy)
- leki przeciwgorączkowe (takie jak paracetamol).

Po każdej infuzji leku DARZALEX pacjent otrzyma leki (takie, jak kortykosteroidy) zmniejszające ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją.

Osoby z problemami oddechowymi
Jeśli pacjent ma problemy z oddychaniem, takie jak astma lub przewlekła obturacyjna choroba płuc, otrzyma leki wziewne by:
- rozszerzyć oskrzela (bronchodilatatory)

- zmniejszyć obrzęk i stan zapalny płuc (kortykosteroidy).

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku DARZALEX
Ten lek będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę. Jest mało prawdopodobne, by pacjent otrzymał za dużą dawkę leku (przedawkowanie). Lekarz będzie obserwował pacjenta czy nie wystąpią objawy niepożądane.

Pominięcie zastosowania leku DARZALEX
Jest bardzo ważne, by przychodzić na wszystkie wizyty, by leczenie było skuteczne. W razie pominięcia wizyty, należy umówić się na następną tak szybko jak to możliwe.
W razie jakichkolwiek dodatkowych kwestii, dotyczących stosowania tego leku, należy zapytać lekarza lub pielęgniarkę.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Reakcje związane z infuzją
Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli wystąpią jakiekolwiek z następujących objawów reakcji związanych z infuzją w trakcie lub w ciągu 3 dni od infuzji. Mogą być potrzebne dodatkowe leki lub spowolnienie infuzji lub jej przerwanie.

Te reakcje obejmują następujące objawy:

Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):
- dreszcze
- ból gardła, kaszel
- nudności
- wymioty
- swędzący, zakatarzony lub zatkany nos
- uczucie skrócenia oddechu lub inne problemy oddechowe.

Częste (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób):
- dyskomfort w klatce piersiowej
- zawroty głowy i zamroczenie (niedociśnienie)
- swędzenie
- świszczący oddech.

Rzadkie (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1000 osób):
- ciężka reakcja alergiczna, która może obejmować obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła, trudności z przełykaniem lub oddychaniem lub swędzącą wysypkę (pokrzywkę). Patrz punkt 2
- ból oczu
- niewyraźne widzenie.

Jeśli wystąpią jakiekolwiek z powyższych reakcji związanych z infuzją, należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce.

Inne działania niepożądane
Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):
- gorączka
- uczucie silnego zmęczenia
- biegunka
- ból brzucha
- zaparcia

- zmniejszony apetyt
- problemy ze spaniem
- ból głowy
- zawroty głowy
- uszkodzenie nerwów, które może objawiać się: mrowieniem, drętwieniem lub bólem
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi
- wysypka
- skurcze mięśni
- obrzęk dłoni, kostek lub stóp
- uczucie osłabienia
- ból mięśni i stawów (w tym ból pleców i mięśni klatki piersiowej)
- zapalenie płuc
- zapalenie oskrzeli
- zakażenie dróg oddechowych – tj. nosa, zatok lub gardła
- mała liczba czerwonych krwinek przenoszących tlen (niedokrwistość)
- mała liczba białych krwinek zwalczających zakażenia (neutropenia, limfopenia, leukopenia)
- mała liczba płytek krwi odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi (trombocytopenia)
- małe stężenie potasu we krwi (hipokaliemia)
- niezwykłe uczucie na skórze (takie jak mrowienie lub pełzanie)
- COVID-19.

Częste (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób):
- nieregularny rytm serca (migotanie przedsionków)
- gromadzenie się płynu w płucach skutkujące dusznością
- zakażenie dróg moczowych
- ciężkie zakażenie całego organizmu (posocznica - sepsa)
- odwodnienie
- omdlenie
- dreszcze
- duże stężenie cukru we krwi
- małe stężenie wapnia we krwi
- mała ilość przeciwciał zwanych „immunoglobulinami” we krwi, które pomagają zwalczać zakażenia (hipogammaglobulinemia)
- zapalenie trzustki
- świąd
- zakażenie wirusem typu opryszczki (zakażenie cytomegalowirusem).

Niezbyt częste (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób):
- zapalenie wątroby.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek DARZALEX

Lek DARZALEX będzie przechowywany w szpitalu lub klinice.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki.
Przedstawiciel ochrony zdrowia wyrzuci leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek DARZALEX
- Substancją czynną jest daratumumab. Jeden ml koncentratu zawiera 20 mg daratumumabu. Każda fiolka 5 ml koncentratu zawiera 100 mg daratumumabu. Każda fiolka 20 ml koncentratu zawiera 400 mg daratumumabu.
- Pozostałe składniki to L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-metionina, polisorbat 20 (E432), sorbitol (E420), woda do wstrzykiwań (patrz „Lek DARZALEX zawiera sorbitol” w punkcie 2).

Jak wygląda lek DARZALEX i co zawiera opakowanie
DARZALEX jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji i jest roztworem bezbarwnym do żółtego.
DARZALEX jest dostarczany w opakowaniach zawierających 1 szklaną fiolkę.
DARZALEX jest dostarczany także w opakowaniu do rozpoczynania terapii, zawierającym 11 fiolek (6 fiolek po 5 ml + 5 fiolek po 20 ml).

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
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: 1800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
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
JNJ-SI-safety@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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Produkt leczniczy do jednorazowego użycia.
Instrukcja aseptycznego sporządzania roztworu do infuzji:

- Wyliczyć wymaganą dawkę (mg), całkowitą objętość roztworu (ml) i liczbę potrzebnych fiolek produktu leczniczego DARZALEX wg masy ciała pacjenta.
- Sprawdzić czy roztwór produktu leczniczego DARZALEX jest bezbarwny do żółtego. Nie stosować, gdy stwierdzi się zmętnienie, przebarwienie lub zanieczyszczenie.
- Stosując technikę aseptyczną usunąć z worka/pojemnika infuzyjnego objętość roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) odpowiadającą wymaganej objętości produktu leczniczego DARZALEX.
- Pobrać odpowiednią objętość produktu leczniczego DARZALEX i rozcieńczyć do odpowiedniej objętości, dodając ją do worka/pojemnika infuzyjnego, zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%). Worek/pojemnik infuzyjny musi być wykonany z polichlorku winylu (PVC), polipropylenu (PP), polietylenu (PE) lub mieszanki poliolefin (PP+PE). Rozcieńczyć w warunkach aseptycznych. Pozostałą w fiolce, niewykorzystaną część produktu, należy wyrzucić.
- Ostrożnie odwrócić worek/pojemnik infuzyjny, by wymieszać roztwór. Nie wstrząsać.
- Przed podaniem sprawdzić wizualnie parenteralne produkty lecznicze pod kątem obecności zanieczyszczeń lub przebarwień. W rozcieńczonym roztworze mogą powstać bardzo małe, przejrzyste do białych białkowe cząsteczki, gdyż daratumumab jest białkiem. Nie stosować, gdy stwierdzi się zmętnienie, przebarwienie lub zanieczyszczenie.
- Ponieważ produkt leczniczy DARZALEX nie zawiera konserwantów, rozcieńczone roztwory należy podać w ciągu 15 godzin (wliczając w to czas infuzji), w temperaturze pokojowej (15°C-25°C) i w świetle dziennym.
- Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, rozcieńczony roztwór można przechowywać przed podaniem w warunkach chłodniczych (2°C-8°C) do 24 godzin, zapewniających ochronę przed światłem. Nie zamrażać.
- Podać rozcieńczony roztwór w dożylnej infuzji stosując zestaw wyposażony w regulator przepływu i w liniowy, niepirogenny filtr z polieterosulfanu (PES) o niskim stopniu wiązania białek (rozmiar porów 0,22 lub 0,2 mikrometra). Do podawania stosować tylko zestawy z poliuretanu (PU), polibutadienu (PBD), PVC, PP lub PE.
- Nie podawać infuzji produktu leczniczego DARZALEX jednocześnie, w tej samej linii dożylnej, z innymi produktami.

- Nie przechowywać niewykorzystanych porcji roztworu do infuzji do ponownego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Możliwość identyfikacji produktu

W celu poprawy możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować w dokumentacji nazwę oraz numer serii podanego produktu leczniczego.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

DARZALEX 1800 mg roztwór do wstrzykiwań
daratumumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest DARZALEX i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku DARZALEX
3. Jak stosować lek DARZALEX
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek DARZALEX
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest DARZALEX i w jakim celu się go stosuje

Co to jest DARZALEX
DARZALEX jest lekiem, który zawiera substancję czynną daratumumab. Należy ona do grupy leków zwanych przeciwciałami monoklonalnymi. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które opracowano, by rozpoznawały i łączyły się ze szczególnymi komórkami w organizmie. Daratumumab stworzono, by łączył się ze szczególnymi nieprawidłowymi komórkami krwi tak, by układ odpornościowy mógł je zniszczyć.

W jakim celu stosuje się DARZALEX
DARZALEX stosuje się u osób dorosłych w wieku co najmniej 18 lat z nowotworem zwanym szpiczakiem mnogim (szpiczak plazmocytowy). Jest to nowotwór szpiku kostnego.

DARZALEX jest stosowany u osób dorosłych w wieku powyżej 18 lat, u których występuje zaburzenie krwi i szpiku kostnego zwane „tlącym się szpiczakiem mnogim", które może przekształcić się w szpiczaka mnogiego.

DARZALEX również stosuje się u osób dorosłych w wieku co najmniej 18 lat, u których występuje rodzaj zaburzenia krwi zwany amyloidozą łańcuchów lekkich (amyloidozą AL). W amyloidozie AL nieprawidłowe krwinki wytwarzają nadmierne ilości nieprawidłowych białek, które odkładają się w różnych narządach, powodując, że narządy te nie funkcjonują prawidłowo.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku DARZALEX

Kiedy nie stosować leku DARZALEX
- jeśli pacjent ma uczulenie na daratumumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Nie stosować leku DARZALEX, jeśli powyższe sytuacje dotyczą pacjenta. W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką zanim zastosuje się lek DARZALEX.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku DARZALEX należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką.

Reakcje związane z infuzją
DARZALEX podaje się we wstrzyknięciu podskórnym za pomocą małej igły. Przed i po każdym wstrzyknięciu pacjent otrzyma leki, które pomogą zmniejszyć ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją (patrz „Leki podawane podczas leczenia lekiem DARZALEX" w punkcie 3).
Reakcje te najczęściej występują po pierwszym wstrzyknięciu, a większość reakcji występuje w dniu wstrzyknięcia. Jeśli wystąpiła reakcja związana z infuzją, jest mniej prawdopodobne, że powtórzy się. Jednak reakcje opóźnione mogą wystąpić do 3-4 dni po wstrzyknięciu. Lekarz może zdecydować o niestosowaniu leku DARZALEX, jeśli wystąpi silna reakcja po wstrzyknięciu.

W niektórych przypadkach może wystąpić ciężka reakcja alergiczna, która może obejmować obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła, trudności z przełykaniem lub oddychaniem lub swędzącą wysypkę (pokrzywkę). Patrz punkt 4.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek reakcje związane z infuzją lub towarzyszące objawy, wymienione na początku punktu 4. Jeśli u pacjenta wystąpią reakcje związane z infuzją, mogą zostać podane inne leki lub wstrzyknięcia mogą być wstrzymane. Gdy objawy ustąpią lub ulegną złagodzeniu, wstrzyknięcie może zostać wznowione.

Zmniejszenie liczby krwinek
DARZALEX może zmniejszać liczbę białych krwinek, odpowiedzialnych za zwalczanie zakażeń oraz liczbę płytek krwi, odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi. Należy zgłosić pracownikowi ochrony zdrowia, jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy zakażenia, takie jak gorączka, lub jakiekolwiek objawy zmniejszonej liczby płytek krwi, takie jak zasinienia lub krwawienia.

Przetoczenia krwi
Jeśli pacjent będzie wymagał przetoczenia krwi, zostaną przedtem wykonane badania zgodności grup krwi. DARZALEX może wpływać na wyniki tych badań. Należy powiedzieć osobie wykonującej badania krwi, że pacjent stosuje lek DARZALEX.

Zapalenie wątroby typu B
Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent kiedykolwiek miał lub możliwe, że ma obecnie zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B. DARZALEX może spowodować bowiem, że wirus zapalenia wątroby typu B znów stanie się aktywny. Lekarz będzie sprawdzał, czy nie występują objawy tego zakażenia przed, w trakcie i przez pewien czas po zakończeniu terapii lekiem DARZALEX. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli nasili się zmęczenie lub wystąpi zażółcenie skóry lub białek oczu.

Dzieci i młodzież
Nie podawać leku DARZALEX dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie wiadomo, jak lek działa w tej grupie wiekowej.

DARZALEX a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.
Dotyczy to także leków wydawanych bez recepty oraz leków ziołowych.

Ciąża
Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie przyjmowania tego leku, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Lekarz zdecyduje czy korzyści z leczenia pacjentki przewyższają ryzyko dla dziecka.

Antykoncepcja
Kobiety stosujące DARZALEX powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez 3 miesiące po jego zakończeniu.

Karmienie piersią
Lekarz z pacjentką zdecydują czy korzyści z karmienia piersią są większe niż ryzyko dla dziecka. Lek może przenikać do mleka matki i nie wiadomo, jak wpłynie to na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Pacjent może odczuwać zmęczenie podczas stosowania leku DARZALEX, co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Lek DARZALEX zawiera sód
Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg sodu) w 15 ml, co oznacza, że jest uznawany za „wolny od sodu”.

DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, zawiera sorbitol
Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeśli lekarz powiedział, że pacjent ma nietolerancję niektórych cukrów lub jeśli zdiagnozowano u pacjenta dziedziczną nietolerancję fruktozy (HFI), rzadkie zaburzenie genetyczne, w którym organizm pacjenta nie może rozkładać fruktozy, należy porozmawiać z lekarzem przed zastosowaniem tego leku.

DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, zawiera polisorbat
Ten lek zawiera 0,4 mg polisorbatu 20 w każdym mililitrze, co odpowiada 6,0 mg dla fiolki o pojemności 15 ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek DARZALEX

Ile leku stosować
Dawka leku DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, wynosi 1800 mg.

DARZALEX może być podawany sam lub razem z innymi lekami, stosowanymi w leczeniu szpiczaka mnogiego, lub z innymi lekami stosowanymi w leczeniu amyloidozy AL.
DARZALEX stosuje się następująco:
- przez pierwsze 8 tygodni raz w tygodniu
- następnie co 2 tygodnie przez 16 tygodni
- następnie raz na 4 tygodnie tak długo, dopóki nie nastąpi pogorszenie stanu pacjenta.

Gdy lek DARZALEX jest podawany razem z innymi lekami, lekarz może zmienić odstępy czasowe pomiędzy podawanymi dawkami, a także ilość otrzymywanych terapii.

Jak podawać lek
DARZALEX będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę we wstrzyknięciu podskórnym, przez okres około 3-5 minut. Podaje się go tylko w okolicy brzucha i pod skórę, która nie jest zaczerwieniona, zasiniona, wrażliwa, stwardniała lub z bliznami.

Jeśli podczas wstrzyknięcia wystąpi ból, lekarz lub pielęgniarka mogą przerwać wstrzyknięcie i podać resztę w innym obszarze brzucha.

Leki podawane w trakcie leczenia lekiem DARZALEX
Pacjent może otrzymać leki zmniejszające ryzyko zachorowania na półpasiec.

Przed każdym wstrzyknięciem leku DARZALEX pacjent otrzyma leki zmniejszające ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją, m.in.:
- leki przeciwalergiczne (przeciwhistaminowe)
- leki przeciwzapalne (kortykosteroidy)
- leki przeciwgorączkowe (takie jak paracetamol).

Po każdym wstrzyknięciu leku DARZALEX pacjent otrzyma leki (takie, jak kortykosteroidy) zmniejszające ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją.

Osoby z problemami oddechowymi
Jeśli pacjent ma problemy z oddychaniem, takie jak astma lub przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), otrzyma leki wziewne by:
- rozszerzyć oskrzela (bronchodilatatory)
- zmniejszyć obrzęk i stan zapalny płuc (kortykosteroidy).

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku DARZALEX
Ten lek będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę. Jest mało prawdopodobne, by pacjent otrzymał za dużą dawkę leku (przedawkowanie). Lekarz będzie obserwował pacjenta czy nie wystąpią objawy niepożądane.

Pominięcie zastosowania leku DARZALEX
Jest bardzo ważne, by przychodzić na wszystkie wizyty, by leczenie było skuteczne. W razie pominięcia wizyty, należy umówić się na następną tak szybko jak to możliwe.
W razie jakichkolwiek dodatkowych kwestii, dotyczących stosowania tego leku, należy zapytać lekarza lub pielęgniarkę.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Reakcje związane z infuzją
Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli wystąpią jakiekolwiek z następujących objawów w ciągu 3-4 dni od wstrzyknięcia. Mogą być potrzebne dodatkowe leki lub wstrzyknięcia mogą zostać wstrzymane lub trwale przerwane.

Te reakcje mogą obejmować następujące objawy:

Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):
- dreszcze
- ból gardła, kaszel
- nudności
- wymioty
- swędzący, zakatarzony lub zatkany nos
- uczucie skrócenia oddechu lub inne problemy oddechowe.

Częste (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób):
- dyskomfort w klatce piersiowej
- zawroty głowy i zamroczenie (niedociśnienie)
- swędzenie
- świszczący oddech.

Rzadkie (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1000 osób):
- ciężka reakcja alergiczna, która może obejmować obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła, trudności z przełykaniem lub oddychaniem lub swędzącą wysypkę (pokrzywkę). Patrz punkt 2
- ból oczu
- niewyraźne widzenie.

Jeśli wystąpią jakiekolwiek z powyższych reakcji związanych z infuzją, należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje skórne w miejscu wstrzyknięcia lub w okolicy, mogą wystąpić po wstrzyknięciu leku DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych. Reakcje te są bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób). Objawy w miejscu wstrzyknięcia mogą obejmować zaczerwienienie skóry, świąd, obrzęk, ból, zasinienie, wysypkę, krwawienie.

Inne działania niepożądane
Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):
- gorączka
- uczucie silnego zmęczenia
- biegunka
- zaparcia
- ból brzucha
- zmniejszony apetyt
- trudności z zasypianiem
- ból głowy
- uszkodzenie nerwów, które może objawiać się: mrowieniem, drętwieniem lub bólem
- wysypka
- skurcze mięśni
- ból mięśni i stawów (w tym ból pleców i ból mięśni klatki piersiowej)
- obrzęk dłoni, kostek lub stóp
- uczucie osłabienia
- zapalenie płuc
- zapalenie oskrzeli
- zakażenie dróg oddechowych – tj. nosa, zatok lub gardła
- mała liczba czerwonych krwinek przenoszących tlen (niedokrwistość)
- mała liczba białych krwinek zwalczających zakażenia (neutropenia, limfopenia, leukopenia)
- mała liczba płytek krwi odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi (trombocytopenia)
- małe stężenie potasu we krwi (hipokaliemia)
- COVID-19.

Częste (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób):
- nieregularny rytm serca (migotanie przedsionków)
- gromadzenie się płynu w płucach skutkujące dusznością
- zakażenie dróg moczowych
- ciężkie zakażenie całego organizmu (posocznica - sepsa)
- odwodnienie
- duże stężenie cukru we krwi
- małe stężenie wapnia we krwi
- mała ilość przeciwciał zwanych „immunoglobulinami” we krwi, które pomagają zwalczać zakażenia (hipogammaglobulinemia)
- uczucie zawrotów głowy
- omdlenie
- dreszcze
- świąd
- niezwykłe uczucie na skórze (takie jak mrowienie lub pełzanie)
- zapalenie trzustki
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi.

Niezbyt częste (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób):
- zapalenie wątroby
- zakażenie wirusem typu opryszczki (zakażenie cytomegalowirusem).

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek DARZALEX

Lek DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, będzie przechowywany w szpitalu lub klinice.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki.
Przedstawiciel ochrony zdrowia wyrzuci leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek DARZALEX
- Substancją czynną jest daratumumab. Jeden ml roztworu zawiera 120 mg daratumumabu. Jedna fiolka 15 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 1800 mg daratumumabu.
- Pozostałe składniki to rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20), L-histydyna, L- histydyny chlorowodorek jednowodny, L-metionina, polisorbat 20 (E432), sorbitol (E420), woda do wstrzykiwań (patrz „Lek DARZALEX zawiera sód i sorbitol" w punkcie 2).

Jak wygląda lek DARZALEX i co zawiera opakowanie
DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, jest roztworem bezbarwnym do żółtego.
DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, jest dostarczany w opakowaniach tekturowych zawierających 1 szklaną fiolkę z pojedynczą dawką.

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

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

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

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

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

România
Johnson & Johnson Român**â**nia SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
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 Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety @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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Produkt leczniczy DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej.

Aby zapobiec błędom w terapii, ważne jest, aby sprawdzić etykiety fiolek, aby upewnić się, że pacjentowi zostanie podana odpowiednia postać (postać dożylna lub podskórna) i dawka zgodnie z zaleceniami. Roztwór do wstrzykiwań DARZALEX może by podawany wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym, z zastosowaniem określonej dawki. DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, nie jest przeznaczony do podawania dożylnego.

Produkt leczniczy DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, jest do jednorazowego użycia i jest gotowy do użycia.

- Produkt leczniczy DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, jest kompatybilny z polipropylenowym lub polietylenowym materiałem strzykawki, zestawami do infuzji podskórnej z polipropylenu, polietylenu lub polichlorku winylu (PVC) i igłami do pobierania i wstrzyknięć ze stali nierdzewnej.
- Produkt leczniczy DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, powinien być roztworem przezroczystym do opalizującego, bezbarwnym do żółtego. Nie stosować, gdy stwierdzi się zmętnienie, przebarwienie lub zanieczyszczenie.
- Należy wyjąć fiolkę z produktem leczniczym DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, z lodówki (2°C–8°C) i pozostawić do osiągnięcia temperatury otoczenia

(15°C-30°C). Nienaruszona fiolka może być przechowywana w oryginalnym pudełku w temperaturze otoczenia i w świetle dziennym przez maksymalnie 24 godziny w celu ochrony przed światłem. Chronić przed bezpośrednim działaniem promieni słonecznych. Nie wstrząsać.

- Przygotować strzykawkę do podania w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.
- Aby uniknąć zatkania się igły, należy założyć igłę do iniekcji podskórnej lub zestaw do infuzji podskórnej bezpośrednio przed wstrzyknięciem.

Przechowywanie przygotowanej strzykawki

- Jeśli strzykawka zawierająca DARZALEX nie zostanie użyta natychmiast, roztwór DARZALEX można przechowywać przez maksymalnie 24 godziny w warunkach chłodniczych, a następnie do 12 godzin w temperaturze 15°C-25°C, w świetle dziennym. W przypadku przechowywania w lodówce, przed podaniem należy pozwolić, aby roztwór uzyskał temperaturę otoczenia.

Podawanie

- Wstrzykiwać 15 ml roztworu DARZALEX do wstrzykiwań podskórnych do tkanki podskórnej brzucha w odległości około 7,5 cm w prawo lub lewo od pępka przez około 3-5 minut. Nie wstrzykiwać roztworu DARZALEX do wstrzykiwań podskórnych w inne miejsca ciała, ponieważ nie ma dostępnych danych.
- Miejsca wstrzyknięć należy zamieniać przy kolejnych wstrzyknięciach.
- Roztworu DARZALEX do wstrzykiwań podskórnych nigdy nie należy wstrzykiwać w miejsca, w których skóra jest zaczerwieniona, zasiniona, wrażliwa, stwardniała lub w miejsca, gdzie występują blizny.
- Należy wstrzymać lub spowolnić szybkość podawania, jeśli pacjent odczuwa ból. W przypadku, gdy ból nie zmniejsza się po spowolnieniu wstrzyknięcia, można wybrać drugie miejsce wstrzyknięcia po przeciwnej stronie brzucha, aby podać resztę dawki.
- Podczas terapii produktem leczniczym DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, nie należy podawać innych produktów leczniczych do stosowania podskórnego w tym samym miejscu co DARZALEX.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Możliwość identyfikacji produktu

W celu poprawy możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować w dokumentacji nazwę oraz numer serii podanego produktu leczniczego.