

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DARZALEX 1.800 mg ενέσιμο διάλυμα.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο ενέσιμου διαλύματος των 15 ml περιέχει 1.800 mg daratumumab (120 mg daratumumab ανά ml).

Το daratumumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό IgG1κ αντίσωμα έναντι του αντιγόνου CD38, το οποίο παράγεται σε κυτταρική σειρά θηλαστικών (Ωοθήκη Κινεζικού Κρικητού [CHO]) με χρήση της τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

### Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο ενέσιμου διαλύματος των 15 ml περιέχει 735,1 mg σορβιτόλης (E420).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Το διάλυμα είναι διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως κίτρινο.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το DARZALEX ενδείκνυται:

- σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη ή με βορτεζομίμη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.
- σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.
- σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, ή βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη, για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία.
- ως μονοθεραπεία για την θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα, των οποίων η προηγούμενη θεραπεία περιελάμβανε έναν αναστολέα πρωτεασώματος και έναν ανοσορρυθμιστικό παράγοντα και οι οποίοι έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου με την τελευταία θεραπεία.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το υποδορίως χορηγούμενο σκεύασμα DARZALEX δεν προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση και θα πρέπει να χορηγείται μόνο με υποδόρια ένεση, χρησιμοποιώντας τις καθορισμένες δόσεις.

Το DARZALEX θα πρέπει να χορηγείται από έναν επαγγελματία υγείας και η πρώτη δόση θα πρέπει να χορηγείται σε περιβάλλον στο οποίο είναι διαθέσιμος εξοπλισμός ανάνηψης.

Είναι σημαντικό να ελέγχεται η επισήμανση των φιαλιδίων προκειμένου να διασφαλίζεται ότι χορηγούνται στον ασθενή το κατάλληλο σκεύασμα (ενδοφλέβιο ή υποδόριο σκεύασμα) και η κατάλληλη δόση, ως αυτά έχουν συνταγογραφηθεί.

Για τους ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν το ενδοφλέβιο σκεύασμα daratumumab, το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτικό του ενδοφλέβιου σκευάσματος daratumumab ξεκινώντας από την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Πριν και μετά την ένεση πρέπει να χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση (IRRs) του daratumumab. Βλέπε παρακάτω «Συνιστώμενα συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα» και παράγραφο 4.4.

#### Δοσολογία

*Δοσολογικό σχήμα για τη θεραπεία σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη (κύκλος θεραπείας 4 εβδομάδων) και για τη μονοθεραπεία*

Η συνιστώμενη δόση είναι 1.800 mg DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση χορηγούμενα σε διάστημα 3-5 λεπτών περίπου σύμφωνα με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1: Δοσολογικό σχήμα για το DARZALEX σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη (κύκλος θεραπείας 4 εβδομάδων) και ως μονοθεραπεία**

<b>Εβδομάδες</b>	<b>Σχήμα</b>
Εβδομάδες 1 έως 8	εβδομαδιαία (συνολικά 8 δόσεις)
Εβδομάδες 9 έως 24 <sup>α</sup>	κάθε δύο εβδομάδες (συνολικά 8 δόσεις)
Εβδομάδα 25 και εφεξής έως την εξέλιξη της νόσου <sup>β</sup>	κάθε τέσσερις εβδομάδες

<sup>α</sup> Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 2 εβδομάδες χορηγείται την Εβδομάδα 9

<sup>β</sup> Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 4 εβδομάδες χορηγείται την Εβδομάδα 25

Για τη δόση και το σχήμα των φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται με το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση, βλέπε παράγραφο 5.1 και τις αντίστοιχες Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.

*Δοσολογικό σχήμα σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (κύκλος θεραπείας 6 εβδομάδων)*

Η συνιστώμενη δόση είναι 1.800 mg DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση χορηγούμενα σε διάστημα 3-5 λεπτών περίπου σύμφωνα με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα στον Πίνακα 2.

**Πίνακας 2: Δοσολογικό σχήμα για το DARZALEX σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (VMP), κύκλος θεραπείας 6 εβδομάδων)**

<b>Εβδομάδες</b>	<b>Σχήμα</b>
Εβδομάδες 1 έως 6	εβδομαδιαία (συνολικά 6 δόσεις)
Εβδομάδες 7 έως 54 <sup>α</sup>	κάθε τρεις εβδομάδες (συνολικά 16 δόσεις)
Εβδομάδα 55 και εφεξής έως την εξέλιξη της νόσου <sup>β</sup>	κάθε τέσσερις εβδομάδες

<sup>α</sup> Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 3 εβδομάδες χορηγείται την Εβδομάδα 7

<sup>β</sup> Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 4 εβδομάδες χορηγείται την Εβδομάδα 55

Η βορτεζομίμη χορηγείται δύο φορές την εβδομάδα τις Εβδομάδες 1, 2, 4 και 5 για τον πρώτο κύκλο 6 εβδομάδων και εν συνεχεία **μία φορά** την εβδομάδα τις Εβδομάδες 1, 2, 4 και 5 για οκτώ επιπλέον κύκλους των 6 εβδομάδων. Για πληροφορίες σχετικά με τη δόση και το δοσολογικό σχήμα του συνδυασμού VMP όταν χορηγείται μαζί με το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση, ανατρέξτε στην παράγραφο 5.1.

Δοσολογικό σχήμα σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (κύκλος θεραπείας 4 εβδομάδων) για τη θεραπεία νεοδιαγνωσθέντων ασθενών που είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT)

Η συνιστώμενη δόση είναι 1.800 mg DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση χορηγούμενα σε διάστημα 3-5 λεπτών περίπου σύμφωνα με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα στον Πίνακα 3.

**Πίνακας 3: Δοσολογικό σχήμα για το DARZALEX σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη, θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (IVTd), κύκλος θεραπείας 4 εβδομάδων)**

Φάση θεραπείας	Εβδομάδες	Σχήμα
Έφοδος	Εβδομάδες 1 έως 8	εβδομαδιαία (συνολικά 8 δόσεις)
	Εβδομάδες 9 έως 16 <sup>α</sup>	κάθε δύο εβδομάδες (συνολικά 4 δόσεις)
Διακοπή για υψηλής δόσης χημειοθεραπεία και ASCT		
Εδραίωση	Εβδομάδες 1 έως 8 <sup>β</sup>	κάθε δύο εβδομάδες (συνολικά 4 δόσεις)

<sup>α</sup> Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 2 εβδομάδες χορηγείται την Εβδομάδα 9

<sup>β</sup> Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 2 εβδομάδες χορηγείται την Εβδομάδα 1 κατά την επανέναρξη της θεραπείας μετά από ASCT

Για τη δόση και το σχήμα των φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται μαζί με το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση ανατρέξτε στην παράγραφο 5.1 και στις αντίστοιχες Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.

Δοσολογικό σχήμα σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη (κύκλος θεραπείας 3 εβδομάδων)

Η συνιστώμενη δόση είναι 1.800 mg DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση χορηγούμενα σε διάστημα 3-5 λεπτών περίπου σύμφωνα με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα στον Πίνακα 4.

**Πίνακας 4: Δοσολογικό σχήμα για το DARZALEX σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη (κύκλος θεραπείας 3 εβδομάδων)**

Εβδομάδες	Σχήμα
Εβδομάδες 1 έως 9	εβδομαδιαία (συνολικά 9 δόσεις)
Εβδομάδες 10 έως 24 <sup>α</sup>	κάθε τρεις εβδομάδες (συνολικά 5 δόσεις)
Εβδομάδα 25 και εφεξής έως την εξέλιξη της νόσου <sup>β</sup>	κάθε τέσσερις εβδομάδες

<sup>α</sup> Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 3 εβδομάδες χορηγείται την Εβδομάδα 10

<sup>β</sup> Η πρώτη δόση του σχήματος κάθε 4 εβδομάδες χορηγείται την Εβδομάδα 25

Για τη δόση και το σχήμα των φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται με το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση, βλέπε παράγραφο 5.1 και τις αντίστοιχες Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.

#### Παράλειψη δόσης

Σε περίπτωση παράλειψης μίας προγραμματισμένης δόσης DARZALEX, η δόση θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό και το δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να προσαρμοστεί ανάλογα, διατηρώντας το διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ των θεραπειών.

#### Τροποποιήσεις της δόσης

Δεν συνιστάται καμία μείωση της δόσης του DARZALEX. Ενδέχεται να απαιτηθεί καθυστέρηση της δόσης, προκειμένου να επιτραπεί η ανάκαμψη των κυτταροπενιών σε περίπτωση αιματολογικής τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.4). Για πληροφορίες σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται σε συνδυασμό με το DARZALEX, βλέπε αντίστοιχη Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Σε κλινικές μελέτες, δεν απαιτήθηκε τροποποίηση του ρυθμού ή της δόσης του DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση για τη διαχείριση των IRRs.

## Συνιστώμενα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

### *Φαρμακευτικό προϊόν πριν από την ένεση*

Θα πρέπει να χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα (από στόματος ή ενδοφλεβίως) πριν από την ένεση για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης IRRs σε όλους τους ασθενείς 1-3 ώρες πριν από κάθε χορήγηση του DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση ως εξής:

- Κορτικοστεροειδές (μακράς ή ενδιάμεσης δράσης)
  - Μονοθεραπεία:  
Μεθυλπρεδνιζολόνη 100 mg ή ισοδύναμο. Μετά τη δεύτερη ένεση, η δόση του κορτικοστεροειδούς μπορεί να μειωθεί σε μεθυλπρεδνιζολόνη 60 mg.
  - Θεραπεία συνδυασμού:  
Δεξαμεθαζόνη 20 mg (ή ισοδύναμο), χορηγούμενη πριν από κάθε DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση. Όταν η δεξαμεθαζόνη είναι το κορτικοστεροειδές του υποκείμενου σχήματος, η δόση της θεραπείας με δεξαμεθαζόνη θα λειτουργεί ως το φαρμακευτικό προϊόν προ της ένεσης κατά τις ημέρες χορήγησης του DARZALEX (βλέπε παράγραφο 5.1).  
Δεν πρέπει να λαμβάνονται πρόσθετα κορτικοστεροειδή υποκείμενου σχήματος (π.χ., πρεδνιζόνη) τις ημέρες χορήγησης του DARZALEX όταν οι ασθενείς έχουν λάβει δεξαμεθαζόνη (ή ισοδύναμο) ως φαρμακευτικό προϊόν πριν από την ένεση.
- Αντιπυρετικά (παρακεταμόλη 650 έως 1.000 mg).
- Αντιισταμινικό (από στόματος ή ενδοφλέβια διφαινυδραμίνη 25 έως 50 mg ή ισοδύναμο).

### *Φαρμακευτικό προϊόν μετά την ένεση*

Θα πρέπει να χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα μετά την ένεση για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καθυστερημένων IRRs, ως εξής:

- Μονοθεραπεία:  
Από στόματος κορτικοστεροειδές (20 mg μεθυλπρεδνιζολόνη ή ισοδύναμη δόση ενός ενδιάμεσης δράσης ή μακράς δράσης κορτικοστεροειδούς σύμφωνα με τα τοπικά πρότυπα) θα πρέπει να χορηγείται τις πρώτες δύο ημέρες μετά από όλες τις ενέσεις (ξεκινώντας την ημέρα μετά την ένεση).
- Θεραπεία συνδυασμού:  
Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλής δόσης από στόματος μεθυλπρεδνιζολόνης ( $\leq 20$  mg) ή ισοδύναμο την ημέρα μετά την ένεση του DARZALEX. Ωστόσο, εάν την ημέρα μετά την ένεση του DARZALEX χορηγείται ένα κορτικοστεροειδές, συγκεκριμένο για το υποκείμενο δοσολογικό σχήμα (π.χ. δεξαμεθαζόνη, πρεδνιζόνη), ενδέχεται να μην απαιτούνται επιπλέον φαρμακευτικά προϊόντα μετά την ένεση (βλέπε παράγραφο 5.1).

Αν ο ασθενής δεν εμφανίσει μείζονες IRRs μετά τις πρώτες τρεις ενέσεις, η χορήγηση των κορτικοστεροειδών μετά την ένεση (εκτός των κορτικοστεροειδών του υποκείμενου θεραπευτικού σχήματος) μπορεί να διακοπεί.

Επιπλέον, για τους ασθενείς με ιστορικό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης φαρμακευτικών προϊόντων μετά την ένεση συμπεριλαμβανομένων των βραχείας και μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικών και των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών. Μετά τις πρώτες τέσσερις ενέσεις, αν ο ασθενής δεν εμφανίσει μείζονες IRRs, αυτά τα εισπνεόμενα φαρμακευτικά προϊόντα μετά την ένεση μπορούν να διακοπούν σύμφωνα με την κρίση του ιατρού.

### *Προφύλαξη έναντι της επανενεργοποίησης του ιού του έρπητα ζωστήρα*

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης προφυλακτικής αντι-ικής αγωγής για την πρόληψη επανενεργοποίησης του ιού του έρπητα ζωστήρα.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του daratumumab σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Με βάση αναλύσεις φαρμακοκινητικής (PK) πληθυσμού, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του daratumumab σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

### *Ηλικιωμένοι*

Δεν θεωρούνται απαραίτητες οι προσαρμογές της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του DARZALEX σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλέπε παράγραφο 5.1).

### *Σωματικό βάρος (>120 kg)*

Έχει μελετηθεί ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών με σωματικό βάρος >120 kg χρησιμοποιώντας σταθερή δόση (1.800 mg) DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση και η αποτελεσματικότητα σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τροποποίηση της δόσης με βάση το σωματικό βάρος (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

## Τρόπος χορήγησης

Το υποδοριώς χορηγούμενο σκεύασμα DARZALEX δεν προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση και θα πρέπει να χορηγείται μόνο με υποδόρια ένεση, χρησιμοποιώντας τις καθορισμένες δόσεις. Βλέπε παράγραφο 6.6 για τις ειδικές προφυλάξεις πριν από τη χορήγηση.

Για να αποφευχθεί η απόφραξη της βελόνας, προσαρτήστε τη βελόνα της υποδερμικής ένεσης ή το σετ υποδόριας έγχυσης στη σύριγγα αμέσως πριν από την ένεση.

**Ενέστε 15 ml DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση στον υποδόριο ιστό της κοιλιακής χώρας περίπου 7,5 cm δεξιά ή αριστερά του ομφαλού σε διάστημα περίπου 3-5 λεπτών.** Μην χορηγείτε το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση σε άλλα σημεία του σώματος καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Οι θέσεις των ενέσεων θα πρέπει να εναλλάσσονται κατά τις διαδοχικές ενέσεις.

Το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση δεν πρέπει ποτέ να ενίεται σε περιοχές στις οποίες το δέρμα είναι ερυθρό, εμφανίζει μώλωπες, είναι ευαίσθητο, σκληρό ή σε περιοχές στις οποίες υπάρχουν ουλές.

Στην περίπτωση που ο ασθενής εμφανίσει άλγος, διακόψτε προσωρινά ή επιβραδύνετε τον ρυθμό χορήγησης. Στην περίπτωση που το άλγος δεν μετριαστεί με την επιβράδυνση της ένεσης, μπορεί να επιλεγεί μία δεύτερη θέση ένεσης στην αντίθετη πλευρά της κοιλιακής χώρας για τη χορήγηση της υπόλοιπης δόσης.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση, μη χορηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για υποδόρια χρήση στην ίδια θέση με το DARZALEX.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

#### Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση μπορεί να προκαλέσει βαριάς μορφής και/ή σοβαρές IRRs, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων. Σε κλινικές μελέτες, περίπου το 11% (52/490) των ασθενών εμφάνισαν IRR. Οι περισσότερες IRRs εμφανίστηκαν μετά την πρώτη ένεση και ήταν Βαθμού 1-2. IRRs στις επόμενες ενέσεις παρατηρήθηκαν σε λιγότερο από 1% των ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση IRRs μετά την ένεση του DARZALEX ήταν 3,7 ώρες (εύρος 0,15-83 ώρες). Η πλειοψηφία των IRRs εμφανίστηκαν την ημέρα της θεραπείας. Όψιμου τύπου IRRs εμφανίστηκαν σε λιγότερο από 1% των ασθενών.

Τα σημεία και τα συμπτώματα των IRRs μπορεί να περιλαμβάνουν αναπνευστικά συμπτώματα, όπως ρινική συμφόρηση, βήχα, ερεθισμό του λαιμού, αλλεργική ρινίτιδα, συριγμό, καθώς και πυρεξία, θωρακικό άλγος, κνησμό, ρίγη, έμετο, ναυτία και υπόταση. Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις, όπως βρογχόσπασμος, υποξία, δύσπνοια, υπέρταση και ταχυκαρδία (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με αντιισταμινικά, αντιπυρετικά και κορτικοστεροειδή, να παρακολουθούνται και να λαμβάνουν συμβουλές σχετικά με τις IRRs, ιδίως κατά τη διάρκεια της πρώτης και της δεύτερης ένεσης και μετά από αυτές. Εάν παρουσιαστεί αναφυλακτική αντίδραση ή απειλητική για τη ζωή (Βαθμού 4) αντίδραση, θα πρέπει να ξεκινά άμεσα κατάλληλη επείγουσα ιατρική φροντίδα. Η θεραπεία με DARZALEX θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα και οριστικά (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.3).

Για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης όψιμων IRRs, θα πρέπει να χορηγούνται από στόματος κορτικοστεροειδή σε όλους τους ασθενείς μετά την ένεση του DARZALEX (βλέπε παράγραφο 4.2). Στους ασθενείς με ιστορικό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας ενδέχεται να απαιτούνται επιπλέον φαρμακευτικά προϊόντα μετά την ένεση για την αντιμετώπιση των αναπνευστικών επιπλοκών. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης φαρμακευτικών προϊόντων μετά την ένεση (π.χ., βραχείας και μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικά και εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή) για ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Ουδετεροπενία / Θρομβοπενία

Το DARZALEX μπορεί να ενισχύσει την ουδετεροπενία και τη θρομβοπενία που προκαλούνται από την υποκείμενη θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.8).

Θα πρέπει να παρακολουθείται περιοδικά η γενική εξέταση αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας σύμφωνα με τις συνταγογραφικές πληροφορίες που παρέχονται από τον παρασκευαστή των υποκείμενων θεραπειών. Οι ασθενείς με ουδετεροπενία θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία λοίμωξης. Ενδέχεται να χρειαστεί καθυστέρηση της χορήγησης του DARZALEX προκειμένου να επιτραπεί η αποκατάσταση του αριθμού των κυττάρων του αίματος. Σε ασθενείς με χαμηλότερο σωματικό βάρος που λαμβάνουν το υποδόριο σκεύασμα DARZALEX, παρατηρήθηκαν υψηλότερα ποσοστά ουδετεροπενίας. Ωστόσο, αυτό δεν σχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά σοβαρών λοιμώξεων. Δεν συνιστάται καμία μείωση της δόσης του DARZALEX. Εξετάστε το ενδεχόμενο υποστήριξης με μεταγγίσεις ή αυξητικούς παράγοντες.

### Επίδραση στην έμμεση δοκιμασία αντισφαιρίνης (έμμεση δοκιμασία Coombs)

Το daratumumab συνδέεται στο CD38 που βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα στα ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC) και μπορεί να οδηγήσει σε θετικό αποτέλεσμα στην έμμεση δοκιμασία Coombs. Το προκαλούμενο από το daratumumab θετικό αποτέλεσμα στην έμμεση δοκιμασία Coombs μπορεί να παραμείνει για έως και 6 μήνες μετά την τελευταία χορήγηση του daratumumab. Πρέπει να σημειωθεί ότι η σύνδεση του daratumumab στα RBC μπορεί να συγκαλύψει την ανίχνευση αντισωμάτων σε ελάχιστο αντιγόνο στον ορό του ασθενούς. Ο προσδιορισμός της ομάδας αίματος ABO και του τύπου Rh του ασθενούς δεν επηρεάζονται.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με daratumumab οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο της ομάδας αίματος καθώς και αξιολόγηση ως προς την παρουσία αντισωμάτων. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με daratumumab μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο φαινοτυπικού προσδιορισμού σύμφωνα με την τοπική πρακτική. Ο γονοτυπικός προσδιορισμός των ερυθροκυττάρων δεν επηρεάζεται από το daratumumab και μπορεί να διενεργηθεί οποιαδήποτε στιγμή.

Στην περίπτωση προγραμματισμένης μετάγγισης αίματος, θα πρέπει να ενημερώνονται τα κέντρα μετάγγισης σχετικά με την επίδραση αυτή στις έμμεσες δοκιμασίες αντισφαιρίνης (βλέπε παράγραφο 4.5). Αν απαιτείται επειγόντως μετάγγιση, μπορούν να χορηγηθούν μη διασταυρωμένα ως προς ABO/RhD-συμβατά RBC σύμφωνα με τις πρακτικές της τοπικής τράπεζας αίματος.

### Επίδραση στον προσδιορισμό της πλήρους ανταπόκρισης

Το daratumumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG κάπα, το οποίο μπορεί να ανιχνευθεί σε αμφότερες τις δοκιμασίες ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών ορού (SPE) και ανοσοκαθήλωσης (IFE) που χρησιμοποιούνται για την κλινική παρακολούθηση της ενδογενούς M-πρωτεΐνης (βλέπε παράγραφο 4.5). Αυτή η επίδραση μπορεί να επηρεάσει τον προσδιορισμό της πλήρους ανταπόκρισης και πιθανώς της επιδείνωσης της νόσου σε ορισμένους ασθενείς με πρωτεΐνη μυελώματος IgG κάπα.

### Επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV)

Επανενεργοποίηση του ιού της Ηπατίτιδας Β, σε ορισμένες περιπτώσεις με θανατηφόρο έκβαση, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DARZALEX. Έλεγχος για HBV θα πρέπει να πραγματοποιείται σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας με DARZALEX. Για ασθενείς με επιβεβαιωμένο θετικό ορολογικό έλεγχο για HBV, παρακολουθήστε για κλινικά και εργαστηριακά σημεία επανενεργοποίησης του HBV κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον έξι μήνες μετά το τέλος της θεραπείας με DARZALEX. Διαχειριστείτε τους ασθενείς σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες. Εξετάστε το ενδεχόμενο να συμβουλευθείτε έναν ειδικό στην ηπατίτιδα, ως ενδείκνυται κλινικά.

Σε ασθενείς που εμφανίζουν επανενεργοποίηση του HBV ενόσω υπό DARZALEX, αναστείλετε τη θεραπεία με DARZALEX και χορηγήστε κατάλληλη θεραπεία. Η επανέναρξη της θεραπείας με DARZALEX σε ασθενείς στους οποίους η επανενεργοποίηση του HBV ελέγχεται επαρκώς θα πρέπει να συζητείται με ιατρούς με εμπειρία στη διαχείριση του HBV.

### Σωματικό βάρος (>120 kg)

Υπάρχει ενδεχόμενο μειωμένης αποτελεσματικότητας με το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση σε ασθενείς με σωματικό βάρος >120 kg (βλέπε παραγράφους 4.2. και 5.2).

### Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει σορβιτόλη (E420). Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν (βλέπε παράγραφο 2).

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».



## 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Ως μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1κ, η νεφρική απέκκριση και ο διαμεσολαβούμενος από ένζυμα μεταβολισμός του ακέραιου daratumumab δεν είναι πιθανό να αποτελούν μείζονες οδούς αποβολής. Συνεπώς, οι παραλλαγές στα μεταβολικά ένζυμα του φαρμάκου δεν αναμένεται να επηρεάσουν την αποβολή του daratumumab. Εξαιτίας της υψηλής συγγένειας για ένα μοναδικό επίτοπο στο CD38, το daratumumab επίσης δεν αναμένεται να επηρεάσει τα ένζυμα που μεταβολίζουν το φάρμακο.

Κλινικές φαρμακοκινητικές αξιολογήσεις με daratumumab και λεναλιδομίδη, πομαλιδομίδη, θαλιδομίδη, βορτεζομίμη, μελφαλάνη, πρεδνιζόνη, καρφιλζομίμη και δεξαμεθαζόνη δεν καταδεικνύουν καμία κλινικά σχετική αλληλεπίδραση φαρμάκου – φαρμάκου μεταξύ του daratumumab και αυτών των μικρομοριακών φαρμακευτικών προϊόντων.

### Επίδραση στην έμμεση δοκιμασία αντισφαιρίνης (έμμεση δοκιμασία Coombs)

Το daratumumab συνδέεται με το CD38 στα RBC και επηρεάζει τους ελέγχους συμβατότητας, συμπεριλαμβανομένων της εξέτασης αντισωμάτων και της διασταύρωσης (βλέπε παράγραφο 4.4). Οι μέθοδοι περιορισμού της επίδρασης του daratumumab περιλαμβάνουν την επεξεργασία των αντιδραστηρίων των RBC με διθειοθρεϊτόλη (DTT) ώστε να εμποδιστεί η σύνδεση του daratumumab ή άλλες τοπικά επικυρωμένες μεθόδους. Δεδομένου ότι το σύστημα ομάδων αίματος Kell είναι επίσης ευαίσθητο στην επεξεργασία με DTT, θα πρέπει να παρέχονται Kell-αρνητικές μονάδες μετά τον αποκλεισμό ή τον εντοπισμό αλλοαντισωμάτων χρησιμοποιώντας RBC τα οποία έχουν υποστεί επεξεργασία με DTT. Εναλλακτικά, μπορεί επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο διενέργειας φαινοτυπικού ή γονοτυπικού προσδιορισμού (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Επίδραση στους ελέγχους ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών ορού και ανοσοκαθήλωσης

Το daratumumab μπορεί να ανιχνευθεί στις δοκιμασίες ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών ορού (SPE) και ανοσοκαθήλωσης (IFE) που χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση των μονοκλωνικών ανοσοσφαιρινών της νόσου (M-πρωτεΐνη). Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα στις δοκιμασίες SPE και IFE σε ασθενείς με IgG κάπα πρωτεΐνη μυελώματος, επηρεάζοντας την αρχική αξιολόγηση της πλήρους ανταπόκρισης με βάση τα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Μυέλωμα (IMWG). Σε ασθενείς με εμμένουσα πολύ καλή μερική ανταπόκριση, όπου υπάρχει υποψία επηρεασμού του αποτελέσματος από την παρουσία του daratumumab, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης μίας επικυρωμένης, ειδικής για το daratumumab δοκιμασίας ανοσοκαθήλωσης (IFE), προκειμένου να διαχωριστεί το daratumumab από τυχόν υπολειπόμενη ενδογενή M πρωτεΐνη στον ορό του ασθενούς και να διευκολυνθεί ο προσδιορισμός μίας πλήρους ανταπόκρισης.

## 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

### Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης /Αντισύλληψη

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια καθώς και για 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με daratumumab.

### Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα στον άνθρωπο ή στα ζώα για την αξιολόγηση του κινδύνου της χρήσης του daratumumab κατά τη διάρκεια της κύησης. Είναι γνωστό ότι τα μονοκλωνικά αντισώματα IgG1 διαπερνούν τον πλακούντα μετά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Ως εκ τούτου, το daratumumab δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός αν το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα θεωρείται ότι υπερτερεί των δυνητικών κινδύνων για το έμβρυο. Αν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει αυτό το φάρμακο, θα πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με το δυνητικό κίνδυνο στο έμβρυο.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το daratumumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο ή στο ζωικό γάλα.

Η μητρική IgG απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, αλλά δεν εισέρχεται στην κυκλοφορία των νεογνών και νεογέννητων/βρεφών σε σημαντικές ποσότητες καθώς αποικοδομείται στο γαστρεντερικό σωλήνα και δεν απορροφάται.

Η επίδραση του daratumumab στα νεογέννητα/βρέφη είναι άγνωστη. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με DARZALEX λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

#### Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα για τον προσδιορισμό των δυνητικών επιδράσεων του daratumumab στη γονιμότητα των ανδρών ή των γυναικών (βλέπε παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το DARZALEX δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, έχει αναφερθεί κόπωση σε ασθενείς που λαμβάνουν daratumumab και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιουδήποτε βαθμού ( $\geq 20$  % των ασθενών) με το daratumumab (ενδοφλεβίως ή υποδόριως χορηγούμενο σκεύασμα) όταν χορηγείται είτε ως μονοθεραπεία είτε στα πλαίσια θεραπείας συνδυασμού ήταν IRRs, κόπωση, ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, πυρεξία, δύσπνοια, βήχας, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία, περιφερικό οίδημα, περιφερική αισθητική νευροπάθεια και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πνευμονία, βρογχίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, σηψαιμία, πνευμονικό οίδημα, γρίπη, πυρεξία, αφυδάτωση, διάρροια και κοιλιακή μαρμαρυγή.

Με εξαίρεση τις IRRs (βλέπε Πίνακα 5 παρακάτω), το προφίλ ασφάλειας του υποδόριου σκευάσματος DARZALEX (αξιολογήθηκε σε 260 και 258 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το υποδόριο και το ενδοφλέβιο σκεύασμα, αντίστοιχα) από τη Φάσης III μελέτη MMY3012 ήταν παρόμοιο με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του ενδοφλέβιου σκευάσματος. Η ουδετεροπενία ήταν η μοναδική ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε με  $\geq 5\%$  υψηλότερη συχνότητα για το υποδόριο σκεύασμα DARZALEX σε σύγκριση με το ενδοφλέβιο daratumumab (Βαθμού 3 ή 4: 13% έναντι 8%, αντίστοιχα).

#### Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 5 συνοψίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν το υποδόριο σκεύασμα DARZALEX ή το ενδοφλέβιο σκεύασμα daratumumab.

Τα δεδομένα αντικατοπτρίζουν την έκθεση στο υποδόριο σκεύασμα DARZALEX (1.800 mg) σε 490 ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα (ΠΜ) στους οποίους συμπεριλαμβάνονταν 260 ασθενείς από μία Φάσης III ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη (Μελέτη MMY3012) που έλαβαν DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση ως μονοθεραπεία και τρεις ανοικτές κλινικές μελέτες στις οποίες οι ασθενείς έλαβαν DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση είτε ως μονοθεραπεία (N=31, MMY1004 και MMY1008), καθώς και τη μελέτη MMY2040 στην οποία οι ασθενείς έλαβαν DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση σε συνδυασμό είτε με βορτεζομίμη, μεφαλάνη και πρεδνιζόνη (D-VMP, n=67), λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (D-Rd, n=65) ή με βορτεζομίμη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (D-VRd, n=67).

Τα δεδομένα ασφάλειας αντικατοπτρίζουν επίσης την έκθεση στο ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab (16 mg/kg) σε 2.324 ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα στους οποίους συμπεριλαμβάνονται 1.910 ασθενείς που έλαβαν ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab σε συνδυασμό με υποκείμενα θεραπευτικά σχήματα και 414 ασθενείς που έλαβαν ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab ως μονοθεραπεία. Επίσης συμπεριλαμβάνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία.

Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ) και πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας εμφάνισης, κατά περίπτωση, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 5: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλεβίως ή υποδόριως χορηγούμενο daratumumab**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα	Επίπτωση (%)	
			Όλοι οι βαθμοί	Βαθμού 3-4
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος <sup>a</sup>	Πολύ συχνές	38%	2%
	Βρογχίτιδα <sup>a</sup>	Πολύ συχνές	14%	2%
	Πνευμονία <sup>a</sup>	Πολύ συχνές	14%	9%
	Ουρολοίμωξη	Συχνές	7%	1%
	Γρίπη	Συχνές	4%	1% <sup>#</sup>
	Σηψαιμία <sup>a</sup>	Συχνές	4%	3%
	Λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό <sup>a</sup>	Συχνές	1%	<1% <sup>#</sup>
	Επανενεργοποίηση Ιού ηπατίτιδας Β <sup>a</sup>	Όχι συχνές	<1%	<1%
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία <sup>a</sup>	Πολύ συχνές	40%	33%
	Θρομβοπενία <sup>a</sup>	Πολύ συχνές	30%	18%
	Αναιμία <sup>a</sup>	Πολύ συχνές	27%	12%
	Λεμφοπενία <sup>a</sup>	Πολύ συχνές	13%	11%
	Λευκοπενία <sup>a</sup>	Πολύ συχνές	11%	6%
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλακτική αντίδραση <sup>b</sup>	Σπάνιες	-	-
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνές	10%	1%
	Υπεργλυκαιμία	Συχνές	6%	3%
	Υπασβεστιαμία	Συχνές	5%	1%
	Αφυδάτωση	Συχνές	2%	1% <sup>#</sup>
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Πολύ συχνές	14%	1% <sup>#</sup>
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια	Πολύ συχνές	26%	3%
	Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές	11%	<1% <sup>#</sup>
	Ζάλη	Συχνές	9%	<1% <sup>#</sup>
	Παραίσθησία	Συχνές	9%	<1%
Καρδιακές διαταραχές	Κολπική μαρμαρυγή	Συχνές	3%	1%
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση <sup>a</sup>	Πολύ συχνές	10%	5%
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας <sup>a</sup>	Πολύ συχνές	22%	<1% <sup>#</sup>
	Δύσπνοια <sup>a</sup>	Πολύ συχνές	18%	2%
	Πνευμονικό οίδημα <sup>a</sup>	Συχνές	1%	<1%
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Πολύ συχνές	29%	3%
	Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές	28%	1%
	Ναυτία	Πολύ συχνές	23%	1% <sup>#</sup>
	Έμετος	Πολύ συχνές	14%	1% <sup>#</sup>
	Παγκρεατίτιδα <sup>a</sup>	Συχνές	1%	<1%
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα	Συχνές	9%	<1% <sup>#</sup>
	Κνησμός	Συχνές	5%	<1% <sup>#</sup>
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του	Οσφυαλγία	Πολύ συχνές	17%	2%
	Μυϊκοί σπασμοί	Πολύ συχνές	12%	<1% <sup>#</sup>
	Αρθραλγία	Πολύ συχνές	10%	1% <sup>#</sup>

<b>συνδεδεικτικού ιστού</b>	Μυοσκελετικός πόνος του θώρακα	Συχνές	6%	<1% <sup>#</sup>
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	Κόπωση	Πολύ συχνές	23%	3%
	Περιφερικό οίδημα <sup>a</sup>	Πολύ συχνές	22%	1%
	Πυρεξία	Πολύ συχνές	22%	1%
	Εξασθένιση	Πολύ συχνές	18%	2%
	Ρίγη	Συχνές	9%	<1% <sup>#</sup>
	Ερύθημα της θέσης ένεσης <sup>e</sup>	Συχνές	4%	0
	Αντιδράσεις της θέσης ένεσης <sup>d,e</sup>	Συχνές	8%	0
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>	Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις <sup>c</sup>			
	Ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab <sup>f</sup>	Πολύ συχνές	39%	5%
	Υποδορίως χορηγούμενο daratumumab <sup>e</sup>	Πολύ συχνές	11%	1% <sup>#</sup>

<sup>#</sup> Καμία βαθμού 4

<sup>a</sup> Καταδεικνύει ομαδοποίηση όρων

<sup>b</sup> Βάσει ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την κυκλοφορία.

<sup>c</sup> Στις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις περιλαμβάνονται όροι οι οποίοι χαρακτηρίστηκαν από τους ερευνητές ως σχετιζόμενοι με την έγχυση/ένεση του daratumumab.

<sup>d</sup> Στις αντιδράσεις της θέσης ένεσης περιλαμβάνονται όροι οι οποίοι χαρακτηρίστηκαν από τους ερευνητές ως σχετιζόμενοι με την ένεση του daratumumab.

<sup>e</sup> Η συχνότητα βασίζεται μόνο στις μελέτες του υποδορίως χορηγούμενου daratumumab (N=490).

<sup>f</sup> Η συχνότητα βασίζεται μόνο στις μελέτες του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab (N=2.324).

Σημείωση: Με βάση τους 2.814 ασθενείς με πολλαπλόν μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλεβίως ή υποδορίως χορηγούμενο daratumumab.

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### *Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs)*

Στις κλινικές μελέτες (μονοθεραπεία και θεραπείες συνδυασμού, N=490) με υποδόριο σκεύασμα DARZALEX, η επίπτωση IRRs οποιοδήποτε βαθμού ήταν 10,2% με την πρώτη ένεση του DARZALEX (1.800 mg, Εβδομάδα 1), 0,2% με την ένεση της Εβδομάδας 2 και 0,8% με τις επόμενες ενέσεις. Βαθμού 3 IRRs παρατηρήθηκαν στο 1,4% των ασθενών. Κανένας ασθενής δεν εμφάνισε Βαθμού 4 IRRs.

Τα σημεία και τα συμπτώματα των IRRs μπορεί να περιλαμβάνουν αναπνευστικά συμπτώματα, όπως ρινική συμφόρηση, βήχα, ερεθισμό του λαιμού, αλλεργική ρινίτιδα, συριγμό καθώς και πυρεξία, θωρακικό άλγος, κνησμό, ρίγη, έμετο, ναυτία και υπόταση. Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις, όπως βρογχόσπασμος, υποξία, δύσπνοια, υπέρταση και ταχυκαρδία (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### *Αντιδράσεις της θέσης ένεσης (ISRs)*

Στις κλινικές μελέτες (N=490) με το υποδόριο σκεύασμα DARZALEX, η επίπτωση αντιδράσεων της θέσης ένεσης οποιοδήποτε βαθμού ήταν 8,2%. Δεν παρατηρήθηκαν ISRs Βαθμού 3 ή 4. Οι πιο συχνές (≥1%) ISRs ήταν ερύθημα, σκλήρυνση της θέσης ένεσης και κνησμός.

#### *Λοιμώξεις*

Σε ασθενείς που έλαβαν το υποδόριο σκεύασμα DARZALEX ως μονοθεραπεία, η επίπτωση των λοιμώξεων ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων που έλαβαν το υποδόριο σκεύασμα DARZALEX (52,9%) έναντι των ομάδων του ενδοφλεβίου σκευάσματος daratumumab (50,0%). Επιπλέον, λοιμώξεις Βαθμού 3 ή 4 εμφανίστηκαν επίσης με παρόμοιες συχνότητες μεταξύ του υποδορίου σκευάσματος DARZALEX (11,7%) και του ενδοφλεβίου σκευάσματος daratumumab (14,3%). Οι περισσότερες λοιμώξεις ήταν αντιμετωπίσιμες και σπάνια οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας. Η πνευμονία ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη σοβαρή (Βαθμού 3 ή 4) λοίμωξη σε όλες τις μελέτες.

Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab, αναφέρθηκαν λοιμώξεις Βαθμού 3 ή 4 ως εξής:

Μελέτες σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 27%, Rd: 23%; DPd: 28%

Μελέτες σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%

Η πνευμονία ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη σοβαρή (Βαθμού 3 ή 4) λοίμωξη σε όλες τις μελέτες. Σε ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο μελέτες, διακοπή της θεραπείας λόγω λοιμώξεων προέκυψε στο 1-4% των ασθενών. Τα περιστατικά θανατηφόρων λοιμώξεων οφείλονταν κυρίως σε πνευμονία και σηψαιμία.

Σε ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια θεραπεία συνδυασμού με daratumumab, λοιμώξεις με θανατηφόρο κατάληξη (Βαθμού 5) αναφέρθηκαν ως εξής:

Μελέτες σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%

Μελέτες σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%. Υπόμνημα: D=daratumumab, Vd=βορτεζομίμη-δεξαμεθαζόνη, Rd=λεναλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, Pd=πομαλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, VMP=βορτεζομίμη-μεφλαλάνη-πρεδνιζόνη, VTd= βορτεζομίμη-θαλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη.

#### *Αιμόλυση*

Υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος αιμόλυσης. Θα πραγματοποιείται συνεχής παρακολούθηση αναφορικά με αυτό το σήμα ασφαλείας στις κλινικές μελέτες και στα μετεγκριτικά δεδομένα που αφορούν την ασφάλεια.

#### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Στην μελέτη Φάσης III MMY3007, η οποία συνέκρινε τη θεραπεία με D-VMP με τη θεραπεία με VMP σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα οι οποίοι δεν ήταν κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, η ανάλυση ασφαλείας της υποομάδας των ασθενών με βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), ήταν σε συμφωνία με τον συνολικό πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 5.1).

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Από τους 3207 ασθενείς που έλαβαν daratumumab (n=490 υποδορίως, n=2717 ενδοφλεβίως) στη συνιστώμενη δόση, το 38% ήταν από 65 έως 75 ετών, και 17% ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικά διαφορές στην αποτελεσματικότητα βάσει της ηλικίας. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερη στους μεγαλύτερους σε ηλικία συγκριτικά με τους νεότερους ασθενείς. Μεταξύ των ασθενών με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα (n=1827), οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν συχνότερα στους ηλικιωμένους (ηλικίας  $\geq$  65 ετών) ήταν πνευμονία και σηψαιμία. Μεταξύ των ασθενών με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι ήταν ακατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (n=777), η πιο συχνή σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που παρουσιάστηκε πιο συχνά στους ηλικιωμένους (ηλικίας  $\geq$  75 ετών) ήταν πνευμονία.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

#### Συμπτώματα και σημεία

Δεν υπάρχει εμπειρία με υπερδοσολογία σε κλινικές μελέτες.

### Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με daratumumab. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και θα πρέπει να ξεκινήσει αμέσως κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01XC24

Το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση περιέχει ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20). Η rHuPH20 δρα τοπικά και παροδικά για την αποδόμηση της υαλουρονάνης [(HA), μιας γλυκοαμινογλυκάνης που απαντάται φυσικά σε όλον τον οργανισμό] στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία του υποδόριου χώρου διασπώντας τον δεσμό μεταξύ των δύο σακχάρων (N-ακετυλγλυκοζαμίνη και γλυκουρονικό οξύ) που αποτελούν την HA. Η ημίσεια ζωή της rHuPH20 στο δέρμα είναι μικρότερη από 30 λεπτά. Τα επίπεδα της υαλουρονάνης στον υποδόριο ιστό επιστρέφουν στις φυσιολογικές τιμές εντός 24 έως 48 ωρών λόγω της ταχείας βιοσύνθεσης της υαλουρονάνης.

### Μηχανισμός δράσης

Το daratumumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) IgG1κ που συνδέεται με την πρωτεΐνη CD38, η οποία εκφράζεται σε υψηλό επίπεδο στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων του πολλαπλού μυελώματος, καθώς και σε άλλους κυτταρικούς τύπους και ιστούς σε διάφορα επίπεδα. Η πρωτεΐνη CD38 έχει πολλαπλές λειτουργίες, όπως διαμεσολαβούμενη από υποδοχείς προσκόλληση, μεταγωγή σημάτων και ενζυμική δράση.

Το daratumumab έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει ισχυρά την *in vivo* ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων που εκφράζουν την CD38. Με βάση μελέτες *in vitro*, το daratumumab μπορεί να χρησιμοποιεί πολλαπλές εκτελεστικές λειτουργίες, με αποτέλεσμα τη διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό θανάτωση των καρκινικών κυττάρων. Οι μελέτες αυτές υποδηλώνουν ότι το daratumumab μπορεί να επάγει λύση των κυττάρων του όγκου μέσω εξαρτώμενης από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητας, εξαρτώμενης από αντισώματα κυτταρικής κυτταροτοξικότητας και εξαρτώμενης από αντισώματα κυτταρικής φαγοκυττάρωσης σε κακοήθειες που εκφράζουν την CD38. Ένα υποσύνολο προερχόμενων από το μυελό κατασταλακτικών κυττάρων (CD38+MDSC), ρυθμιστικών T-λεμφοκυττάρων (CD38+T<sub>regs</sub>) και B-κυττάρων (CD38+B<sub>regs</sub>) μειώνονται από προκαλούμενη από το daratumumab κυτταρική λύση. Τα T-λεμφοκύτταρα (CD3+, CD4+, και CD8+) είναι επίσης γνωστό ότι εκφράζουν τον CD38, ανάλογα με το στάδιο ανάπτυξης και το επίπεδο ενεργοποίησής τους. Σημαντική αύξηση του απόλυτου αριθμού των CD4+ και CD8+ T-λεμφοκυττάρων και των ποσοστών των λεμφοκυττάρων παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με daratumumab στο αίμα και στο μυελό των οστών. Επιπλέον, ο προσδιορισμός αλληλουχίας DNA του υποδοχέα των T-λεμφοκυττάρων επαλήθευσε ότι η κλωνικότητα των T-λεμφοκυττάρων αυξήθηκε με τη θεραπεία με daratumumab, υποδεικνύοντας ανοσο-ρυθμιστικές επιδράσεις που μπορεί να συμβάλλουν στην κλινική ανταπόκριση.

Το daratumumab επήγαγε απόπτωση *in vitro* μετά από διαμεσολαβούμενη από Fc διασύνδεση. Επιπλέον, το daratumumab ρύθμιζε την ενζυμική δράση της CD38 αναστέλλοντας τη δράση του ενζύμου κυκλάση και διεγείροντας την δράση της υδρολάσης. Η σημασία αυτών των *in vitro* επιδράσεων σε κλινικό περιβάλλον και οι επιπτώσεις στην αύξηση του όγκου δεν είναι καλά κατανοητές.

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

*Αριθμός φυσικών φονικών κυττάρων (NK) και T-λεμφοκυττάρων*

Τα NK-κύτταρα είναι γνωστό ότι εκφράζουν υψηλά επίπεδα της CD38 και είναι επιρρεπή σε διαμεσολαβούμενη από το daratumumab κυτταρική λύση. Με τη θεραπεία με daratumumab

παρατηρήθηκαν μειωμένοι απόλυτοι αριθμοί και ποσοστά των συνολικών NK-κυττάρων (CD16+CD56+) και των ενεργοποιημένων (CD16+CD56<sup>dim</sup>) NK-κυττάρων στο περιφερικό ολικό αίμα και στο μυελό των οστών. Ωστόσο, τα αρχικά επίπεδα των NK-κυττάρων δεν παρουσίασαν συσχέτιση με την κλινική ανταπόκριση.

#### Ανοσογονικότητα

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο daratumumab σε κλινικές δοκιμές, λιγότερο από 1% των ασθενών ανέπτυξε εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία αντισώματα κατά του daratumumab.

Η επίπτωση εμφανιζόμενων κατά τη θεραπεία μη εξουδετερωτικών αντισωμάτων κατά της rHuPH20 ήταν 7,8% (35/447), με 7,5% (19/255) στις ομάδες μονοθεραπείας με υποδόριο σκεύασμα DARZALEX και 8,3% (16/192) στις συγκεντρωτικές ομάδες συνδυασμού με υποδόριο σκεύασμα DARZALEX. Τα αντισώματα κατά της rHuPH20 δεν φάνηκε να επηρεάζουν την έκθεση στο daratumumab. Η κλινική σημασία της ανάπτυξης αντισωμάτων κατά του daratumumab ή της rHuPH20 μετά από θεραπεία με το υποδόριο σκεύασμα DARZALEX δεν είναι γνωστή.

#### Κλινική εμπειρία του διαλύματος DARZALEX για υποδόρια ένεση (υποδόριο σκεύασμα)

##### *Μονοθεραπεία – υποτροπιάζον/ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα*

Στη μελέτη MMY3012, μια ανοικτή, τυχαιοποιημένη, Φάσης III μελέτη μη κατωτερότητας, συγκρίθηκαν η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της θεραπείας με DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση (1.800 mg) έναντι του ενδοφλεβίως χορηγούμενου (16 mg/kg) daratumumab σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον 3 προηγούμενες γραμμές θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων ενός αναστολέα πρωτεασώματος και ενός ανοσορρυθμιστικού παράγοντα ή οι οποίοι ήταν διπλά ανθεκτικοί σε έναν αναστολέα πρωτεασώματος (PI) και έναν ανοσορρυθμιστικό παράγοντα (IMiD). Η θεραπεία συνεχίστηκε έως την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή εξέλιξης της νόσου.

Συνολικά, τυχαιοποιήθηκαν 522 ασθενείς: 263 στο σκέλος του υποδόριου σκευάσματος DARZALEX και 259 στο σκέλος του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου στην έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 67 έτη (εύρος: 33-92 έτη), το 55% ήταν άντρες και το 78% ήταν Καυκάσιοι. Το διάμεσο σωματικό βάρος των ασθενών ήταν 73 kg (εύρος: 29-138 kg). Οι ασθενείς είχαν λάβει κατά μέσο όρο 4 προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Συνολικά, το 51% των ασθενών είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT), 100% των ασθενών είχαν λάβει στο παρελθόν PI και IMiD και οι περισσότεροι ασθενείς ήταν ανθεκτικοί σε προηγούμενη συστηματική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των PI και IMiD (49%).

Η μελέτη πέτυχε τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία του συνολικού ποσοστού ανταπόκρισης (ORR) σύμφωνα με τα κριτήρια ανταπόκρισης IMWG (Πίνακας 6) και της μέγιστης C<sub>trough</sub> προ της δόσης την Ημέρα 1 του Κύκλου 3 (βλέπε παράγραφο 5.2).

**Πίνακας 6: Κύρια αποτελέσματα από τη Μελέτη MMY3012**

	<b>Υποδόριο daratumumab (N=263)</b>	<b>Ενδοφλέβιο daratumumab (N=259)</b>
<b>Κύριο καταληκτικό σημείο</b>		
Συνολική ανταπόκριση (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) <sup>a</sup>	108 (41,1%)	96 (37,1%)
95% CI (%)	(35,1%, 47,3%)	(31,2%, 43,3%)
Αναλογία ποσοστών ανταπόκρισης (95% CI) <sup>b</sup>		1,11 (0,89, 1,37)
CR ή καλύτερη, n (%)	5 (1,9%)	7 (2,7%)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)	45 (17,1%)	37 (14,3%)
Μερική ανταπόκριση (PR)	58 (22,1%)	52 (20,1%)
<b>Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία</b>		
Ποσοστό σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων, n (%) <sup>c</sup>	33 (12,7%)	89 (34,5%)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, μήνες		

Διάμεση τιμή (95% CI)	5,59 (4,67, 7,56)	6,08 (4,67, 8,31)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)		0,99 (0,78, 1,26)

<sup>a</sup> Βάσει του πληθυσμού με πρόθεση θεραπείας.

<sup>b</sup> Τιμή  $p < 0,0001$  από έλεγχο Farrington-Manning για την υπόθεση μη κατωτερότητας.

<sup>c</sup> Βάσει του πληθυσμού ασφάλειας. Τιμή  $p < 0,0001$  από έλεγχο Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Squared

Τα αποτελέσματα για την ασφάλεια και την ανοχή, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με χαμηλότερο σωματικό βάρος, ήταν σε συμφωνία με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του υποδόριου σκευάσματος DARZALEX και του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab.

Τα αποτελέσματα από το τροποποιημένο CTSQ, ένα ερωτηματολόγιο εκβάσεων που συμπληρώνεται από τον ασθενή και αξιολογεί την ικανοποίηση του ασθενούς, έδειξαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν το υποδόριο σκεύασμα DARZALEX ανέφεραν μεγαλύτερη ικανοποίηση με τη θεραπεία τους σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab. Ωστόσο, οι ανοικτές μελέτες υπόκεινται σε συστηματικά σφάλματα.

#### Θεραπείες συνδυασμού στο πολλαπλόν μυέλωμα

Η MMY2040 ήταν μία ανοικτή μελέτη αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του υποδόριου σκευάσματος DARZALEX 1.800 mg:

- σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (D-VMP) σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλόν μυέλωμα (ΠΜ) που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση. Η βορτεζομίμη χορηγήθηκε με υποδόρια ένεση σε δόση 1,3 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος δύο φορές την εβδομάδα τις Εβδομάδες 1, 2, 4 και 5 για τον πρώτο κύκλο 6 εβδομάδων (Κύκλος 1, 8 δόσεις), ακολουθούμενη από χορηγήσεις μία φορά την εβδομάδα τις Εβδομάδες 1, 2, 4 και 5 για οκτώ επιπλέον κύκλους των 6 εβδομάδων (Κύκλοι 2-9, 4 δόσεις ανά κύκλο). Η μελφαλάνη στη δόση των 9 mg/m<sup>2</sup> και η πρεδνιζόνη στη δόση των 60 mg/m<sup>2</sup> χορηγήθηκαν από στόματος τις Ημέρες 1 έως 4 των εννέα κύκλων διάρκειας 6 εβδομάδων (Κύκλοι 1-9). Το υποδόριο σκεύασμα DARZALEX συνεχίστηκε έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.
- σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (D-Rd) σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό ΠΜ. Η λεναλιδομίδη (25 mg άπαξ ημερησίως από στόματος τις Ημέρες 1-21 σε επαναλαμβανόμενους κύκλους των 28 ημερών [4 εβδομάδων]) χορηγήθηκε με χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης 40 mg/εβδομάδα (ή μειωμένη δόση 20 mg/εβδομάδα για ασθενείς ηλικίας >75 ετών ή ΔΜΣ<18,5). Το υποδόριο σκεύασμα DARZALEX συνεχίστηκε έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.
- σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (D-VRd) σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν ΠΜ που είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση. Η βορτεζομίμη χορηγήθηκε με υποδόρια ένεση σε δόση 1,3 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος δύο φορές την εβδομάδα τις Εβδομάδες 1 και 2. Η λεναλιδομίδη χορηγήθηκε από στόματος στη δόση των 25 mg άπαξ ημερησίως τις Ημέρες 1-14. Η χαμηλής δόσης δεξαμεθαζόνη χορηγήθηκε στη δόση των 40 mg/εβδομάδα σε κύκλους των 3 εβδομάδων. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας ήταν 4 κύκλοι.

Συνολικά, εντάχθηκαν 199 ασθενείς (D-VMP: 67, D-Rd: 65, D-VRd: 67). Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα προσδιορίστηκαν με ηλεκτρονικό αλγόριθμο χρησιμοποιώντας τα κριτήρια της IMWG. Η μελέτη πέτυχε το κύριο καταληκτικό σημείο του ORR για τα D-VMP και D-Rd και το κύριο καταληκτικό σημείο της VGPR ή καλύτερης για το D-VRd (βλέπε Πίνακα 7).



**Πίνακας 7: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα από τη Μελέτη MMY2040**

	D-VMP (n=67)	D-VMP (n=67)	D-VMP (n=67)
Συνολική ανταπόκριση (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) <sup>a</sup>	60 (89,6%)	61 (93,8%)	65 (97,0%)
90% CI (%)	(81,3%, 95,0%)	(86,5%, 97,9%)	(90,9%, 99,5%)
Αυστηρά πλήρης ανταπόκριση (sCR)	13 (19,4%)	12 (18,5%)	6 (9,0%)
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	19 (28,4%)	13 (20,0%)	5 (7,5%)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)	20 (29,9%)	26 (40,0%)	37 (55,2%)
Μερική ανταπόκριση (PR)	8 (11,9%)	10 (15,4%)	17 (25,4%)
VGPR ή καλύτερη (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-βορτεζομίμη-μελφαλάνη-πρεδνιζόνη, D-Rd = Daratumumab-λεναλιδομίδη, δεξαμεθαζόνη, D-VRd = Daratumumab-βορτεζομίμη-λεναλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, Daratumumab = υποδόριο σκεύασμα DARZALEX, CI=διάστημα εμπιστοσύνης.

<sup>a</sup> Βάσεις των ασθενών που έλαβαν θεραπεία

### Κλινική εμπειρία με το daratumumab πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (ενδοφλέβιο σκεύασμα)

#### *Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα*

Θεραπεία συνδυασμού με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων:

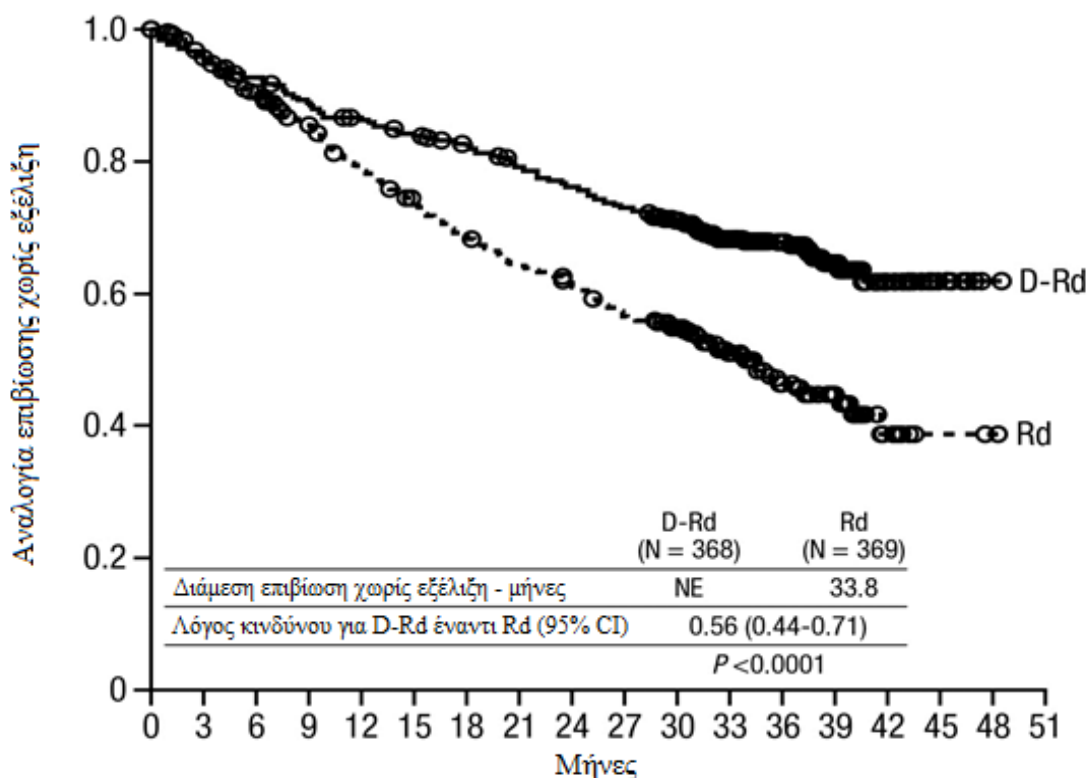
Στη μελέτη MMY3008, μία ανοικτή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, Φάσης III μελέτη, συγκρίθηκε η θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab 16 mg/kg σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης (DRd) με τη θεραπεία με λεναλιδομίδη και χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης (Rd) σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα. Η λεναλιδομίδη (25 mg άπαξ ημερησίως από στόματος τις Ημέρες 1-21 επαναλαμβανόμενων κύκλων θεραπείας διάρκειας 28 ημερών [4 εβδομάδων]) χορηγήθηκε μαζί με χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης 40 mg/εβδομάδα από στόματος ή ενδοφλεβίως (ή μειωμένη δόση 20 mg/εβδομάδα για ασθενείς άνω των 75 ετών ή με δείκτη μάζας σώματος [BMI] <18,5). Τις ημέρες έγχυσης του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab, η δεξαμεθαζόνη χορηγήθηκε ως φαρμακευτικό προϊόν προ της έγχυσης. Έγιναν προσαρμογές της δόσης για τη λεναλιδομίδη και τη δεξαμεθαζόνη σύμφωνα με τις πληροφορίες συνταγογράφησης του παρασκευαστή. Η θεραπεία συνεχίστηκε και στα δύο σκέλη έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 737 ασθενείς: 368 στο σκέλος DRd και 369 στο σκέλος Rd. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 73 ετη (εύρος: 45-90) και το 44% των ασθενών ήταν ηλικίας ≥75 ετών. Η πλειοψηφία ήταν λευκοί (92%), άνδρες (52%), το 34% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης 0 κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), το 49,5% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης 1 κατά ECOG και το 17% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης ≥2 κατά ECOG. Το 27% των ασθενών είχαν νόσο Σταδίου I σύμφωνα με το Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (ISS), το 43% είχαν νόσο Σταδίου II κατά ISS και το 29% είχαν νόσο Σταδίου III κατά ISS. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με βάση την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Πολλαπλούν Μυέλωμα (IMWG).

Στη μελέτη MMY3008 καταδείχθηκε βελτίωση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) στο σκέλος DRd σε σύγκριση με το σκέλος Rd. Η διάμεση PFS δεν επετεύχθη στο σκέλος DRd και ήταν 31,9 μήνες στο σκέλος Rd (λόγος κινδύνου [HR]=0,56, 95% CI: 0,43, 0,73, p<0,0001), το οποίο αντιπροσωπεύει μείωση κατά 44% του κινδύνου εμφάνισης εξέλιξης της νόσου ή θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DRd. Τα αποτελέσματα μιας επικαιροποιημένης ανάλυσης της PFS που πραγματοποιήθηκε περίπου 9 μήνες μετά την αρχική ημερομηνία περικοπής των δεδομένων, συνέχισαν να δείχνουν βελτίωση της PFS για τους ασθενείς στο σκέλος DRd σε σύγκριση με το

σκέλος Rd. Η διάμεση PFS δεν επετεύχθη στο σκέλος DRd και ήταν 33,8 μήνες στο σκέλος Rd (HR=0,56, 95% CI: 0,44, 0,71, p<0,0001).

**Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS στη Μελέτη MMY3008**



Ασθενείς σε κίνδυνο

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

Περισσότερα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από τη Μελέτη MMY3008 παρουσιάζονται στον Πίνακα 8 παρακάτω.

**Πίνακας 8: Επιπλέον δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από τη Μελέτη MMY3008<sup>a</sup>**

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Συνολική ανταπόκριση (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) <sup>a</sup>	342 (92,9%)	300 (81,3%)
Τιμή p <sup>b</sup>	<0,0001	
Απόλυτη πλήρης ανταπόκριση (sCR)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Μερική ανταπόκριση (PR)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
CR ή καλύτερη (sCR + CR)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
Τιμή p <sup>b</sup>	<0,0001	
VGPR ή καλύτερη (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
Τιμή p <sup>b</sup>	<0,0001	
Ποσοστό MRD αρνητικότητας <sup>a,c</sup> n(%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
95% CI (%)	(19,9%, 28,9%)	(4,9%, 10,5%)
Λόγος πιθανοτήτων με 95% CI <sup>d</sup>	4,04 (2,55, 6,39)	
Τιμή p <sup>e</sup>	<0,0001	

---

DRd=daratumumab-λεναλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, Rd=λεναλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, MRD=ελάχιστη υπολειμματική νόσος, CI=διάστημα εμπιστοσύνης

<sup>a</sup> Βάσει πληθυσμού πρόθεσης θεραπείας

<sup>b</sup> Τιμή p από το Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test,

<sup>c</sup> Βάσει ορίου  $10^{-5}$

<sup>d</sup> Χρησιμοποιείται μία Mantel-Haenszel εκτίμηση του λόγου πιθανοτήτων για τους μη διαστρωματωμένους πίνακες. Ένας λόγος πιθανοτήτων  $>1$  υποδεικνύει πλεονέκτημα για το DRd.

<sup>e</sup> Τιμή p από το Fisher's exact test,

Στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 1,05 μήνες (εύρος: 0,2 έως 12,1 μήνες) στην ομάδα DRd και 1,05 μήνες (εύρος: 0,3 έως 15,3 μήνες) στην ομάδα Rd. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης δεν επετεύχθη στην ομάδα DRd και ήταν 34,7 μήνες (95% CI: 30,8, μη εκτιμήσιμη) στην ομάδα Rd.

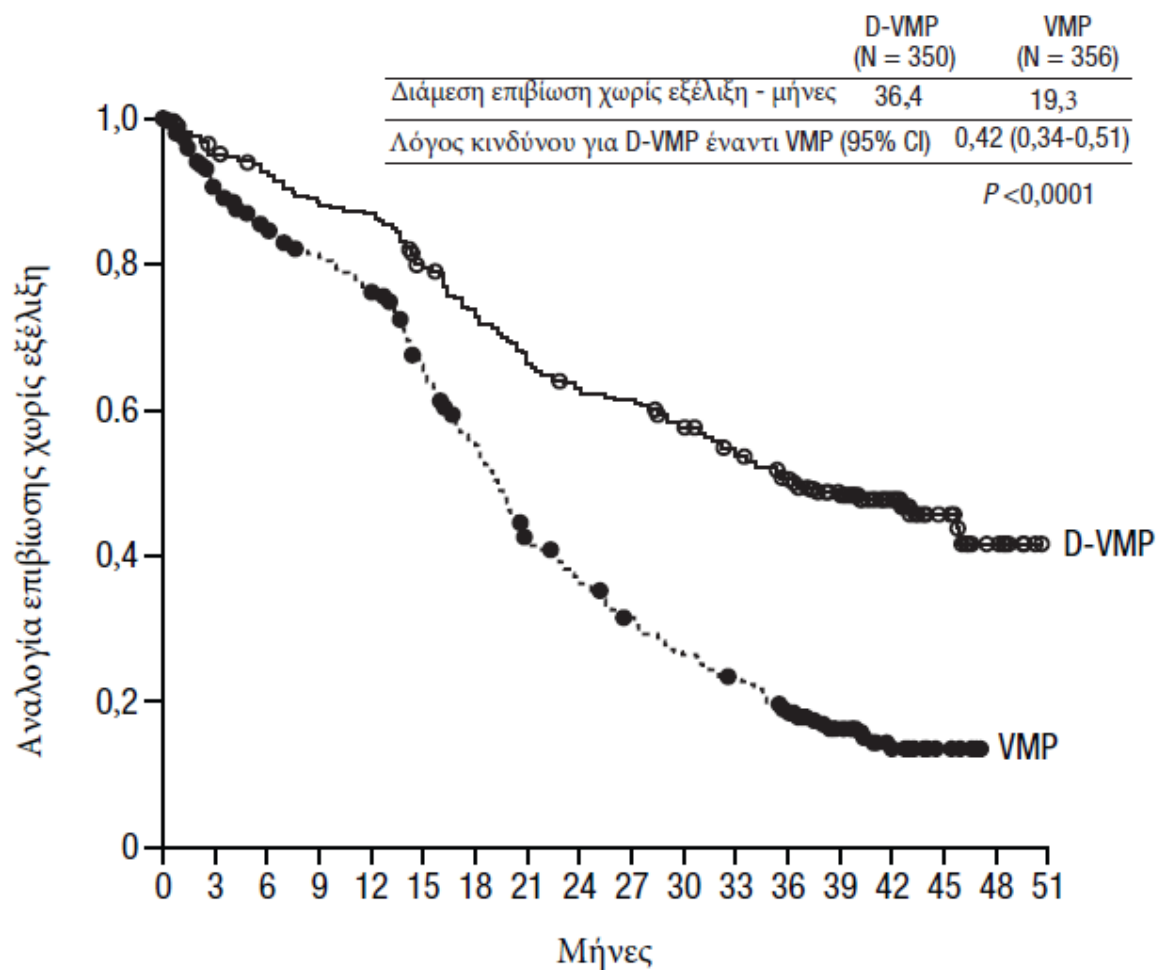
Θεραπεία συνδυασμού με βορτεζομίμη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (VMP) σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων:

Στην μελέτη MMY3007, μία ανοικτή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, Φάσης III μελέτη, συγκρίθηκε η θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab 16 mg/kg σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (D-VMP) με τη θεραπεία με VMP σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα. Η βορτεζομίμη χορηγήθηκε με υποδόρια ένεση σε δόση 1,3 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος δύο φορές την εβδομάδα τις Εβδομάδες 1, 2, 4 και 5 για τον πρώτο κύκλο 6 εβδομάδων (Κύκλος 1, 8 δόσεις), και εν συνεχεία μία φορά την εβδομάδα τις Εβδομάδες 1, 2, 4 και 5 για οκτώ επιπλέον κύκλους των 6 εβδομάδων (Κύκλοι 2-9, 4 δόσεις ανά κύκλο). Μελφαλάνη σε δόση 9 mg/m<sup>2</sup> και πρεδνιζόνη σε δόση 60 mg/m<sup>2</sup> χορηγήθηκαν από στόματος τις Ημέρες 1 έως 4 των εννέα κύκλων διάρκειας 6 εβδομάδων (Κύκλοι 1-9). Η θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab συνεχίστηκε έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Συνολικά, τυχαιοποιήθηκαν 706 ασθενείς: 350 στο σκέλος D-VMP και 356 στο σκέλος VMP. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 71 έτη (εύρος: 40-93) και το 30% των ασθενών ήταν ηλικίας  $\geq 75$  ετών. Η πλειοψηφία ήταν λευκοί (85%), γυναίκες (54%), το 25% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 0, το 50% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 1 και το 25% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 2. Οι ασθενείς είχαν IgG/IgA/Ελαφρών αλύσεων μυέλωμα στο 64%/22%/10% των περιπτώσεων, το 19% είχαν νόσο Σταδίου ISS I, το 42% είχαν νόσο Σταδίου ISS II, το 38% είχαν νόσο Σταδίου ISS III και το 84% είχαν σταθερού κινδύνου κυτταρογενετικό προφίλ. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με βάση την PFS σύμφωνα με τα κριτήρια της IMWG και τη συνολική επιβίωση (OS).

Με διάμεση παρακολούθηση 16,5 μηνών, η πρωταρχική ανάλυση της PFS στη Μελέτη MMY3007 έδειξε βελτίωση στο σκέλος D-VMP σε σύγκριση με το σκέλος VMP. Η διάμεση PFS δεν επετεύχθη στο σκέλος D-VMP, και στο σκέλος VMP ήταν 18,1 μήνες (HR=0,5, 95% CI: 0,38, 0,65,  $p<0,0001$ ). Τα αποτελέσματα μίας επικαιροποιημένης ανάλυσης της PFS μετά από ένα διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 40 μηνών, συνέχισαν να δείχνουν βελτίωση της PFS για τους ασθενείς στο σκέλος D-VMP σε σύγκριση με το σκέλος VMP. Η διάμεση PFS ήταν 36,4 μήνες στο σκέλος D-VMP και 19,3 μήνες στο σκέλος VMP (HR=0,42, 95% CI: 0,34, 0,51,  $p<0,0001$ ), που αντιπροσωπεύει μία μείωση κατά 58% του κινδύνου εμφάνισης εξέλιξης της νόσου ή θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με D-VMP.

Εικόνα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS στη Μελέτη MMY3007

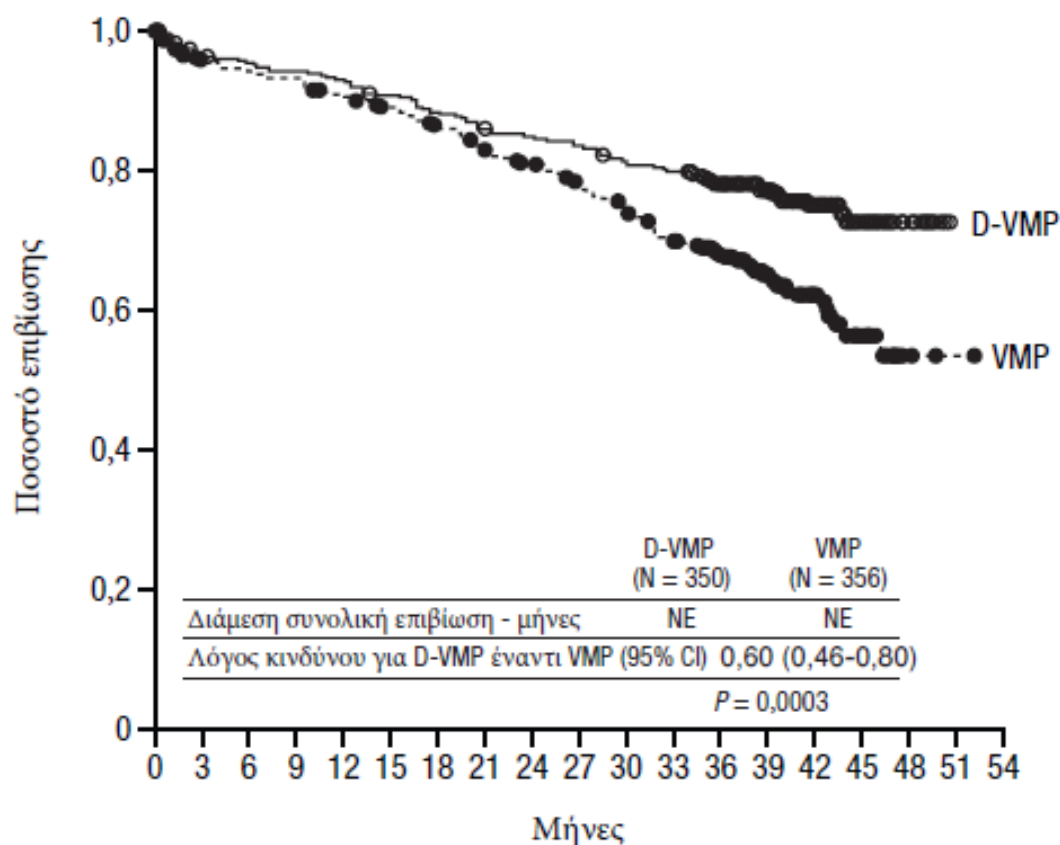


Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

VMP	356	304	278	263	246	207	171	128	110	93	78	67	51	29	15	7	0	0
D-VMP	350	322	312	298	292	265	243	220	207	202	188	173	160	113	63	26	9	0

Μετά από διάμεση παρακολούθηση 40 μηνών, το σκέλος D-VMP επέδειξε πλεονέκτημα ως προς τη συνολική επιβίωση (OS) έναντι του σκέλους VMP (HR=0,60, 95% CI: 0,46, 0,80,  $p=0,0003$ ), που αντιπροσωπεύει μία μείωση κατά 40% του κινδύνου θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στο σκέλος του D-VMP. Η διάμεση OS δεν επετεύχθη σε κανένα σκέλος.

Εικόνα 3: Καμπύλη Kaplan-Meier της OS στη Μελέτη MMY3007



Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

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

Περισσότερα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από τη Μελέτη MMY3007 παρουσιάζονται στον Πίνακα 9 παρακάτω.

Πίνακας 9: Επιπλέον δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από τη Μελέτη MMY3007<sup>a</sup>

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Συνολική ανταπόκριση (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
τιμή p <sup>b</sup>	<0,0001	
Απόλυτη πλήρης ανταπόκριση (sCR) [n(%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Πλήρης ανταπόκριση (CR) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)[n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Μερική ανταπόκριση (PR) [n (%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
Ποσοστό MRD αρνητικότητας (95% CI) <sup>c</sup> (%)	22,3 (18,0, 27,0)	6,2 (3,9, 9,2)
Λόγος πιθανοτήτων με 95% CI <sup>d</sup>	4,36 (2,64, 7,21)	
τιμή p <sup>e</sup>	<0,0001	

D-VMP=daratimumab-βορτεζομίμη-μελφαλάνη-πρεδνιζόνη, VMP=βορτεζομίμη-μελφαλάνη-πρεδνιζόνη, MRD=ελάχιστη υπολειμματική νόσος, CI=διάστημα εμπιστοσύνης

<sup>a</sup> Βάσει πληθυσμού πρόθεσης θεραπείας

<sup>b</sup> Τιμή p από το Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.

<sup>c</sup> Βάσει ορίου  $10^{-5}$

<sup>d</sup> Χρησιμοποιείται μία Mantel-Haenszel εκτίμηση του κοινού λόγου πιθανοτήτων (common odds ratio) για τους διαστρωματωμένους πίνακες. Ένας λόγος πιθανοτήτων  $>1$  υποδεικνύει πλεονέκτημα για το D-VMP.

<sup>e</sup> τιμή-p από το Fisher's exact test

Στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 0,79 μήνες (εύρος: 0,4 έως 15,5 μήνες) στην ομάδα D-VMP και 0,82 μήνες (εύρος: 0,7 έως 12,6 μήνες) στην ομάδα VMP. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης δεν επετεύχθη στην ομάδα D-VMP, και ήταν 21,3 μήνες στην ομάδα VMP (εύρος: 18,4, μη εκτιμήσιμη).

Πραγματοποιήθηκε μία ανάλυση υποομάδων σε ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 70 ετών ή σε ασθενείς ηλικίας 65-69 ετών με βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 2 ή ηλικίας κάτω των 65 ετών με σημαντική συννοσηρότητα ή βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα σε αυτή την υποομάδα ήταν σε συμφωνία με αυτά του συνολικού πληθυσμού. Σε αυτή την υποομάδα, η διάμεση PFS δεν επετεύχθη στην ομάδα D-VMP, ενώ ήταν 17,9 μήνες στην ομάδα VMP (HR=0,56, 95% CI: 0,42, 0,75),  $p<0,0001$ ). Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 90% στην ομάδα D-VMP και 74% στην ομάδα VMP (ποσοστό VGPR: 29% στην ομάδα D-VMP και 26% στην ομάδα VMP, CR: 22% στην ομάδα D-VMP και 18% στην ομάδα VMP, ποσοστό sCR: 20% στην ομάδα D-VMP και 7% στην ομάδα VMP). Τα αποτελέσματα για την ασφάλεια σε αυτή την υποομάδα ήταν σε συμφωνία με αυτά του συνολικού πληθυσμού. Επιπλέον, η ανάλυση της ασφάλειας στην υποομάδα των ασθενών με βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), ήταν επίσης σε συμφωνία με αυτά του συνολικού πληθυσμού.

Θεραπεία συνδυασμού με βορτεζομίμη, θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (VTd) σε ασθενείς που είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT):

Η Μελέτη MMY3006 είναι μία 2 Μερών, ανοικτή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, Φάσης III μελέτη. Στο Μέρος 1, συγκρίθηκε η θεραπεία εφόδου και εδραίωσης με ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab 16 mg/kg σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (D-VTd) με τη θεραπεία με βορτεζομίμη, θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (VTd) σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα που ήταν κατάλληλοι για ASCT. Η φάση εδραίωσης της θεραπείας ξεκίνησε τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την ASCT, μετά την επαρκή ανάρρωση των ασθενών και την ολοκλήρωση της εγκατάστασης του μοσχεύματος. Στο Μέρος 2, συμμετέχοντες με τουλάχιστον μερική ανταπόκριση (PR) έως την Ημέρα 100 μετά την μεταμόσχευση επανατυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 σε θεραπεία συντήρησης με daratumumab ή σε παρακολούθηση μόνο. Τα αποτελέσματα του Μέρους 1 περιγράφονται ακολούθως.

Η βορτεζομίμη χορηγήθηκε με υποδόρια ή με ενδοφλέβια ένεση σε δόση 1,3 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος δύο φορές την εβδομάδα για δύο εβδομάδες (Ημέρες 1, 4, 8 και 11) επαναλαμβανόμενων κύκλων θεραπείας εφόδου 28 ημερών (4 εβδομάδων) (Κύκλοι 1-4) και δύο κύκλων εδραίωσης (Κύκλοι 5 και 6) μετά την ASCT μετά τον Κύκλο 4. Η θαλιδομίδη χορηγήθηκε από στόματος στη δόση των 100 mg ημερησίως κατά τη διάρκεια των έξι κύκλων βορτεζομίμης. Η δεξαμεθαζόνη (από στόματος ή ενδοφλεβίως) χορηγήθηκε στη δόση των 40 mg τις Ημέρες 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 και 23 των Κύκλων 1 και 2, και στη δόση των 40 mg τις Ημέρες 1-2 και στη δόση των 20 mg τις επόμενες ημέρες χορήγησης (Ημέρες 8, 9, 15, 16) των Κύκλων 3-4. Η δεξαμεθαζόνη στη δόση των 20 mg χορηγήθηκε τις Ημέρες 1, 2, 8, 9, 15, 16 στους Κύκλους 5 και 6. Τις ημέρες έγχυσης του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab, η δόση της δεξαμεθαζόνης χορηγήθηκε ενδοφλεβίως ως φαρμακευτικό προϊόν πριν την έγχυση. Οι προσαρμογές των δόσεων για τη βορτεζομίμη, τη θαλιδομίδη και τη δεξαμεθαζόνη πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις πληροφορίες συνταγογράφησης του παρασκευαστή.

Συνολικά, τυχαιοποιήθηκαν 1.085 ασθενείς: 543 στο σκέλος D-VTd και 542 στο σκέλος VTd. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 58 έτη (εύρος: 22 έως 65 έτη). Όλοι οι ασθενείς ήταν

ηλικίας ≤ 65 ετών: το 43% ήταν στην ηλικιακή ομάδα ≥ 60-65 ετών, το 41% ήταν στην ηλικιακή ομάδα ≥ 50-60 ετών και το 16% ήταν κάτω των 50 ετών. Η πλειοψηφία ήταν άντρες (59%), το 48% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 0, το 42% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 1 και το 10% είχαν βαθμολογία λειτουργικής κατάστασης κατά ECOG 2. Το 40% είχαν νόσο Σταδίου I σύμφωνα με το Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (ISS), το 45% είχαν νόσο Σταδίου II κατά ISS και το 15% είχαν νόσο Σταδίου III κατά ISS.

Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με βάση το ποσοστό ασθενών με απόλυτη πλήρη ανταπόκριση (sCR) την Ημέρα 100 μετά τη μεταμόσχευση και την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS).

**Πίνακας 10: Δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από τη Μελέτη MMY3006<sup>a</sup>**

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	Τιμή p <sup>β</sup>
Αξιολόγηση της ανταπόκρισης την Ημέρα 100 μετά τη μεταμόσχευση			
Απόλυτη πλήρης ανταπόκριση (sCR)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010
CR ή καλύτερη (sCR+CR)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	<0,0001
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση ή καλύτερη (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
MRD αρνητικότητα <sup>γ, δ</sup> n(%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	<0,0001
95% CI (%)	(59,5%, 67,8%)	(39,3%, 47,8%)	
Λόγος πιθανοτήτων με 95% CI <sup>ε</sup>	2,27 (1,78, 2,90)		
MRD αρνητικότητα σε συνδυασμό με CR ή καλύτερη <sup>γ</sup> n(%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	<0,0001
95% CI (%)	(29,7%, 37,9%)	(16,6%, 23,5%)	
Λόγος πιθανοτήτων με 95% CI <sup>ε</sup>	2,06 (1,56, 2,72)		

D-VTd=daratumumab-βορτεζομίμη-θαλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, VTd=βορτεζομίμη-θαλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη, MRD=ελάχιστη υπολειμματική νόσος, CI=διάστημα εμπιστοσύνης

<sup>a</sup> Βάσει πληθυσμού πρόθεσης θεραπείας

<sup>β</sup> Τιμή p από το Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test

<sup>γ</sup> Βάσει ορίου 10<sup>-5</sup>

<sup>δ</sup> Ανεξάρτητα από την ανταπόκριση κατά IMWG

<sup>ε</sup> Χρησιμοποιείται μία Mantel-Haenszel εκτίμηση του λόγου πιθανοτήτων για τους διαστρωματωμένους πίνακες.

Τα αποτελέσματα μίας ανάλυσης της PFS από την οποία αποκλείστηκαν ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία συντήρησης με daratumumab κατά τη δεύτερη τυχαιοποίηση, κατά την ημέρα της δεύτερης τυχαιοποίησης έδειξε HR=0,50; 95% CI: 0,34, 0.75; p=0,0005.

#### Υποτροπιάζον/Ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα

##### Μονοθεραπεία:

Η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της μονοθεραπείας του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα, των οποίων η προηγούμενη θεραπεία περιελάμβανε έναν αναστολέα πρωτεασώματος και έναν ανοσορρυθμιστικό παράγοντα και οι οποίοι έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου με την τελευταία θεραπεία, καταδείχθηκαν σε δύο ανοιχτού σχεδιασμού μελέτες.

Στη Μελέτη MMY2002, 106 ασθενείς με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα έλαβαν 16 mg/kg ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab έως την εξέλιξη της νόσου. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 63,5 έτη (εύρος, 31 έως 84 ετών), το 11% των ασθενών ήταν ηλικίας ≥75 ετών, το 49% ήταν άνδρες και το 79% ήταν Καυκάσιοι. Οι ασθενείς είχαν λάβει κατά μέσο όρο 5 προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Το ογδόντα τοις εκατό των ασθενών είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων (ASCT). Οι προηγούμενες θεραπείες περιελάμβαναν βορτεζομίμη (99%), λεναλιδομίδη (99%), πομαλιδομίδη (63%) και καρφιλζομίμη (50%). Στην έναρξη της μελέτης, το 97% των ασθενών εμφάνιζε ανθεκτικότητα στην τελευταία γραμμή θεραπείας, το 95% εμφάνιζε ανθεκτικότητα σε αμφοτέρες τις θεραπείες με αναστολέα πρωτεασώματος (PI) και ανοσορρυθμιστικό παράγοντα (IMiD), το 77% εμφάνιζε ανθεκτικότητα σε αλκυλιωτικούς παράγοντες, το 63% εμφάνιζε ανθεκτικότητα στην πομαλιδομίδη και το 48% των ασθενών στην καρφιλζομίμη.

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα από την προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση με βάση την αξιολόγηση Ανεξάρτητης Επιτροπής Αξιολόγησης (IRC) παρουσιάζονται στον Πίνακα 11 παρακάτω.

**Πίνακας 11: Αξιολογούμενα από την IRC αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα για τη μελέτη MMY2002**

Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	Ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab 16 mg/kg N=106
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης <sup>1</sup> (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	31 (29,2)
95% CI (%)	(20,8, 38,9)
Απόλυτη πλήρης ανταπόκριση (sCR)[n (%)]	3 (2,8)
Πλήρης ανταπόκριση (CR) [n]	0
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Μερική ανταπόκριση (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Ποσοστό κλινικού οφέλους (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης [μήνες (95% CI)]	7,4 (5,5, ME)
Διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση [μήνες (εύρος)]	1 (0,9, 5,6)

<sup>1</sup> Κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας (κριτήρια Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Μυέλωμα) CI=διάστημα εμπιστοσύνης, ME=μη εκτιμήσιμη, MR=ελάχιστη ανταπόκριση

Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) στην MMY2002 ήταν παρόμοιο ανεξάρτητα από το είδος της προηγούμενης θεραπείας κατά του μυελώματος.

Κατά την επικαιροποίηση της επιβίωσης με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 14,7 μηνών, η διάμεση Συνολική Επιβίωση (OS) ήταν 17,5 μήνες (95% CI: 13,7, μη εκτιμήσιμη).

Στη Μελέτη GEN501, 42 ασθενείς με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα έλαβαν 16 mg/kg ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab έως την εξέλιξη της νόσου. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 64 έτη (εύρος, 44 έως 76 ετών), το 64% ήταν άνδρες και το 76% ήταν Καυκάσιοι. Οι ασθενείς στη μελέτη είχαν λάβει κατά μέσο όρο 4 προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Το εβδομήντα τέσσερα τοις εκατό των ασθενών είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε ASCT. Οι προηγούμενες θεραπείες περιελάμβαναν βορτεζομίμη (100%), λεναλιδομίδη (95%), πομαλιδομίδη (36%) και καρφιλιζομίμη (19%). Στην έναρξη της μελέτης, το 76% των ασθενών εμφάνιζε ανθεκτικότητα στην τελευταία γραμμή θεραπείας, το 64% εμφάνιζε ανθεκτικότητα σε αμφότερες τις θεραπείες με PI και IMiD, το 60% εμφάνιζαν ανθεκτικότητα σε αλκυλιωτικούς παράγοντες, το 36% εμφάνιζε ανθεκτικότητα στην πομαλιδομίδη και το 17% στην καρφιλιζομίμη.

Η προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση έδειξε ότι η θεραπεία με daratumumab στα 16 mg/kg οδήγησε σε 36% ORR με 5% CR και 5% VGPR. Ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 1 (εύρος: 0,5 έως 3,2) μήνας. Δεν επιτεύχθηκε η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης (95% CI: 5,6 μήνες, μη εκτιμήσιμη).

Κατά την επικαιροποίηση της επιβίωσης με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 15,2 μηνών, δεν επιτεύχθηκε η διάμεση OS (95% CI: 19,9 μήνες, μη εκτιμήσιμη), με το 74% των ατόμων να εξακολουθούν να βρίσκονται εν ζωή.

Θεραπεία συνδυασμού με λεναλιδομίδη:

Η μελέτη MMY3003, μία ανοιχτού σχεδιασμού, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα μελέτη Φάσης III, συνέκρινε τη θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab 16 mg/kg σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης (DRd) με τη θεραπεία με λεναλιδομίδη και χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης (Rd) σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία. Η λεναλιδομίδη (25 mg μία φορά την ημέρα από στόματος τις Ημέρες 1-21 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών [4 εβδομάδων]) χορηγήθηκε με χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης 40 mg/εβδομάδα (ή σε μειωμένη δόση

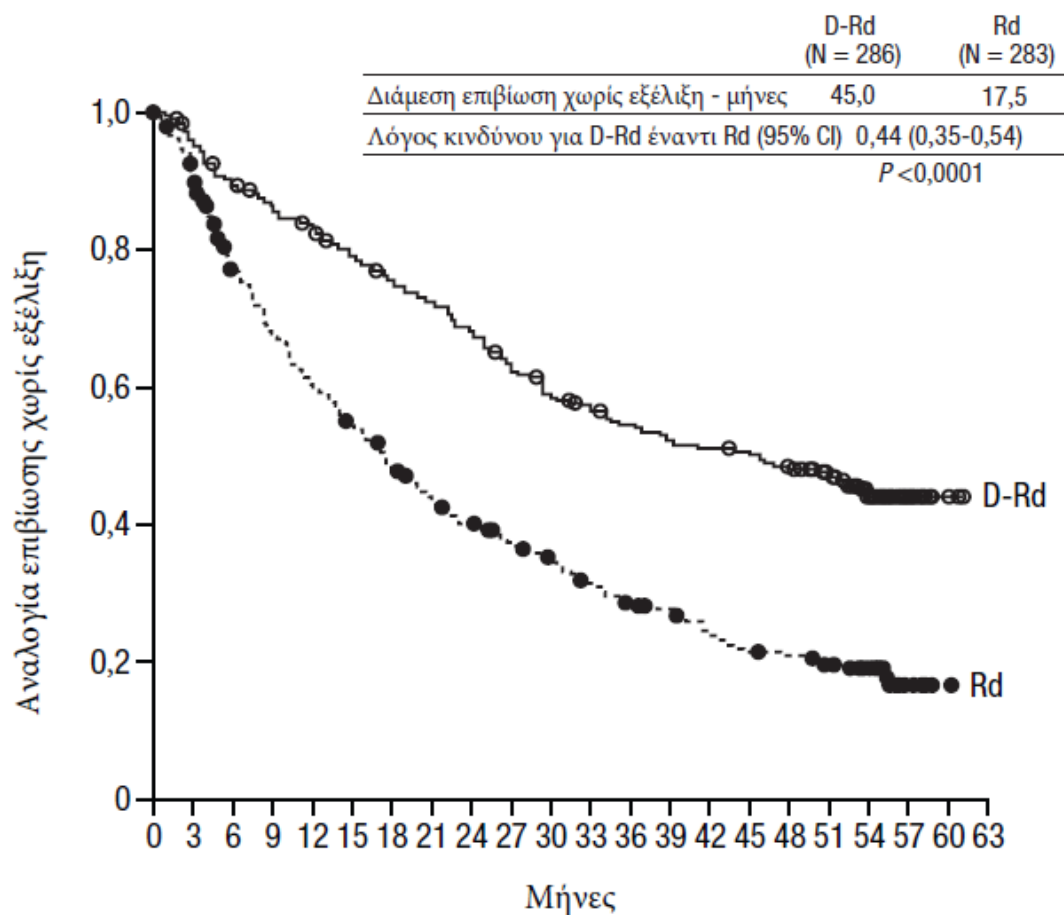


20 mg/εβδομάδα για ασθενείς >75 ετών ή BMI< 18,5). Τις ημέρες έγχυσης του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab, 20 mg από τη δόση της δεξαμεθαζόνης χορηγούνταν ως φαρμακευτικό προϊόν πριν την έγχυση και τα υπόλοιπα χορηγούνταν την επόμενη ημέρα της έγχυσης. Η θεραπεία συνεχίστηκε και στα δύο σκέλη έως πρόοδο νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 569 ασθενείς; 286 στο σκέλος DRd και 283 στο σκέλος Rd. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ του σκέλους του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab και του σκέλους ελέγχου. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 65 έτη (εύρος 34 έως 89 έτη) και το 11% ήταν  $\geq 75$  ετών. Η πλειοψηφία των ασθενών (86%) είχε λάβει προηγουμένως έναν PI, 55% των ασθενών είχαν λάβει προηγουμένως ένα IMiD, συμπεριλαμβανομένων 18% των ασθενών οι οποίοι είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με λεναλιδομίδη, και 44% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και με PI και με IMiD. Κατά την έναρξη, το 27% των ασθενών ήταν ανθεκτικοί στην τελευταία γραμμή θεραπείας. Δεκαοκτώ τοις εκατό (18%) των ασθενών ήταν ανθεκτικοί σε έναν PI μόνο, και 21% ήταν ανθεκτικοί στη βορτεζομίμη. Ασθενείς ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Με διάμεση παρακολούθηση 13,5 μηνών, η πρωταρχική ανάλυση της PFS στη μελέτη MMY3003 κατέδειξε βελτίωση στο σκέλος DRd, συγκριτικά με το σκέλος Rd. Η διάμεση PFS δεν είχε επιτευχθεί στο σκέλος DRd και ήταν 18,4 μήνες στο σκέλος Rd (HR=0,37; 95% CI: 0,27, 0,52;  $p<0,0001$ ). Τα αποτελέσματα μίας επικαιροποιημένης ανάλυσης της PFS μετά από διάμεση περίοδο παρακολούθησης 55 μηνών, συνέχισαν να δείχνουν βελτίωση της PFS για τους ασθενείς στο σκέλος DRd σε σύγκριση με το σκέλος Rd. Η διάμεση PFS ήταν 45,0 μήνες στο σκέλος DRd και 17,5 μήνες στο σκέλος Rd (HR=0,44, 95% CI: 0,35, 0,54,  $p<0,0001$ ), που αντιπροσωπεύει μία μείωση κατά 56 % του κινδύνου εμφάνισης εξέλιξης της νόσου ή θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DRd (βλέπε Εικόνα 4).

Εικόνα 4: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS στη Μελέτη MMY3003



Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

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

Επιπλέον αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη Μελέτη MMY3003 παρουσιάζονται στον Πίνακα 12 παρακάτω.

Πίνακας 12: Επιπλέον αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη Μελέτη MMY3003

Αριθμός ανταποκρινόμενων ασθενών που αξιολογήθηκαν	DRd (n=281)	Rd (n=276)
Συνολική ανταπόκριση (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	261 (92,9)	211 (76,4)
Τιμή-P <sup>a</sup>	<0,0001	
Απόλυτη πλήρης ανταπόκριση (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Πλήρης ανταπόκριση (CR) (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Μερική ανταπόκριση (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Διάμεσος Χρόνος έως την Ανταπόκριση [μήνες (εύρος)]	1,0 (1,0, 1,1)	1,3 (1,1, 1,9)
Διάμεση Διάρκεια της Ανταπόκρισης [μήνες (95% CI)]	NE (NE, NE)	17,4 (17,4, NE)
MRD αρνητικό ποσοστό (95% CI) <sup>b</sup>	21,0 (16,4, 26,2)	2,8 (1,2, 5,5)
Λόγος σχετικών πιθανοτήτων με 95% CI <sup>c</sup>	9,31 (4,31, 20,09)	
Τιμή-P <sup>d</sup>	<0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomide-dexamethasone; Rd=lenalidomide-dexamethasone; MRD=ελάχιστη υπολειμματική νόσος; CI=διάστημα εμπιστοσύνης; NE=μη εκτιμήσιμη.

<sup>a</sup> Τιμή-p από το Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.

<sup>b</sup> Βάσει πληθυσμού πρόθεσης θεραπείας και όριο  $10^{-5}$

<sup>c</sup> Χρησιμοποιείται μία Mantel-Haenszel εκτίμηση του κοινού λόγου σχετικών πιθανοτήτων (common odds ratio). Ένας λόγος σχετικών πιθανοτήτων > 1 υποδεικνύει πλεονέκτημα για το DRd.

<sup>d</sup> τιμή-p από το Fisher's exact test.

Η διάμεση OS δεν επιτεύχθηκε για καμία από τις ομάδες θεραπείας. Με μία συνολική διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 13,5 μήνες, ο λόγος κινδύνου για την OS ήταν 0,64 (95% CI: 0,40, 1,01;  $p=0,0534$ ).

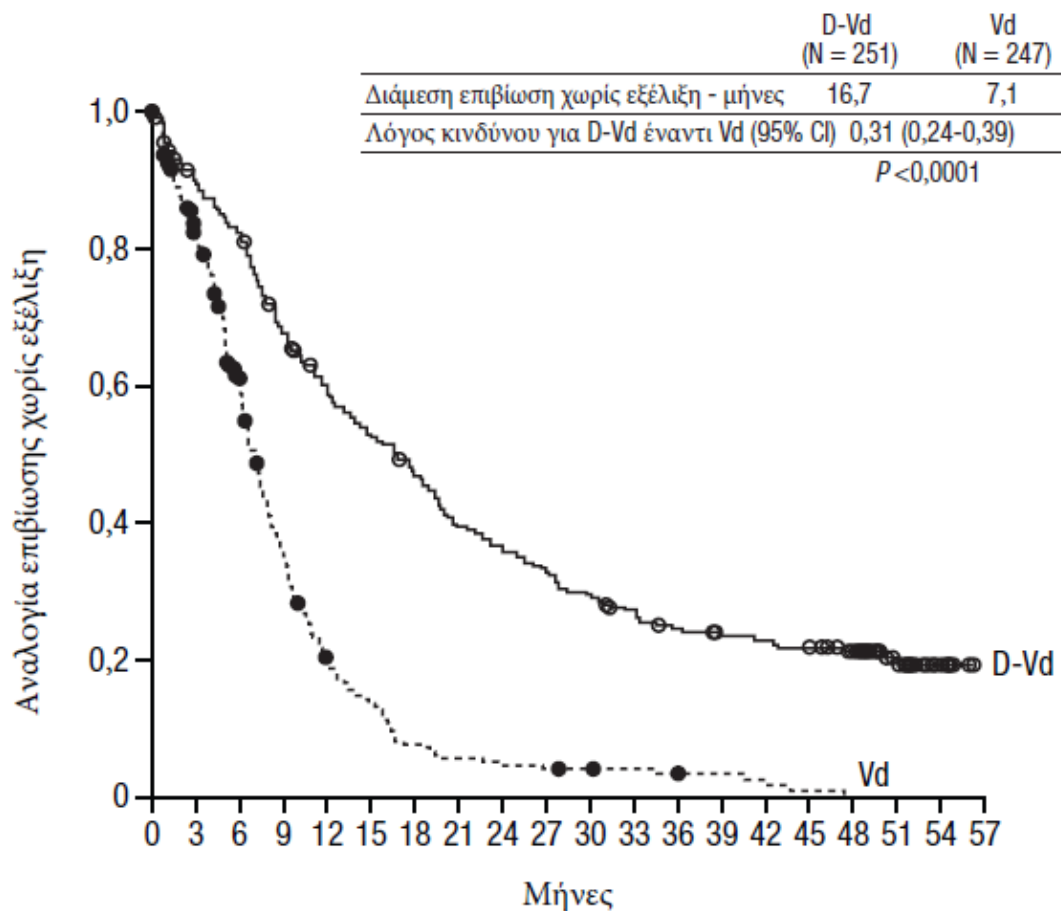
**Θεραπεία συνδυασμού με βορτεζομίμη:**

Η μελέτη MMY3004, μία ανοιχτού σχεδιασμού, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα μελέτη Φάσης III, συνέκρινε τη θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab 16 mg/kg σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη (DVd) με τη θεραπεία με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη (Vd) σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία. Η βορτεζομίμη χορηγήθηκε με υποδόρια ένεση ή ενδοφλέβια έγχυση σε δόση  $1,3 \text{ mg/m}^2$  επιφάνειας σώματος δύο φορές την εβδομάδα για δύο εβδομάδες (Ημέρες 1, 4, 8 και 11) επαναλαμβανόμενων κύκλων θεραπείας 21 ημερών (3 εβδομάδων), για συνολικά 8 κύκλους. Η δεξαμεθαζόνη χορηγήθηκε από στόματος σε δόση 20 mg τις Ημέρες 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 και 12 καθενός από τους 8 κύκλους της βορτεζομίμης (80 mg/εβδομάδα για δύο από τις τρεις εβδομάδες του κύκλου της βορτεζομίμης) ή σε μειωμένη δόση 20 mg/εβδομάδα για ασθενείς > 75 ετών, BMI < 18,5, με ανεπαρκώς ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη ή προηγούμενη δυσανεξία σε θεραπεία με στεροειδή. Τις ημέρες έγχυσης του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab, 20 mg από τη δόση της δεξαμεθαζόνης χορηγούνταν ως φαρμακευτικό προϊόν πριν την έγχυση. Η θεραπεία με ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab συνεχίστηκε έως πρόοδο νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 498 ασθενείς: 251 στο σκέλος DVd και 247 στο σκέλος Vd. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ του σκέλους του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab και του σκέλους ελέγχου. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 64 έτη (εύρος 30 έως 88 έτη) και το 12% ήταν  $\geq 75$  ετών. Εξήντα εννέα τοις εκατό (69%) των ασθενών είχε λάβει προηγουμένως έναν PI (66% είχαν λάβει βορτεζομίμη) και 76% είχαν λάβει ένα IMiD (42% είχαν λάβει λεναλιδομίδη). Κατά την έναρξη, το 32% των ασθενών ήταν ανθεκτικοί στην τελευταία γραμμή θεραπείας. Τριάντα τρία τοις εκατό (33%) των ασθενών ήταν ανθεκτικοί σε ένα IMiD μόνο, και 28% ήταν ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη. Ασθενείς ανθεκτικοί στη βορτεζομίμη αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Με διάμεση παρακολούθηση 7,4 μηνών, η πρωταρχική ανάλυση της PFS στη μελέτη MMY3004 κατέδειξε βελτίωση στο σκέλος DVd, συγκριτικά με το σκέλος Vd. Η διάμεση PFS δεν είχε επιτευχθεί στο σκέλος DVd και ήταν 7,2 μήνες στο σκέλος Vd (HR [95% CI]: 0,39 [0,28, 0,53], τιμή  $p < 0,0001$ ). Τα αποτελέσματα μίας επικαιροποιημένης ανάλυσης της PFS μετά από μία διάμεση περίοδο παρακολούθησης 50 μηνών, συνέχισαν να δείχνουν βελτίωση της PFS για τους ασθενείς στο σκέλος DVd σε σύγκριση με το σκέλος Vd. Η διάμεση PFS ήταν 16,7 μήνες στο σκέλος DVd και 7,1 μήνες στο σκέλος Vd (HR [95% CI]: 0,31, [0,24, 0,39], τιμή  $p < 0,0001$ ), που αντιπροσωπεύει μία μείωση κατά 69% του κινδύνου εμφάνισης εξέλιξης της νόσου ή θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DVd έναντι Vd (βλέπε Εικόνα 5).

Εικόνα 5: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS στη Μελέτη MMY3004



Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

Vd	247	182	129	74	39	27	15	11	9	8	7	6	5	4	2	1	0	0	0	0
D-Vd	251	215	198	161	138	123	109	92	85	77	68	61	54	50	48	46	38	20	7	0

Επιπλέον αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη Μελέτη MMY3004 παρουσιάζονται στον Πίνακα 13 παρακάτω.

**Πίνακας 13: Επιπλέον αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη Μελέτη MMY3004**

Αριθμός ανταποκρινόμενων ασθενών που αξιολογήθηκαν	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Συνολική ανταπόκριση (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
Τιμή-P <sup>a</sup>	<0,0001	
Απόλυτη πλήρης ανταπόκριση (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Πλήρης ανταπόκριση (CR) (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Μερική ανταπόκριση (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Διάμεσος Χρόνος έως την Ανταπόκριση [μήνες (εύρος)]	0.9 (0,8, 1,4)	1.6 (1,5, 2,1)
Διάμεση Διάρκεια της Ανταπόκρισης [μήνες (95% CI)]	NE (11,5, NE)	7,9 (6,7, 11,3)
MRD αρνητικό ποσοστό (95% CI) <sup>b</sup>	8,8% (5,6%, 13,0%)	1,2% (0,3%, 3,5%)
Λόγος σχετικών πιθανοτήτων με 95% CI <sup>c</sup>	9,04 (2,53, 32,21)	
Τιμή-P <sup>d</sup>	0,0001	

DVd=daratumumab- bortezomib-dexamethasone; Vd=bortezomib-dexamethasone; MRD=ελάχιστη υπολειμματική νόσος; CI=διάστημα εμπιστοσύνης; NE=μη εκτιμήσιμη.

<sup>a</sup> Τιμή-p από το Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.

<sup>b</sup> Βάσει πληθυσμού πρόθεσης θεραπείας και όριο  $10^{-5}$

<sup>c</sup> Χρησιμοποιείται μία Mantel-Haenszel εκτίμηση του κοινού λόγου σχετικών πιθανοτήτων (common odds ratio). Ένας λόγος σχετικών πιθανοτήτων >1 υποδεικνύει πλεονέκτημα για το DVd.

<sup>d</sup> τιμή-p από το Fisher's exact test.

Η διάμεση OS δεν επιτεύχθηκε για καμία από τις ομάδες θεραπείας. Με μία συνολική διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 7,4 μήνες (95% CI: 0,0, 14,9), ο λόγος κινδύνου για την OS ήταν 0,77 (95% CI: 0,47, 1,26;  $p=0,2975$ ).

#### Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Το daratumumab, ως πρωτεΐνη μεγάλου μεγέθους, έχει χαμηλή πιθανότητα άμεσης αλληλεπίδρασης με διαύλους ιόντων. Η επίδραση του daratumumab στο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε μία ανοικτή μελέτη 83 ασθενών (Μελέτη GEN501) με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα μετά από εγχύσεις daratumumab (4 έως 24 mg/kg). Οι γραμμικές μεικτές αναλύσεις PK-PD δεν κατέδειξαν μεγάλη αύξηση στο μέσο διάστημα QTcF (δηλ., μεγαλύτερη από 20 ms) στη  $C_{max}$  του daratumumab.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το DARZALEX σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο πολλαπλούν μυέλωμα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η έκθεση στο daratumumab σε μία μελέτη μονοθεραπείας μετά τη συνιστώμενη χορήγηση των 1.800 mg του υποδορίου σκευάσματος DARZALEX (εβδομαδιαίως για 8 εβδομάδες, κάθε δύο εβδομάδες για 16 εβδομάδες, μηνιαίως εφεξής) σε σύγκριση με το ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab στη δόση των 16 mg/kg για το ίδιο δοσολογικό σχήμα, επέδειξε μη κατωτερότητα ως προς το συμπρωτεΐον καταληκτικό σημείο της μέγιστης  $C_{trough}$  (Ημέρα 1 Κύκλου 3 προ της δόσης), με μέση τιμή  $\pm$  SD  $593 \pm 306$   $\mu\text{g/ml}$  σε σύγκριση με  $522 \pm 226$   $\mu\text{g/ml}$  για το ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab, με γεωμετρική μέση αναλογία 107,93% (90% CI: 95,74-121,67).

Μετά τη συνιστώμενη δόση των 1.800 mg του DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση, οι μέγιστες συγκεντρώσεις ( $C_{max}$ ) αυξήθηκαν κατά 4,8 φορές και η συνολική έκθεση ( $AUC_{0-7}$  ημέρες) αυξήθηκε κατά 5,4 φορές από την πρώτη δόση έως την τελευταία εβδομαδιαία δόση (8<sup>η</sup> δόση). Υψηλότερες κατώτατες συγκεντρώσεις για το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση παρατηρούνται συνήθως στο τέλος των σχημάτων εβδομαδιαίας χορήγησης τόσο για τη μονοθεραπεία όσο και για τη θεραπεία συνδυασμού.

Οι προσομοιωμένες κατώτατες συγκεντρώσεις μετά από 6 εβδομαδιαίες δόσεις 1.800 mg DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση για τη θεραπεία συνδυασμού ήταν παρόμοιες με εκείνες της μονοθεραπείας με 1.800 mg DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση.

#### Απορρόφηση και κατανομή

Στη συνιστώμενη δόση των 1.800 mg, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση είναι 69%, με ρυθμό απορρόφησης  $0,012$   $\text{ώρα}^{-1}$  και επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων σε 70 έως 72 ώρες ( $T_{max}$ ).

Το μοντέλο προέβλεψε ότι ο μέσος όγκος κατανομής για το κεντρικό διαμέρισμα ήταν 5,25 L (36,9% CV) και για το περιφερικό διαμέρισμα 3,78 L, υποδηλώνοντας ότι το daratumumab εντοπίζεται κυρίως στο αγγειακό σύστημα με περιορισμένη κατανομή στον εξωαγγειακό ιστό.

#### Μεταβολισμός και αποβολή

Το daratumumab επιδεικνύει φαρμακοκινητική εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση και τον χρόνο με παράλληλα γραμμική και μη γραμμική (κορέσιμη) αποβολή που είναι χαρακτηριστική της

διαμεσολαβούμενης από τον στόχο κάθαρσης. Το μοντέλο πληθυσμιακής PK εκτίμησε ότι η μέση τιμή κάθαρσης του daratumumab είναι 4,96 ml/h (58,7% CV). Η γεωμετρική μέση τιμή, βάσει του μοντέλου, για την ημίσεια ζωή που σχετίζεται με γραμμική αποβολή είναι 20,4 ημέρες (22,4% CV). Για το σχήμα της μονοθεραπείας, η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται σε περίπου 5 μήνες με δοσολογία κάθε 4 εβδομάδες στη συνιστώμενη δόση και το συνιστώμενο σχήμα (1.800 mg, μία φορά την εβδομάδα για 8 εβδομάδες, κάθε 2 εβδομάδες για 16 εβδομάδες και εν συνεχεία κάθε 4 εβδομάδες).

Διεξήχθη μία ανάλυση πληθυσμιακής PK χρησιμοποιώντας δεδομένα από τη μονοθεραπεία και τη θεραπεία συνδυασμού με DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση και οι προβλεπόμενες εκθέσεις PK συνοψίζονται στον Πίνακα 14.

**Πίνακας 14: Εκθέσεις στο daratumumab μετά από χορήγηση μονοθεραπείας με υποδόριο σκεύασμα DARZALEX (1.800 mg) ή ενδοφλέβιο daratumumab (16 mg/kg)**

Παράμετροι PK	Κύκλοι	Υποδορίως χορηγούμενο daratumumab Διάμεση τιμή (5 <sup>ο</sup> , 95 <sup>ο</sup> εκατοστημόριο)	Ενδοφλεβίως χορηγούμενο daratumumab Διάμεση τιμή (5 <sup>ο</sup> , 95 <sup>ο</sup> εκατοστημόριο)
C <sub>trough</sub> (μg/ml)	Κύκλος 1, 1 <sup>η</sup> εβδομαδιαία δόση	123 (36, 220)	112 (43, 168)
	Κύκλος 2, τελευταία εβδομαδιαία δόση (Κύκλος 3 Ημέρα 1 C <sub>trough</sub> )	563 (177, 1.063)	472 (144, 809)
C <sub>max</sub> (μg/ml)	Κύκλος 1, 1 <sup>η</sup> εβδομαδιαία δόση	132 (54, 228)	256 (173, 327)
	Κύκλος 2, τελευταία εβδομαδιαία δόση	592 (234, 1.114)	688 (369, 1.061)
AUC <sub>0-7 ημέρες</sub> (μg/ml•ημέρα)	Κύκλος 1, 1 <sup>η</sup> εβδομαδιαία δόση	720 (293, 1.274)	1.187 (773, 1.619)
	Κύκλος 2, τελευταία εβδομαδιαία δόση	4017 (1.515, 7.564)	4.019 (1.740, 6.370)

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικία και φύλο*

Με βάσει τις αναλύσεις PK πληθυσμού σε ασθενείς (ηλικίας 33-92 ετών) που έλαβαν μονοθεραπεία ή διάφορες θεραπείες συνδυασμού, η ηλικία δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στη PK του daratumumab. Δεν απαιτείται εξατομίκευση για τους ασθενείς με βάση την ηλικία.

Το φύλο είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στην PK, με ελαφρώς υψηλότερη έκθεση στις γυναίκες έναντι των αντρών, αλλά η διαφορά στην έκθεση δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Δεν απαιτείται εξατομίκευση για τους ασθενείς με βάση το φύλο.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του υποδορίου σκευάσματος DARZALEX σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Διεξήχθησαν αναλύσεις PK πληθυσμού με βάση προϋπάρχοντα δεδομένα για τη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με υποδόριο σκεύασμα DARZALEX ή διάφορες θεραπείες συνδυασμού, συμπεριλαμβανομένων 220 ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CRCL]  $\geq 90$  ml/min), 273 ασθενών με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CRCL  $< 90$  και  $\geq 60$  ml/min), 215 ασθενών με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CRCL  $< 60$  και  $\geq 30$  ml/min) και 33 ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου (CRCL  $< 30$  ml/min). Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση στο daratumumab μεταξύ των ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία και εκείνων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του υποδορίου σκευάσματος DARZALEX σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Διεξήχθησαν αναλύσεις PK πληθυσμού σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με υποδόριο σκεύασμα DARZALEX ή διάφορες θεραπείες συνδυασμού, συμπεριλαμβανομένων 655 ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (ολική χολερυθρίνη [TB] και ασπартική αμινοτρανσφεράση [AST]  $\leq$  ανώτερου φυσιολογικού ορίου [ULN]), 82 ασθενών με ήπια ηπατική δυσλειτουργία [(ολική χολερυθρίνη  $\leq$  ULN και AST  $>$  ULN) ή (ULN  $<$  ολική χολερυθρίνη  $\leq 1,5 \times$  ULN)] και 5 ασθενών με μέτρια ( $1,5 \times$  ULN  $<$  ολική χολερυθρίνη  $\leq 3 \times$  ULN) ηπατική δυσλειτουργία. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση στο daratumumab μεταξύ των ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία και των ασθενών με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Υπήρχαν πολύ λίγοι ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και κανένας ασθενής με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ώστε να καταστεί δυνατόν να εξαχθούν ουσιώδη συμπεράσματα για αυτούς τους πληθυσμούς.

### *Φυλή*

Με βάση τις αναλύσεις PK πληθυσμού σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με υποδόριο σκεύασμα DARZALEX ή διάφορες θεραπείες συνδυασμού, η έκθεση στο daratumumab ήταν παρόμοια μεταξύ των φυλών.

### *Σωματικό βάρος*

Η χορήγηση του υποδορίου σκευάσματος DARZALEX στη σταθερή δόση των 1.800 mg ως μονοθεραπεία πέτυχε επαρκή έκθεση σε όλες τις υποομάδες του σωματικού βάρους. Η μέση  $C_{trough}$  την Ημέρα 1 του Κύκλου 3 στην υποομάδα με το χαμηλότερο σωματικό βάρος ( $\leq 65$  kg) ήταν 60% υψηλότερη και στην υποομάδα με το υψηλότερο σωματικό βάρος ( $> 85$  kg) ήταν 12% χαμηλότερη σε σύγκριση με την υποομάδα του ενδοφλεβίως χορηγούμενου daratumumab. Σε ορισμένους ασθενείς με σωματικό βάρος  $> 120$  kg παρατηρήθηκε χαμηλότερη έκθεση, η οποία ενδέχεται να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα. Ωστόσο, αυτή η παρατήρηση βασίζεται σε περιορισμένο αριθμό ασθενών.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα τοξικολογικά δεδομένα προέρχονται από μελέτες με daratumumab σε χιμπατζήδες και με έμμεσο αντι-CD38 αντίσωμα σε πιθήκους cynomolgus. Δεν έχει διεξαχθεί έλεγχος χρόνιας τοξικότητας.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα για την τεκμηρίωση της ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης του daratumumab.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση των δυνητικών επιδράσεων του daratumumab στην αναπαραγωγή ή την ανάπτυξη ή για τον προσδιορισμό των δυνητικών επιδράσεων στη γονιμότητα των ανδρών ή των γυναικών.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης, γονοτοξικότητας ή γονιμότητας για την ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στους αναπαραγωγικούς ιστούς και στην αναπαραγωγική λειτουργία, ούτε συστηματική έκθεση στην υαλουρονιδάση σε πιθήκους στους οποίους χορηγήθηκε δόση 22.000 U/kg/εβδομάδα υποδορίως (12 φορές υψηλότερη από τη δόση στον άνθρωπο) για 39 εβδομάδες. Καθώς η υαλουρονιδάση είναι μία ανασυνδυασμένη μορφή της ενδογενούς ανθρώπινης υαλουρονιδάσης, δεν αναμένεται καρκινογένεση, μεταλλαξιγένεση ή επίδραση στη γονιμότητα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20)

L-ιστιδίνη

L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική

L-μεθειονίνη  
Πολυσορβικό 20  
Σορβιτόλη (E420)  
Υδωρ για ενέσιμα

## 6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με άλλα υλικά εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

## 6.3 Διάρκεια ζωής

### Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

1 χρόνος

Κατά τη διάρκεια ζωής του, το προϊόν σε φιαλίδια που δεν έχουν διατηρηθεί μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου ( $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ) για μία εφάπαξ περίοδο έως 24 ώρες. Μετά την απομάκρυνση από το ψυγείο, το προϊόν δεν πρέπει να επιστρέφεται στο ψυγείο (βλέπε παράγραφο 6.6).

### Προετοιμασμένη σύριγγα

Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση στη σύριγγα έχει καταδειχθεί για 4 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος έως  $30^{\circ}\text{C}$  ( $86^{\circ}\text{F}$ ) και φως περιβάλλοντος. Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος ανοίγματος αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο ( $2^{\circ}\text{C}$ - $8^{\circ}\text{C}$ ).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης του ανοιγμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

15 ml διαλύματος σε φιαλίδιο από γυαλί Τύπου 1 με ελαστομερές πώμα, σφράγιση από αλουμίνιο και αποσπώμενο κάλυμμα σφράγισης που περιέχει 1.800 mg daratumumab. Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση προορίζεται για μία χρήση μόνο και είναι έτοιμο προς χρήση.

Το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση πρέπει να είναι ένα διαυγές έως ιριδιζόν και άχρωμο έως κίτρινο διάλυμα. Να μη χρησιμοποιείται αν υπάρχουν αδιαφανή σωματίδια, αποχρωματισμός ή άλλα ξένα σωματίδια.

Το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση είναι συμβατό με σύριγγες από πολυπροπυλένιο ή πολυαιθυλένιο, σετ υποδόριας έγχυσης από πολυπροπυλένιο, πολυαιθυλένιο ή πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) και βελόνες μεταφοράς και ένεσης από ανοξείδωτο χάλυβα.

Απομακρύνετε το φιαλίδιο του DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση από το ψυγείο ( $2^{\circ}\text{C}$ - $8^{\circ}\text{C}$ ) και αφήστε το να έρθει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος ( $15^{\circ}\text{C}$ - $30^{\circ}\text{C}$ ). Το μη διατηρημένο φιαλίδιο μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασία και φως περιβάλλοντος για μέγιστο διάστημα 24 ωρών στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Να φυλάσσεται μακριά από την απευθείας έκθεση στο φως του ήλιου. Μην ανακινείτε.



Προετοιμάστε τη δοσολογική σύριγγα σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες. Μετά τη μεταφορά από το φιαλίδιο στη σύριγγα, φυλάσσετε το DARZALEX ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση για έως 4 ώρες σε θερμοκρασία και φως περιβάλλοντος (βλέπε παράγραφο 6.3).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1101/004

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Μαΐου 2016  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Απριλίου 2017

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

03 Δεκεμβρίου 2020

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ**

Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδίκευση και εμπειρία.

## **ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ / ΤΙΜΗ**

<b>Περιεκτικότητα</b>	<b>Μέγεθος συσκευασίας</b>	<b>Νοσοκομειακή τιμή</b>	<b>Λιανική τιμή</b>
INJ.SOL 1800MG/VIAL (120 MG/ML)	BTx1 VIAL x 15ML	4.492,57€	5.402,40€