

**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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DARZALEX 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο των 5 ml περιέχει 100 mg daratumumab (20 mg daratumumab ανά ml).  
Κάθε φιαλίδιο των 20 ml περιέχει 400 mg daratumumab (20 mg daratumumab ανά ml).

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

### Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο DARZALEX των 5 ml και των 20 ml περιέχει 0,4 mmol και 1,6 mmol (9,3 mg και 37,3 mg) νατρίου, αντίστοιχα.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.  
Το διάλυμα είναι άχρωμο προς 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 πολλαπλόν 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 πολλαπλόν 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 πολλαπλόν μυέλωμα, οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία.
- ως μονοθεραπεία για την θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλόν 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 DARZALEX θα πρέπει να χορηγείται από έναν επαγγελματία υγείας, σε περιβάλλον στο οποίο είναι διαθέσιμος εξοπλισμός ανάνηψης.

Πριν και μετά από την έγχυση πρέπει να χορηγούνται φαρμακευτικές αγωγές για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση (IRR) του daratumumab. Βλέπε παρακάτω «Συνιστώμενες συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές», «Αντιμετώπιση σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων» 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 του DARZALEX είναι 16 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση 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**

Εβδομάδες	Σχήμα
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, βλέπε παράγραφο 5.1 και τις αντίστοιχες Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.

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

Η συνιστώμενη δόση του DARZALEX είναι 16 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σύμφωνα με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα στον Πίνακα 2.

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

Εβδομάδες	Σχήμα
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 βορτεζομίπη 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 DARZALEX, ανατρέξτε στην παράγραφο 5.1.

*Δοσολογικό σχήμα σε συνδυασμό με βορτεζομίπη, 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 του DARZALEX είναι 16 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σύμφωνα με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα στον Πίνακα 3.

**Πίνακας 3: Δοσολογικό σχήμα για το DARZALEX σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, 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 ανατρέξτε στην παράγραφο 5.1 και στις αντίστοιχες Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.

*Δοσολογικό σχήμα σε συνδυασμό με βορτεζομίμη (κύκλος θεραπείας 3 εβδομάδων):*

Η συνιστώμενη δόση είναι DARZALEX 16 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση, σύμφωνα με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα στον Πίνακα 4.

**Πίνακας 4: Δοσολογικό σχήμα για το DARZALEX σε συνδυασμό με βορτεζομίμη (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, βλέπε παράγραφο 5.1 και τις αντίστοιχες Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.

*Ρυθμοί έγχυσης*

Μετά την αραίωση η έγχυση του DARZALEX θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως με τον αρχικό ρυθμό έγχυσης που παρουσιάζεται στον Πίνακα 5 παρακάτω. Το ενδεχόμενο σταδιακής κλιμάκωσης του ρυθμού έγχυσης θα πρέπει να εξετάζεται μόνο απουσία αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση.

Για τη διευκόλυνση της χορήγησης, η πρώτη συνταγογραφημένη δόση των 16 mg/kg την Εβδομάδα 1 μπορεί να διαιρεθεί σε δύο συνεχόμενες ημέρες, δηλ. 8 mg/kg την Ημέρα 1 και την Ημέρα 2 αντίστοιχα, βλέπε Πίνακα 5 παρακάτω.

**Πίνακας 5: Ρυθμός έγχυσης για τη χορήγηση του DARZALEX (16 mg/kg)**

	Όγκος αραίωσης	Αρχικός ρυθμός (πρώτη ώρα)	Αύξηση του ρυθμού <sup>α</sup>	Μέγιστος ρυθμός
<b>Έγχυση Εβδομάδας 1</b>				
<i>Επιλογή 1 (Έγχυση εφάπαξ δόσης)</i>				
Εβδομάδα 1 Ημέρα 1 (16 mg/kg)	1.000 ml	50 ml/ώρα	50 ml/ώρα κάθε ώρα	200 ml/ώρα
<i>Επιλογή 2 (Έγχυση διαιρεμένης δόσης)</i>				
Εβδομάδα 1 Ημέρα 1 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/ώρα	50 ml/ώρα κάθε ώρα	200 ml/ώρα
Εβδομάδα 1 Ημέρα 2 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/ώρα	50 ml/ώρα κάθε ώρα	200 ml/ώρα
<b>Έγχυση Εβδομάδας 2 (16 mg/kg)<sup>β</sup></b>	500 ml	50 ml/ώρα	50 ml/ώρα κάθε ώρα	200 ml/ώρα

<b>Επόμενες εγχύσεις (Εβδομάδα 3 και εφεξής, 16 mg/kg) <sup>γ</sup></b>	500 ml	100 ml/ώρα	50 ml/ώρα κάθε ώρα	200 ml/ώρα
---	--------	------------	--------------------	------------

- <sup>α</sup> Το ενδεχόμενο σταδιακής κλιμάκωσης του ρυθμού έγχυσης θα πρέπει να εξετάζεται μόνο απουσία αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση.
- <sup>β</sup> Όγκος αραιώσης 500 ml για τη δόση των 16 mg/kg θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο στην περίπτωση που δεν υπήρξε καμία IRR την προηγούμενη εβδομάδα. Διαφορετικά, χρησιμοποιήστε όγκο αραιώσης 1.000 ml.
- <sup>γ</sup> Τροποποιημένος αρχικός ρυθμός έγχυσης (100 ml/ώρα) για τις επόμενες εγχύσεις (πχ από την Εβδομάδα 3 και εφεξής) θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο στην περίπτωση που δεν υπήρξε καμία IRR κατά τη διάρκεια της προηγούμενης έγχυσης. Διαφορετικά, συνεχίστε να χρησιμοποιείτε τις οδηγίες που αναφέρονται στον πίνακα για το ρυθμό έγχυσης την Εβδομάδα 2.

#### *Αντιμετώπιση σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων*

Πριν από τη θεραπεία με DARZALEX θα πρέπει να χορηγούνται φαρμακευτικές αγωγές πριν από την έγχυση για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση (IRR).

Εάν εμφανιστεί IRR οποιουδήποτε βαθμού/οποιασδήποτε βαρύτητας, διακόψτε αμέσως την έγχυση του DARZALEX και αντιμετωπίστε τα συμπτώματα.

Για την αντιμετώπιση των IRR μπορεί να απαιτείται περαιτέρω μείωση του ρυθμού έγχυσης ή διακοπή της θεραπείας με DARZALEX όπως περιγράφεται παρακάτω (βλέπε παράγραφο 4.4).

- Βαθμού 1-2 (ήπια έως μέτρια): Μόλις αποκατασταθούν τα συμπτώματα της αντίδρασης, η έγχυση θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου με ρυθμό έγχυσης όχι μεγαλύτερο από το ήμισυ του ρυθμού με τον οποίον εμφανίστηκε η IRR. Αν ο ασθενής δεν εμφανίσει άλλα συμπτώματα IRR, μπορεί να ξαναρχίσει η κλιμάκωση του ρυθμού έγχυσης με σταδιακές αυξήσεις και μεσοδιαστήματα κλινικά κατάλληλα, έως ένα μέγιστο ρυθμό 200 ml/ώρα (Πίνακας 5).
- Βαθμού 3 (σοβαρή): Μόλις αποκατασταθούν τα συμπτώματα της αντίδρασης μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της έγχυσης με ρυθμό έγχυσης όχι μεγαλύτερο από το ήμισυ του ρυθμού με τον οποίον εμφανίστηκε η αντίδραση. Αν ο ασθενής δεν εμφανίσει πρόσθετα συμπτώματα, μπορεί να ξαναρχίσει η κλιμάκωση του ρυθμού έγχυσης με τις κατάλληλες σταδιακές αυξήσεις, στα κατάλληλα μεσοδιαστήματα (Πίνακας 5). Η παραπάνω διαδικασία θα πρέπει να επαναληφθεί σε περίπτωση επανεμφάνισης συμπτωμάτων Βαθμού 3. Διακόψτε οριστικά το DARZALEX κατά την εμφάνιση για τρίτη φορά μίας σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου.
- Βαθμού 4 (απειλητική για τη ζωή): Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία με DARZALEX.

#### *Παράλειψη δόσης (εων)*

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 Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

#### Συνιστώμενες συγχωρηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές

##### *Φαρμακευτική αγωγή πριν από την έγχυση*

Θα πρέπει να χορηγούνται σε όλους τους ασθενείς φαρμακευτικές αγωγές πριν από την έγχυση για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης IRR 1-3 ώρες πριν από κάθε έγχυση του DARZALEX ως εξής:

- Κορτικοστεροειδές (μακράς ή ενδιάμεσης δράσης)
  - Μονοθεραπεία: Μεθυλπρεδνιζολόνη 100 mg ή ισοδύναμο, χορηγούμενη ενδοφλεβίως. Μετά τη δεύτερη έγχυση, η δόση του κορτικοστεροειδούς μπορεί να μειωθεί (από στόματος ή ενδοφλέβια μεθυλπρεδνιζολόνη 60 mg).

- Θεραπεία συνδυασμού:  
Δεξαμεθαζόνη 20 mg (ή ισοδύναμο), χορηγούμενα πριν από κάθε έγχυση DARZALEX. Όταν η δεξαμεθαζόνη είναι το κορτικοστεροειδές του υποκείμενου δοσολογικού σχήματος, η δόση της θεραπείας με δεξαμεθαζόνη θα λειτουργεί ως προκαταρκτική αγωγή κατά τις ημέρες έγχυσης του DARZALEX (βλέπε παράγραφο 5.1). Η δεξαμεθαζόνη χορηγείται ενδοφλεβίως πριν από την πρώτη έγχυση του DARZALEX και από στόματος χορήγηση μπορεί να εξεταστεί πριν από τις επόμενες εγχύσεις. Δεν πρέπει να λαμβάνονται επιπλέον κορτικοστεροειδή, συγκεκριμένα για το υποκείμενο δοσολογικό σχήμα (π.χ., πρεδνιζόνη) τις ημέρες έγχυσης του DARZALEX όταν οι ασθενείς έχουν λάβει δεξαμεθαζόνη ως προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή.
- Αντιπυρετικά (από στόματος παρακεταμόλη 650 έως 1.000 mg)
- Αντιισταμινικό (από στόματος ή ενδοφλέβια διφαινυδραμίνη 25 έως 50 mg ή ισοδύναμο).

#### *Φαρμακευτική αγωγή μετά την έγχυση*

Φαρμακευτικές αγωγές μετά την έγχυση θα πρέπει να χορηγούνται για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καθυστερημένων αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση, 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 εγχύσεις (ξεκινώντας την ημέρα μετά την έγχυση).

#### *Θεραπεία συνδυασμού:*

Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλής δόσης από στόματος μεθυλπρεδνιζολόνης ( $\leq 20$  mg) ή ισοδύναμο την ημέρα μετά την έγχυση του DARZALEX. Ωστόσο, εάν την ημέρα μετά την έγχυση του DARZALEX χορηγείται ένα κορτικοστεροειδές, συγκεκριμένο για το υποκείμενο δοσολογικό σχήμα (π.χ. δεξαμεθαζόνη, πρεδνιζόνη), επιπλέον φαρμακευτικές αγωγές μετά την έγχυση ενδέχεται να μην απαιτούνται (βλέπε παράγραφο 5.1).

Επιπλέον, για τους ασθενείς με ιστορικό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης φαρμακευτικών αγωγών μετά την έγχυση συμπεριλαμβανομένων των βραχείας και μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικών και των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών. Μετά τις πρώτες τέσσερις εγχύσεις, αν ο ασθενής δεν εμφανίσει μείζονες IRR, αυτές οι μετά την έγχυση εισπνεόμενες φαρμακευτικές αγωγές 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. Με βάση αναλύσεις PK πληθυσμού, δεν απαιτείται προσαρμογή 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).

#### Τρόπος χορήγησης

Το DARZALEX προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μετά από αραιώση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

### **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**

#### Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Το DARZALEX μπορεί να προκαλέσει σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRR), συμπεριλαμβανομένων και αναφυλακτικών αντιδράσεων (βλέπε παράγραφο 4.8).

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται καθ' όλη τη διάρκεια της έγχυσης για IRR. Στους ασθενείς που παρουσιάζουν IRR οποιουδήποτε Βαθμού, συνεχίστε την παρακολούθηση μετά την έγχυση έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα.

Στις κλινικές μελέτες IRR έχουν αναφερθεί περίπου στο ήμισυ του συνόλου των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με DARZALEX.

Η πλειοψηφία των IRR παρουσιάστηκαν κατά την πρώτη έγχυση και ήταν Βαθμού 1-2 (βλέπε παράγραφο 4.8). Τέσσερα τοις εκατό του συνόλου των ασθενών εμφάνισαν IRR σε περισσότερες από μία εγχύσεις. Παρουσιάστηκαν σοβαρές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων βρογχόσπασμου, υποξίας, δύσπνοιας, υπέρτασης, οιδήματος λάρυγγα και πνευμονικού οιδήματος. Τα συμπτώματα περιελάμβαναν κυρίως ρινική συμφόρηση, βήχα, ερεθισμό του λαιμού, ρίγη, έμετο και ναυτία. Λιγότερο συχνά συμπτώματα ήταν συριγμός, αλλεργική ρινίτιδα, πυρεξία, θωρακική δυσφορία, κνησμός και υπόταση (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με αντιισταμινικά, αντιπυρετικά και κορτικοστεροειδή για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης IRR πριν από τη θεραπεία με DARZALEX. Η έγχυση του DARZALEX θα πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανιστεί IRR οποιασδήποτε βαρύτητας και πρέπει να ξεκινά ιατρική αντιμετώπιση/υποστηρικτική θεραπεία για IRR, όπως απαιτείται. Για ασθενείς με IRR Βαθμού 1, 2, ή 3, κατά την επανέναρξη της έγχυσης θα πρέπει να μειωθεί ο ρυθμός έγχυσης. Εάν παρουσιαστεί αναφυλακτική αντίδραση ή απειλητική για τη ζωή (Βαθμού 4) αντίδραση στην έγχυση, θα πρέπει να ξεκινά αμέσως κατάλληλη επείγουσα ανάνηψη. Η θεραπεία με το DARZALEX θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα και οριστικά (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.3).

Για τη μείωση του κινδύνου όψιμου τύπου IRR, από στόματος κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χορηγούνται σε όλους τους ασθενείς μετά τις εγχύσεις του DARZALEX. Επιπλέον, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης φαρμακευτικών αγωγών μετά την έγχυση (π.χ., εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, βραχείας και μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικά) για ασθενείς με ιστορικό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας για την αντιμετώπιση αναπνευστικών επιπλοκών, εφόσον εμφανιστούν (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).

Παρακολουθείτε περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας τη γενική αίματος, σύμφωνα με τις συνταγογραφικές πληροφορίες που παρέχονται από τον παρασκευαστή των υποκείμενων θεραπειών. Παρακολουθείτε τους ασθενείς με ουδετεροπενία για σημεία λοίμωξης. Καθυστέρηση της χορήγησης του DARZALEX μπορεί να απαιτηθεί προκειμένου να επιτραπεί η ανάκαμψη των κυτταροπενιών.

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 έγχυση του daratumumab. Πρέπει να σημειωθεί ότι η σύνδεση του daratumumab στα RBC μπορεί να συγκαλύψει την ανίχνευση αντισωμάτων σε ελάσσονα αντιγόνα 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 επείγοντως 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 αμφοτέρως 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.

#### Έκδοχα

Κάθε φιαλίδιο DARZALEX των 5 ml και των 20 ml περιέχει 0,4 mmol και 1,6 mmol (9,3 mg και 37,3 mg) νατρίου, αντίστοιχα. Αυτό ισοδυναμεί, αντίστοιχα, με το 0,46% και το 1,86% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω της διατροφής για έναν ενήλικα.

#### Ιχνηλασιμότητα

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



#### 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 του daratumumab σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη, πομαλιδομίδη, θαλιδομίδη, βορτεζομίμπη 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 στη νεογνική και βρεφική κυκλοφορία σε σημαντικές ποσότητες καθώς αποικοδομείται στο γαστρεντερικό σωλήνα και δεν απορροφάται.

Η επίδραση του daratumumab στα νεογνήνητα/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 Επίδρασεις 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 συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 20\%$ ) ήταν αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση, κόπωση, ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, πυρεξία, δύσπνοια, βήχας, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία, περιφερικό οίδημα, εξασθένιση, περιφερική αισθητική νευροπάθεια και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σηψαιμία, πνευμονία, βρογχίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, πνευμονικό οίδημα, γρίπη, πυρεξία, αφυδάτωση, διάρροια και κολπική μαρμαρυγή.

#### Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο πίνακας 6 συνοψίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που εμφανίστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν DARZALEX. Τα δεδομένα αντικατοπτρίζουν την έκθεση στο DARZALEX (16 mg/kg) σε 2.066 ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, στους οποίους συμπεριλαμβάνονταν 1.910 ασθενείς που έλαβαν DARZALEX σε συνδυασμό με υποκείμενα δοσολογικά σχήματα και 156 ασθενείς που έλαβαν DARZALEX ως μονοθεραπεία. Επίσης συμπεριλαμβάνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία.

Στη Μελέτη MMY3006, ο αριθμός των συλλεγόμενων CD34+ κυττάρων ήταν αριθμητικά χαμηλότερος στο σκέλος D-VTd σε σύγκριση με το σκέλος VTd (Διάμεση τιμή: D-VTd:  $6,3 \times 10^6/\text{kg}$ , VTd  $8,9 \times 10^6/\text{kg}$ ) και μεταξύ εκείνων που ολοκλήρωσαν την κινητοποίηση, περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα D-VTd έλαβαν πλεριζαφόρη σε σύγκριση με τους ασθενείς στο σκέλος VTd (D-VTd: 21,7%, VTd: 7,9%). Το ποσοστό εγκατάστασης του μοσχεύματος και ανάπλασης του αιμοποιητικού ιστού ήταν παρόμοια μεταξύ των συμμετεχόντων που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση στα σκέλη D-VTd και VTd (D-VTd: 99,8%, VTd: 99,6%, όπως μετρήθηκε από την αποκατάσταση των τιμών των ουδετερόφιλων  $> 0,5 \times 10^9/\text{L}$ , των λευκών αιμοσφαιρίων  $> 1,0 \times 10^9/\text{L}$  και των αιμοπεταλίων  $> 50 \times 10^9/\text{L}$  χωρίς μετάγγιση).

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 6: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία με DARZALEX 16 mg/kg**

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα	Επίπτωση (%)	
			Όλοι οι βαθμοί	Βαθμού 3-4
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πνευμονία <sup>a</sup>	Πολύ Συχνές	16	10
	Βρογχίτιδα <sup>a</sup>		17	2

	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος <sup>a</sup>		41	3
	Ουρολοίμωξη	Συχνές	8	1
	Γρίπη		5	1*
	Σηψαιμία <sup>a</sup>		4	4
	Επανενεργοποίηση του Ιού της Ηπατίτιδας Β <sup>b</sup>	Όχι Συχνές	-	-
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	Ουδετεροπενία <sup>a</sup>	Πολύ Συχνές	44	39
	Θρομβοπενία <sup>a</sup>		31	19
	Αναιμία <sup>a</sup>		27	12
	Λεμφοπενία <sup>a</sup>		14	11
	Λευκοπενία <sup>a</sup>		12	6
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	Αναφυλακτική αντίδραση <sup>b</sup>	Σπάνιες	-	-
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνές	12	1
	Υπεργλυκαιμία	Συχνές	7	3
	Υπασβεστιαμία		6	1
	Αφυδάτωση		3	1*
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια	Πολύ Συχνές	32	3
	Παραισθησία		11	<1
	Κεφαλαλγία		12	<1*
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	Κολπική μαρμαρυγή	Συχνές	4	1
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	Υπέρταση <sup>a</sup>	Πολύ Συχνές	10	5
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	Βήχας <sup>a</sup>	Πολύ Συχνές	25	<1*
	Δύσπνοια <sup>a</sup>		21	3
	Πνευμονικό οίδημα <sup>a</sup>	Συχνές	1	<1
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	Διάρροια	Πολύ Συχνές	32	4
	Δυσκοιλιότητα		33	1
	Ναυτία		26	2*
	Έμετος		16	1*
	Παγκρεατίτιδα <sup>a</sup>	Συχνές	1	1
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	Οσφυαλγία	Πολύ Συχνές	18	2
	Μυϊκοί σπασμοί		14	<1*
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	Κόπωση	Πολύ συχνές	26	4
	Περιφερικό οίδημα <sup>a</sup>		26	1
	Πυρεξία		23	2
	Εξασθένηση		21	2
	Ρίγη	Συχνές	9	<1*
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>	Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση <sup>c</sup>	Πολύ Συχνές	40	4

\* Καμία Βαθμού 4

<sup>a</sup> Καταδεικνύει ομαδοποίηση όρων

<sup>b</sup> Ανεπιθύμητη ενέργεια 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, βλέπε παρακάτω

### Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Σε κλινικές δοκιμές (μονοθεραπεία και θεραπείες συνδυασμού, N = 2.066) η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων οποιουδήποτε βαθμού ήταν 37% στην πρώτη (16 mg/kg, Εβδομάδα 1) έγχυση του DARZALEX, 2% στην έγχυση της Εβδομάδας 2 και αθροιστικά 6% στις επόμενες εγχύσεις. Λιγότερο από 1% των ασθενών είχαν σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση Βαθμού 3/4 στην έγχυση της Εβδομάδας 2 ή στις επόμενες εγχύσεις.

Ο διάμεσος χρόνος ως την έναρξη μίας αντίδρασης ήταν 1,5 ώρες (εύρος: 0 έως 72,8 ώρες). Η επίπτωση τροποποιήσεων της έγχυσης λόγω αντιδράσεων ήταν 36%. Η διάμεση διάρκεια των εγχύσεων των 16 mg/kg για την 1<sup>η</sup> Εβδομάδα, τη 2<sup>η</sup> Εβδομάδα και τις επόμενες εγχύσεις ήταν περίπου 7, 4 και 3 ώρες αντίστοιχα.

Σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις περιελάμβαναν βρογχόσπασμο, δύσπνοια, οίδημα λάρυγγα, πνευμονικό οίδημα, υποξία και υπέρταση. Στις άλλες σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες αντιδράσεις περιλαμβάνονταν ρινική συμφόρηση, βήχας, ρίγη, ερεθισμός του λαιμού, έμετος και ναυτία (βλέπε παράγραφο 4.4).

Όταν διεκόπη η χορήγηση των δόσεων του DARZALEX στο πλαίσιο της ASCT (Μελέτη MMY3006) για διάμεσο διάστημα 3,75 μηνών (εύρος: 2,4, 6,9), κατά την επανέναρξη του DARZALEX η επίπτωση των IRR ήταν 11% στην πρώτη έγχυση μετά την ASCT. Ο ρυθμός έγχυσης/όγκος διάλυσης που χρησιμοποιήθηκε κατά την επανέναρξη ήταν εκείνος που χρησιμοποιήθηκε στην τελευταία έγχυση του DARZALEX πριν από την διακοπή λόγω ASCT. Οι IRR που εμφανίστηκαν κατά την επανέναρξη του DARZALEX μετά την ASCT ήταν σε συμφωνία ως προς τα συμπτώματα και τη βαρύτητα (Βαθμός 3/4: <1%) με εκείνες που αναφέρθηκαν σε προηγούμενες μελέτες την Εβδομάδα 2 ή σε επόμενες εγχύσεις.

Στη Μελέτη MMY1001, στους ασθενείς που έλαβαν συνδυαστική θεραπεία με daratumumab (n=97) χορηγήθηκε η πρώτη δόση των 16 mg/kg daratumumab την Εβδομάδα 1 διαιρεμένη σε δύο ημέρες δηλ. 8 mg/kg την Ημέρα 1 και την Ημέρα 2 αντίστοιχα. Η επίπτωση αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση οποιουδήποτε βαθμού ήταν 42%. Το 36% των ασθενών εμφάνισαν αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση την Ημέρα 1 της Εβδομάδας 1, το 4% την Ημέρα 2 της Εβδομάδας 1 και το 8% στις επόμενες εγχύσεις. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση μίας αντίδρασης ήταν 1,8 ώρες (εύρος: 0,1 έως 5,4 ώρες). Η επίπτωση των διακοπών της έγχυσης λόγω αντιδράσεων ήταν 30%. Η διάμεση διάρκεια των εγχύσεων ήταν 4,2 ώρες για την Ημέρα 1 της Εβδομάδας 1, 4,2 ώρες για την Ημέρα 2 της Εβδομάδας 1 και 3,4 ώρες για τις επόμενες εγχύσεις.

### Λοιμώξεις

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με DARZALEX, 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 στις 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 Darzalex σε θεραπεία συνδυασμού, 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-μελφράλη-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 2459 ασθενείς που έλαβαν DARZALEX στη συνιστώμενη δόση, το 38% ήταν από 65 έως 75 ετών, και 15% 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=1213), 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=710), 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. Σε μία κλινική μελέτη χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως δόσεις έως και 24 mg/kg.

### 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

### 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 προσκόλλησης, 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 κατασταλτικών 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 ενδοφλέβιο daratumumab σε κλινικές δοκιμές, λιγότερο από 1% των ασθενών ανέπτυξε εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία αντισώματα κατά του daratumumab.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### *Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα*

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

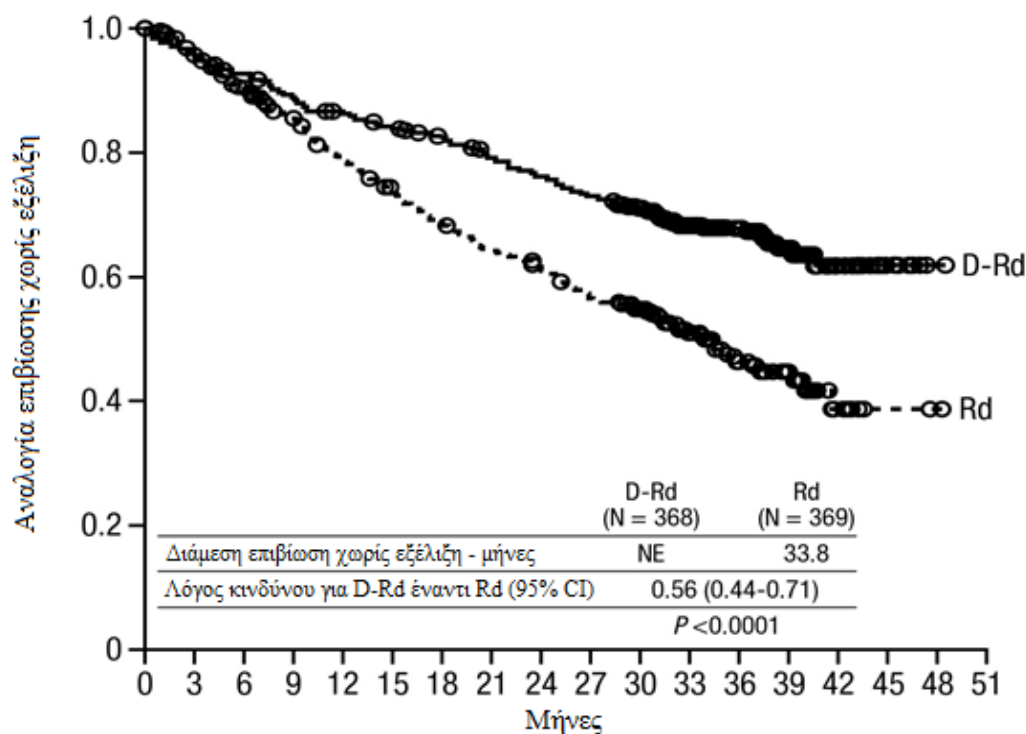
Στη μελέτη MMY3008, μία ανοικτή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, Φάσης III μελέτη, συγκρίθηκε η θεραπεία με DARZALEX 16 mg/kg σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης (DRd) με τη θεραπεία με λεναλιδομίδη και χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης (Rd) σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν 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 DARZALEX, η δεξαμεθαζόνη χορηγήθηκε ως προκαταρκτική αγωγή πριν από την έγχυση. 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 έτη (εύρος: 45-90) και το 44% των ασθενών ήταν

ηλικίας  $\geq 75$  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  $\geq 2$  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 7 παρακάτω.

**Πίνακας 7: 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<sup>-5</sup>

<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:

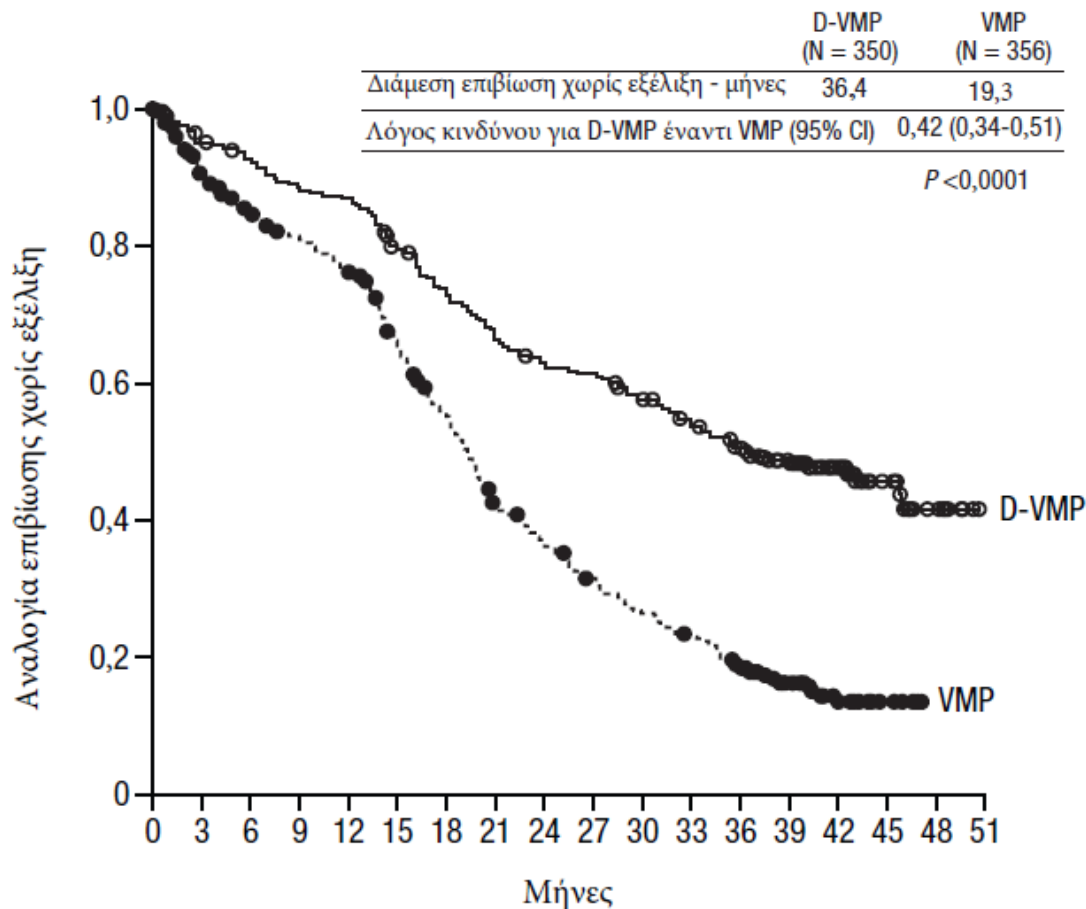
Στην μελέτη MMY3007, μία ανοικτή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, Φάσης III μελέτη, συγκρίθηκε η θεραπεία με DARZALEX 16 mg/kg σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (D-VMP) με τη θεραπεία με VMP σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα. Η βορτεζομίμη χορηγήθηκε με υποδόρια (SC) 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 DARZALEX 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 ≥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

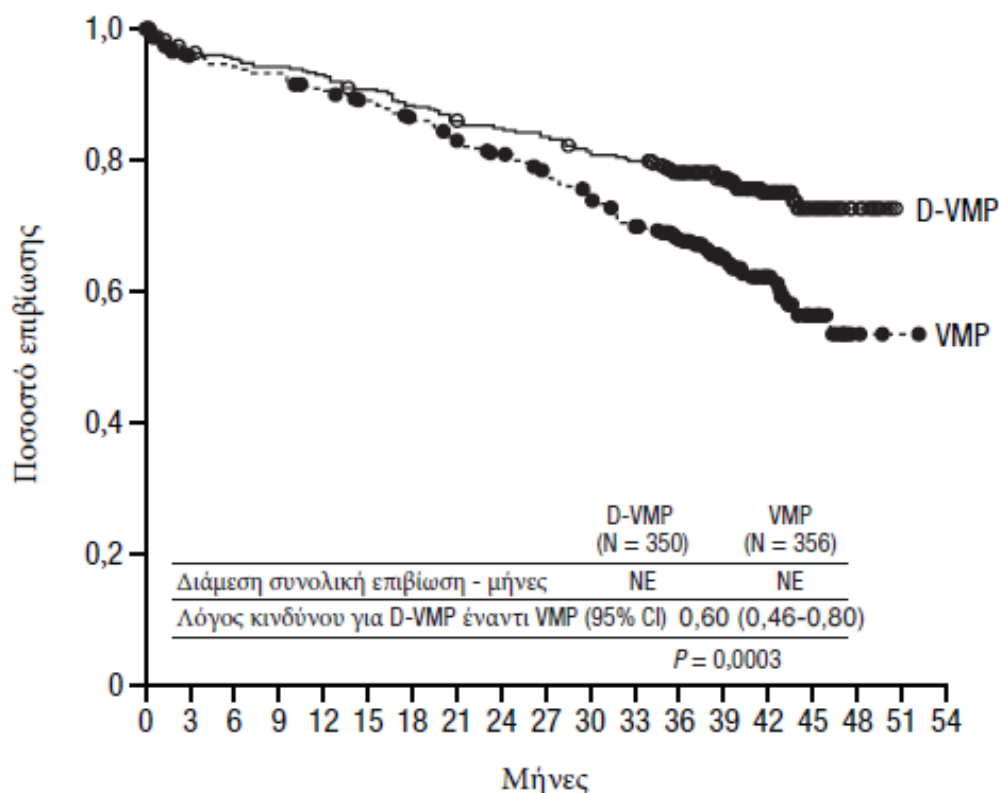


Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

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 8 παρακάτω.

Πίνακας 8: 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>c</sup>	<0,0001	

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

- a Βάσει πληθυσμού πρόθεσης θεραπείας
- b Τιμή p από το Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.
- c Βάσει ορίου  $10^{-5}$
- d 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.
- e 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 DARZALEX 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 (SC) ή με ενδοφλέβια (IV) 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 DARZALEX, η δόση της δεξαμεθαζόνης χορηγήθηκε ενδοφλεβίως ως φαρμακευτική αγωγή 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  $\leq 65$  ετών: το 43% ήταν στην ηλικιακή ομάδα  $\geq 60$ -65 ετών, το 41% ήταν στην ηλικιακή

ομάδα  $\geq 50-60$  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 9: 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  $10^{-5}$

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

<sup>ε</sup> Χρησιμοποιείται μία Mantel-Haenszel εκτίμηση του λόγου πιθανοτήτων για τους διαστρωματομένους 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 DARZALEX 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 DARZALEX 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  $\geq 75$  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 αμφότερες 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 10 παρακάτω.

**Πίνακας 10: Αξιολογούμενα από την IRC αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα για τη μελέτη MMY2002**

Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	DARZALEX 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)
Διάρκεια χρόνος έως την ανταπόκριση [μήνες (εύρος)]	1 (0,9, 5,6)

<sup>1</sup> Κρίριο 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 DARZALEX 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:

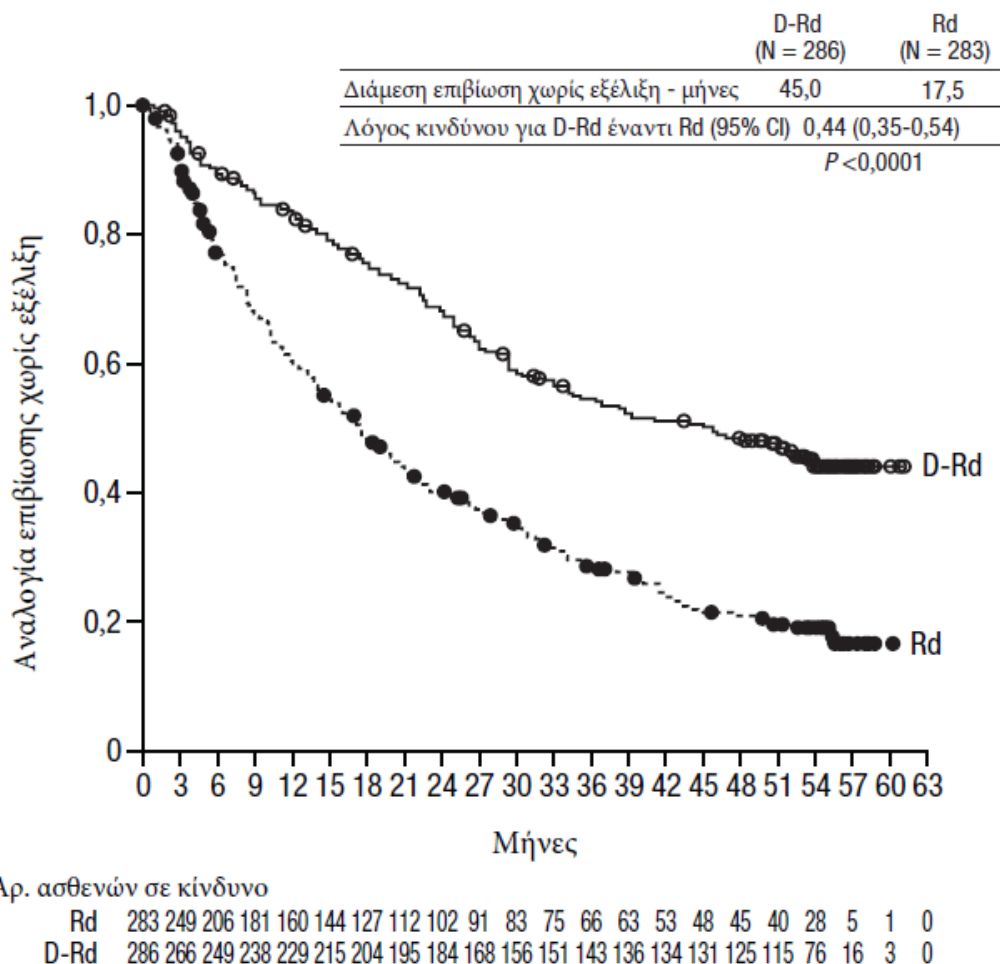
Η μελέτη MMY3003, μία ανοιχτού σχεδιασμού, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα μελέτη Φάσης III, συνέκρινε τη θεραπεία με DARZALEX 16 mg/kg σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης (DRd) με τη θεραπεία με λεναλιδομίδη και χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης (Rd) σε ασθενείς με υποτροπιάζον 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 DARZALEX, 20 mg από τη δόση της δεξαμεθαζόνης χορηγούνταν ως θεραπεία 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 DARZALEX 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**



Επιπλέον αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη Μελέτη MMY3003 παρουσιάζονται στον Πίνακα 11 παρακάτω.

**Πίνακας 11: 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).

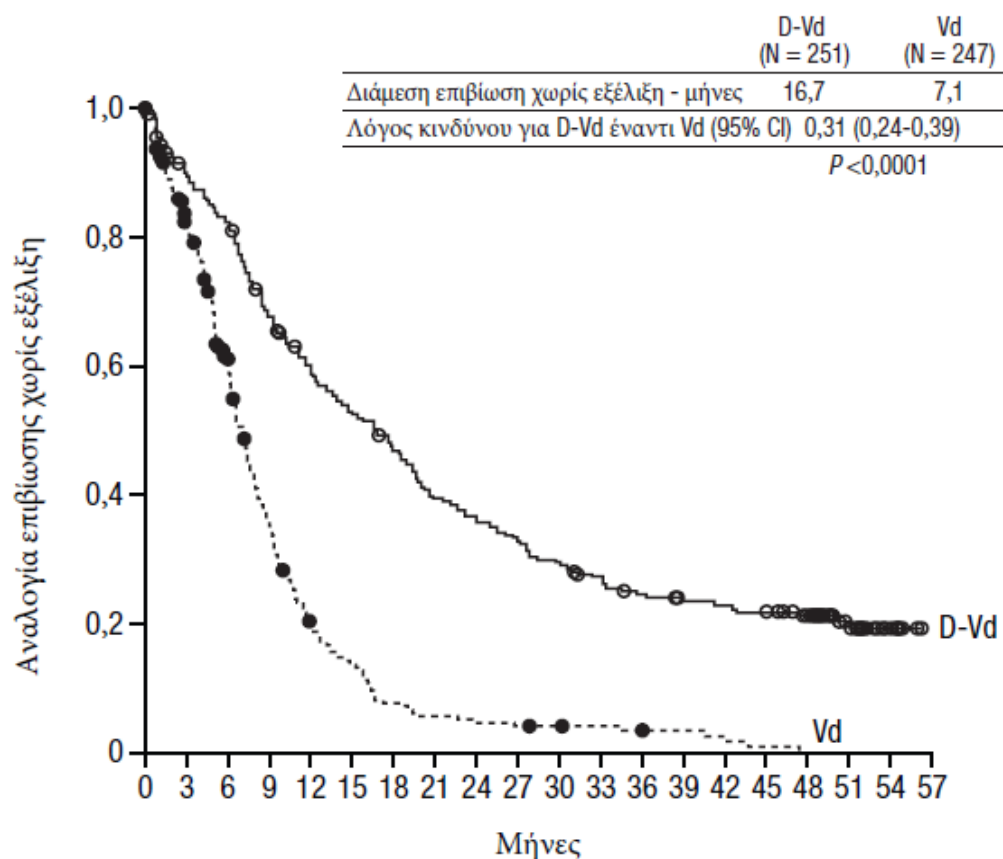
Θεραπεία συνδυασμού με βορτεζομίμη:

Η μελέτη MMY3004, μία ανοιχτού σχεδιασμού, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα μελέτη Φάσης III, συνέκρινε τη θεραπεία με DARZALEX 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 υποδοριώς ή ενδοφλεβίως σε δόση 1,3mg/m<sup>2</sup> 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 DARZALEX, 20 mg από τη δόση της δεξαμεθαζόνης χορηγούνταν ως θεραπεία πριν την έγχυση. Η θεραπεία με DARZALEX 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 DARZALEX και του σκέλους ελέγχου. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 64 έτη (εύρος 30 έως 88 έτη) και το 12% ήταν ≥75 ετών. Εξήντα εννέα τοις εκατό (69%) των ασθενών είχε λάβει προηγούμενος 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 στη τελευταία γραμμή θεραπείας. Τριάντα τρία τοις εκατό (33%) των ασθενών ήταν ανθεκτικοί σε έναν PI 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 12 παρακάτω.

**Πίνακας 12: 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> Λόγος σχετικών πιθανοτήτων με 95% CI <sup>c</sup> Τιμή-P <sup>d</sup>	8,8% (5,6%, 13,0%) 9,04 (2,53, 32,21) 0,0001	1,2% (0,3%, 3,5%)

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 φαρμακοκινητική (PK) του daratumumab μετά από ενδοφλέβια χορήγηση μονοθεραπείας daratumumab αξιολογήθηκε σε ασθενείς με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα σε επίπεδα δόσεων από 0,1 mg/kg έως 24 mg/kg.

Στις κοορτές του 1 έως 24 mg/kg, η μέγιστη συγκέντρωση στον ορό ( $C_{max}$ ) μετά από την πρώτη δόση αυξήθηκε περίπου ανάλογα προς τη δόση, ενώ ο όγκος κατανομής ήταν σε συμφωνία με την αρχική κατανομή στο πλάσμα. Μετά την τελευταία εβδομαδιαία έγχυση, η αύξηση της  $C_{max}$  ήταν μεγαλύτερη από ανάλογη προς τη δόση, γεγονός που είναι σε συμφωνία με τη διαμεσολαβούμενη από το στόχο διάθεση του φαρμάκου. Οι αυξήσεις της AUC ήταν μεγαλύτερες από ανάλογες προς τη δόση και η κάθαρση (CL) μειώθηκε με την αύξηση της δόσης. Αυτές οι παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι η CD38 μπορεί να παρουσιάζει κορεσμό σε υψηλότερες δόσεις, μετά από τις οποίες η επίδραση της κάθαρσης που επιτελείται μέσω σύνδεσης με το στόχο ελαχιστοποιείται και η κάθαρση του daratumumab προσεγγίζει τη γραμμική κάθαρση της ενδογενούς IgG1. Η κάθαρση επίσης μειώθηκε με τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων, γεγονός που μπορεί να σχετίζεται με μειώσεις της νεοπλασματικής επιβάρυνσης.

Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αυξάνεται με την αύξηση της δόσης καθώς και με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσεων. Η μέση (τυπική απόκλιση [SD]) εκτιμώμενη τελική ημίσεια ζωή του daratumumab μετά την πρώτη δόση των 16 mg/kg ήταν 9 (4,3) ημέρες. Ο εκτιμώμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής του daratumumab μετά την τελευταία δόση των 16 mg/kg αυξήθηκε, αλλά τα δεδομένα δεν είναι επαρκή για να γίνει αξιόπιστη εκτίμηση. Με βάση τη ανάλυση PK πληθυσμού, η μέση (SD) ημίσεια ζωή που σχετίζεται με μη-ειδική γραμμική αποβολή ήταν περίπου 18 (9) ημέρες. Αυτή είναι η τελική ημίσεια ζωή που μπορεί να αναμένεται κατά τον πλήρη κορεσμό της κάθαρσης μέσω σύνδεσης με το στόχο και επαναλαμβανόμενης χορήγησης δόσεων του daratumumab.

Στο τέλος της εβδομαδιαίας χορήγησης δόσεων για το συνιστώμενο σχήμα μονοθεραπείας και τη δόση των 16 mg/kg, η μέση (SD) τιμή  $C_{max}$  στον ορό ήταν 915 (410,3) μικρογραμμάρια/ml, περίπου 2,9 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με την τιμή μετά την πρώτη έγχυση. Η μέση (SD) προ δόσης (κατώτατη) συγκέντρωση στον ορό στο τέλος της εβδομαδιαίας χορήγησης ήταν 573 (331,5) μικρογραμμάρια/ml.

Διεξήχθησαν τέσσερις αναλύσεις PK πληθυσμού προκειμένου να περιγραφούν τα χαρακτηριστικά PK του daratumumab και να αξιολογηθεί η επίδραση των συμεταβλητών στη διάθεση του daratumumab σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα. Η Ανάλυση 1 (n=223) πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με DARZALEX ενώ η Ανάλυση 2 (n=694), η Ανάλυση 3 (n=352) και η Ανάλυση 4 (n=355) πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που έλαβαν θεραπείες συνδυασμού με daratumumab. Στην Ανάλυση 2 συμπεριλήφθηκαν 694 ασθενείς (n=326 για τον συνδυασμό λεναλιδομίδης-δεξαμεθαζόνης, n=246 για τον συνδυασμό βορτεζομίμπης-δεξαμεθαζόνης, n=99 για τον συνδυασμό πομαλιδομίδης-δεξαμεθαζόνης, n=11 για τον συνδυασμό βορτεζομίμπης-μελφαλάνης-πρεδνιζόνης και n=12 για τον συνδυασμό βορτεζομίμπης-θαλιδομίδης-δεξαμεθαζόνης), στην Ανάλυση 3 συμπεριλήφθηκαν 352 ασθενείς (βορτεζομίμπη-μελφαλάνη-πρεδνιζόνη) και στην Ανάλυση 4 συμπεριλήφθηκαν 355 ασθενείς (λεναλιδομίδα-δεξαμεθαζόνη).

Με βάση την ανάλυση PK πληθυσμού της μονοθεραπείας με daratumumab (Ανάλυση 1), η σταθεροποιημένη κατάσταση του daratumumab επιτυγχάνεται περίπου 5 μήνες από την έναρξη της περιόδου χορήγησης κάθε 4 εβδομάδες (κατά την 21<sup>η</sup> έγχυση) και η μέση (SD) αναλογία της  $C_{max}$  σε σταθεροποιημένη κατάσταση προς την  $C_{max}$  μετά την πρώτη δόση ήταν 1,6 (0,5). Ο μέσος (SD) κεντρικός όγκος κατανομής είναι 56,98 (18,07) ml/kg.

Τρεις επιπλέον αναλύσεις PK πληθυσμού (Ανάλυση 2, Ανάλυση 3 και Ανάλυση 4) διενεργήθηκαν σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι έλαβαν θεραπείες συνδυασμού με daratumumab. Τα προφίλ συγκέντρωσης – χρόνου του daratumumab ήταν παρόμοια μετά από μονοθεραπεία και θεραπείες συνδυασμού. Ο μέσος εκτιμώμενος τελικός χρόνος ημιζωής που σχετίζεται με γραμμική κάθαρση στη θεραπεία συνδυασμού ήταν περίπου 15-23 ημέρες.

Με βάση τις τέσσερις αναλύσεις PK πληθυσμού (Αναλύσεις 1-4), το σωματικό βάρος προσδιορίστηκε ως στατιστικά σημαντική συμεταβλητή για την κάθαρση του daratumumab. Ως εκ τούτου, η χορήγηση των δόσεων με βάση το σωματικό βάρος αποτελεί μία κατάλληλη στρατηγική χορήγησης για τους ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα.

Πραγματοποιήθηκε προσομοίωση της φαρμακοκινητικής του daratumumab για όλα τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα σε 1.309 ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα. Τα αποτελέσματα της προσομοίωσης επιβεβαίωσαν ότι η χορήγηση της πρώτης δόσης διαιρεμένης και ολόκληρης παρέχουν παρόμοια φαρμακοκινητική, με εξαίρεση το προφίλ φαρμακοκινητικής την πρώτη ημέρα της θεραπείας.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικία και φύλο*

Με βάση τέσσερις επιμέρους αναλύσεις (1-4) PK πληθυσμού σε ασθενείς που έλαβαν daratumumab ως μονοθεραπεία ή διάφορες θεραπείες συνδυασμού (Αναλύσεις 1-4), η ηλικία (εύρος: 31-93 ετών) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην PK του daratumumab και η έκθεση στο daratumumab ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών μικρότερης ηλικίας (ηλικία <65 ετών, n=518) και των ασθενών μεγαλύτερης ηλικίας (ηλικία ≥65 ετών έως <75 ετών, n=761, ηλικία ≥ 75 ετών, n=334).

Το φύλο δεν επηρέασε την έκθεση στο daratumumab σε κλινικά σημαντικό βαθμό στις αναλύσεις PK πληθυσμού.

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του daratumumab σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Διεξήχθησαν τέσσερις επιμέρους αναλύσεις PK πληθυσμού με βάση προϋπάρχοντα δεδομένα για τη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία daratumumab ή διάφορες θεραπείες

συνδυασμού (Αναλύσεις 1-4), στις οποίες συμπεριλήφθηκαν συνολικά 441 ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CRCL]  $\geq 90$  ml/min), 621 με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CRCL  $< 90$  και  $\geq 60$  ml/min), 523 με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CRCL  $< 60$  και  $\geq 30$  ml/min) και 27 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 daratumumab σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας δεν είναι πιθανό να προκαλέσουν οποιαδήποτε επίδραση στην αποβολή του daratumumab δεδομένου ότι τα μόρια IgG1, όπως το daratumumab, δεν μεταβολίζονται μέσω της ηπατικής οδού.

Διεξήχθησαν τέσσερις επιμέρους αναλύσεις PK πληθυσμού σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με daratumumab ή διάφορες θεραπείες συνδυασμού (Αναλύσεις 1-4), στις οποίες συμπεριλήφθηκαν συνολικά 1.404 ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (ολική χολερυθρίνη [TB] και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση [AST]  $\leq$  ανώτερου φυσιολογικού ορίου [ULN]), 189 ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (TB 1,0 x έως 1,5 x ULN ή AST  $>$  ULN) και 8 ασθενείς με μέτρια (TB  $> 1,5$  x έως 3 x ULN, n=7) ή σοβαρή (TB  $> 3$  x ULN, n=1) ηπατική δυσλειτουργία. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση στο daratumumab μεταξύ των ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία και εκείνων με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

#### *Φυλή*

Με βάση τις τέσσερις επιμέρους αναλύσεις της PK πληθυσμού σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με daratumumab ή διάφορες θεραπείες συνδυασμού (Αναλύσεις 1-4), η έκθεση στο daratumumab ήταν παρόμοια μεταξύ λευκών (n=1.371) και μη λευκών συμμετεχόντων (n=242).

### **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.

#### Καρκινογένεση και μεταλλαξιογένεση

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

#### Αναπαραγωγική τοξικότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση των δυνητικών επιδράσεων του daratumumab στην αναπαραγωγή ή την ανάπτυξη.

#### Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τον προσδιορισμό των δυνητικών επιδράσεων στη γονιμότητα των ανδρών ή των γυναικών.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Οξικό οξύ κρυσταλλικό  
Μαννιτόλη (E421)  
Πολυσορβικό 20  
Οξικό τριυδρικό νάτριο  
Χλωριούχο νάτριο  
Ύδωρ για ενέσιμα

## 6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

## 6.3 Διάρκεια ζωής

### Κλειστά φιαλίδια

24 μήνες

### Μετά την αραίωση

Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος ανοίγματος/αραίωσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε συνθήκες ψύξης (2°C-8°C) προστατευόμενο από το φως, ακολουθούμενες από 15 ώρες (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης) σε θερμοκρασία δωματίου (15°C-25°C) και φωτισμό δωματίου.

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

5 ml πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο από γυαλί Τύπου 1 με ελαστομερές πώμα, ασφάλεια από αλουμίνιο και αποσπώμενο κάλυμμα σφράγισης που περιέχει 100 mg daratumumab. Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

20 ml πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο από γυαλί Τύπου 1 με ελαστομερές πώμα, σφράγιση από αλουμίνιο και αποσπώμενο κάλυμμα σφράγισης που περιέχει 400 mg daratumumab. Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

Το DARZALEX παρέχεται επίσης ως συσκευασία έναρξης που περιέχει 11 φιαλίδια: (6 φιαλίδια x 5 ml + 5 φιαλίδια x 20 ml).

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι για εφάπαξ χρήση μόνο.

Προετοιμάστε το διάλυμα προς έγχυση χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική ως εξής:

- Υπολογίστε τη δόση (mg), το συνολικό όγκο (ml) του διαλύματος DARZALEX και τον αριθμό των φιαλιδίων DARZALEX που απαιτούνται με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς.
- Ελέγξτε ότι το διάλυμα DARZALEX είναι άχρωμο προς κίτρινο. Να μην χρησιμοποιείται αν υπάρχουν αδιαφανή σωματίδια, αποχρωματισμός ή άλλα ξένα σωματίδια.
- Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, αφαιρέστε από το σάκο/περιέκτη έγχυσης όγκο διαλύματος Χλωριούχου Νατρίου 0,9% ισοδύναμο με τον απαιτούμενο όγκο του διαλύματος DARZALEX.
- Αναρροφήστε την απαιτούμενη ποσότητα διαλύματος DARZALEX και αραιώστε έως τον κατάλληλο όγκο προσθέτοντάς τον σε σάκο/περιέκτη έγχυσης που περιέχει διάλυμα Χλωριούχου Νατρίου 0,9% (βλέπε παράγραφο 4.2). Οι σάκοι/περιέκτες έγχυσης πρέπει να είναι κατασκευασμένοι από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), πολυπροπυλένιο (PP), πολυαιθυλένιο (PE) ή μείγμα πολυολεφίνης (PP+PE). Αραιώστε υπό κατάλληλες άσηπτες συνθήκες. Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένο περιεχόμενο του φιαλιδίου.
- Αναστρέψτε απαλά το σάκο/περιέκτη για να αναμίξετε το διάλυμα. Μην ανακινείτε.
- Ελέγχετε οπτικά τα παρεντερικώς χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα για την παρουσία σωματιδίων και αποχρωματισμού πριν από τη χορήγηση. Το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να

αναπτύξει πολύ μικρά, ημιδιαφανή έως λευκά πρωτεϊνικά σωματίδια, καθώς το daratumumab είναι μία πρωτεΐνη. Να μην χρησιμοποιηθεί εάν παρατηρηθούν ορατά αδιαφανή σωματίδια, αποχρωματισμός ή ξένα σωματίδια.

- Δεδομένου ότι το DARZALEX δεν περιέχει συντηρητικό, το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται εντός 15 ωρών (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης) σε θερμοκρασία (15°C-25°C) και φωτισμό δωματίου.
- Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να αποθηκευτεί πριν τη χορήγηση για έως και 24 ώρες σε συνθήκες ψυγείου (2°C - 8°C) και προστατευμένο από το φως. Μην καταψύχετε.
- Χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα με ενδοφλέβια έγχυση χρησιμοποιώντας σετ έγχυσης με προσαρμοσμένο ρυθμιστή ροής και ενσωματωμένο εν σειρά, αποστειρωμένο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο από σουλφονικό πολυαιθέρα (PES) (μέγεθος πόρων 0,22 ή 0,2 μικρόμετρα). Πρέπει να χρησιμοποιούνται σετ χορήγησης από πολυουρεθάνη (PU), πολυβουταδιένιο (PBD), PVC, PP ή PE.
- Το DARZALEX δεν πρέπει να συγχωρηγείται στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλους παράγοντες.
- Μη φυλάσσετε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο μέρος του διαλύματος έγχυσης για εκ νέου χρήση. 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/1/16/1101/001  
EU/1/16/1101/002

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

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

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

09 Ιουλίου 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 ειδικότητα και εμπειρία.

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ / ΤΙΜΗ**

<b>Περιεκτικότητα</b>	<b>Μέγεθος συσκευασίας</b>	<b>Νοσοκομειακή τιμή</b>	<b>Λιανική τιμή</b>
Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση 100mg/5 ml	BT x 1 VIAL x 5 ml	367,39 €	472,12 €
Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση 400mg/20 ml	BT x 1 VIAL x 20 ml	1449,54 €	1.773,01 €