ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Dawkowanie

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

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

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

[a] Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 9. tygodniu.
[b] Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 25. tygodniu.

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

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

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

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

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

[a] Pierwsza dawka w schemacie co 3 tygodnie podawana jest w 7. tygodniu
[b] Pierwsza dawka w schemacie co 4 tygodnie podawana jest w 55. tygodniu

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

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

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

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

Faza leczenia	**Tygodnie**	**Schemat**
Indukcja	Tygodnie 1 do 8	co tydzień (w sumie 8 dawek)
	Tygodnie 9 do 16[a]	co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)

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

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

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

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

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

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

Tabela 4: Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Vd) (schemat z cyklami 3-tygodniowymi)

Tygodnie	**Schemat**
Tygodnie: 1. do 9.	raz w tygodniu (w sumie 9 dawek)
Tygodnie: 10. do 24.[a]	co 3 tygodnie (w sumie 5 dawek)
Od 25. tygodnia do progresji choroby[b]	co 4 tygodnie

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

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

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

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

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

Tabela 5: Szybkości infuzji produktu leczniczego DARZALEX (16 mg/kg mc.)

	Objętość rozcieńczenia	**Wstępna szybkość (pierwsza godzina)**	**Szybkość zwiększania[a]**	**Maksymalna szybkość**
Infuzja w tygodniu 1.				
Opcja 1 (infuzja pojedynczej dawki)				
Tydzień 1. dzień 1. (16 mg/kg mc.)	1 000 ml	50 ml/godzinę	50 ml/godzinę, co godzinę	200 ml/godzinę
Opcja 2 (infuzja rozdzielonej dawki)				
Tydzień 1. dzień 1. (8 mg/kg mc.)	500 ml	50 ml/godzinę	50 ml/godzinę, co godzinę	200 ml/godzinę

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zalecane towarzyszące produkty lecznicze

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

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

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

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

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

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

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

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Możliwość identyfikacji produktu

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

Reakcje związane z infuzją

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

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

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

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

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

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

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

Neutropenia/trombocytopenia

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

Zakażenia

DARZALEX może powodować ciężkie, zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu zakażenia (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie leczenia produktem DARZALEX i w razie potrzeby wdrożyć odpowiednie leczenie. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi terapeutycznymi należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie środków przeciwdrobnoustrojowych przed leczeniem, w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu (patrz punkt 4.2).

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

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

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

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

Wpływ na ocenę całkowitej odpowiedzi

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

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)

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

Substancje pomocnicze

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

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

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

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

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

Wpływ na wyniki elektroforezy białek surowicy oraz immunofiksacji

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja

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

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

W badaniu MMY3006 liczba komórek CD34+ była mniejsza w ramieniu D-VTd w porównaniu z ramieniem VTd (mediana: D-VTd: 6,3 x 10^6/kg; VTd 8,9 x 10^6/kg) i wśród osób, które zakończyły etap mobilizacji, więcej pacjentów w grupie D-VTd otrzymywało pleriksafor w porównaniu do pacjentów w ramieniu VTd (D-VTd: 21,7%; VTd: 7,9%). Wskaźniki wszczepienia i rekonstytucji układu krwiotwórczego były podobne wśród osób z przeszczepieniem w ramionach D-VTd i VTd (D-VTd: 99,8%; VTd: 99,6%; oceniane za pomocą powrotu do norm liczby granulocytów obojętnochłonnych >0,5 x 10^9/l, leukocytów >1,0 x 10^9/l i płytek krwi >50 x 10^9/l bez transfuzji).

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość (%)	
			Wszystkie stopnie	Stopień 3-4
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie górnych dróg oddechowych[a]	bardzo często	46	4
	COVID-19[a,d]		23	6
	zapalenie płuc[a]		19	11
	zapalenie oskrzeli[a]		17	2
	zakażenie dróg moczowych	często	8	1
	posocznica[a]		4	4
	zakażenie cytomegalowirusem[a]		1	<1*
	reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B[b]	niezbyt często	-	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia[a]	bardzo często	44	39
	trombocytopenia[a]		31	19
	niedokrwistość[a]		27	12
	limfopenia[a]		14	11
	leukopenia[a]		12	6
Zaburzenia układu immunologicznego	hipogammaglobulinemia[a]	często	3	<1*
	reakcja anafilaktyczna[b]	rzadko	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszony apetyt	bardzo często	12	1
	hipokaliemia[a]		10	3
	hiperglikemia	często	7	3
	hipokalcemia		6	1
	odwodnienie		3	1*
Zaburzenia psychiatryczne	bezsenność	bardzo często	16	1*
Zaburzenia układu nerwowego	obwodowaneuropatia[a]	bardzo często	35	4
	ból głowy		12	< 1*
	parestezje		11	< 1
	zawroty głowy		10	< 1*

	omdlenie	często	2	2*
Zaburzenia serca	migotanie przedsionków	często	4	1
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze[a]	bardzo często	10	5
	niedociśnienie[a]	często	7	1*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel[a]	bardzo często	25	< 1*
	duszność[a]		21	3
	obrzęk płuc[a]	często	1	<1
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcia	bardzo często	33	1
	biegunka		32	4
	nudności		26	2*
	wymioty		16	1*
	ból brzucha[a]		16	1
	zapalenie trzustki[a]	często	1	1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	bardzo często	13	1*
	świąd	często	7	< 1*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból mięśniowo-szkieletowy[a,e]	bardzo często	37	4
	ból stawów		14	1
	skurcze mięśni		14	< 1*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęki obwodowe[a]	bardzo często	27	1
	zmęczenie		26	4
	gorączka		23	2
	astenia		21	2
	dreszcze	często	9	< 1*
Badania diagnostyczne	zmniejszenie masy ciała	często	9	1*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	reakcje związane z infuzją[c]	bardzo często	40	4

* Brak stopnia 4.

[a] Wskazuje zbiorczy termin.

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

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

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

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

W badaniu MMY1001, pacjenci otrzymujący daratumumab w terapii skojarzonej (n=97) otrzymywali pierwszą dawkę 16 mg/kg mc. daratumumabu w tygodniu 1., rozdzieloną na dwa dni tj. 8 mg/kg mc., odpowiednio, w dniu 1. i w dniu 2. Częstość występowania IRR jakiegokolwiek stopnia wyniosła 42%, a 36% pacjentów doświadczyło IRR w dniu 1. tygodnia 1., 4% w dniu 2. tygodnia 1., i 8% podczas kolejnych infuzji. Mediana czasu do wystąpienia reakcji wyniosła 1,8 godziny (zakres: 0,1 do 5,4 godziny). Częstość przerwania infuzji z powodu reakcji wyniosła 30%. Mediana czasu infuzji wyniosła 4,2 godziny w tygodniu 1. dniu 1., 4,2 godziny w tygodniu 1. dniu 2. i 3,4 godziny dla kolejnych infuzji.

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

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

Inne szczególne grupy pacjentów

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

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

przeszczepienia komórek macierzystych (n=710), najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym, które występowało częściej u osób starszych (≥75 lat), było zapalenie płuc.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem
Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

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

Leczenie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

kostnym. Ponadto, sekwencjonowanie DNA receptora komórek T potwierdziło, że podczas terapii daratumumabem zwiększała się klonalność komórek T, co wskazuje na właściwości immunomodulacyjne, które mogą wpływać na odpowiedź kliniczną.

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

Działanie farmakodynamiczne

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

Immunogenność

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

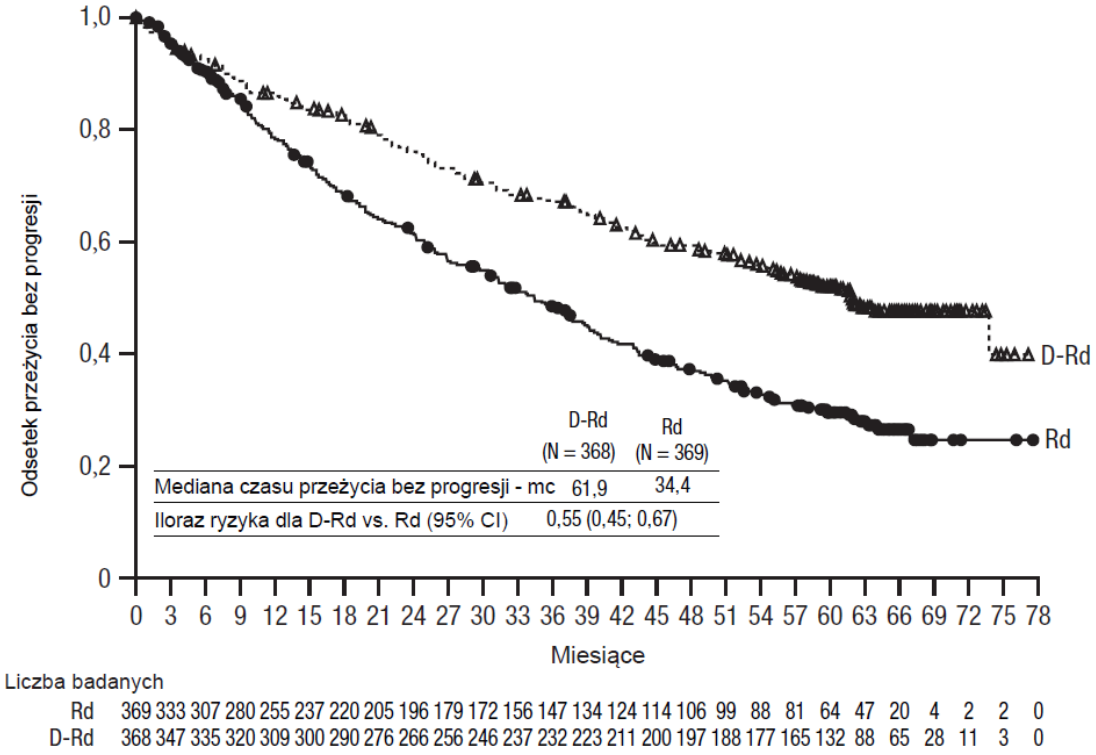
Nowo rozpoznany szpiczak mnogi
Leczenie skojarzone z lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych:
Badanie MMY3008 to otwarte, randomizowane badanie fazy 3, z aktywną kontrolą, porównujące terapię produktem leczniczym DARZALEX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

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

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

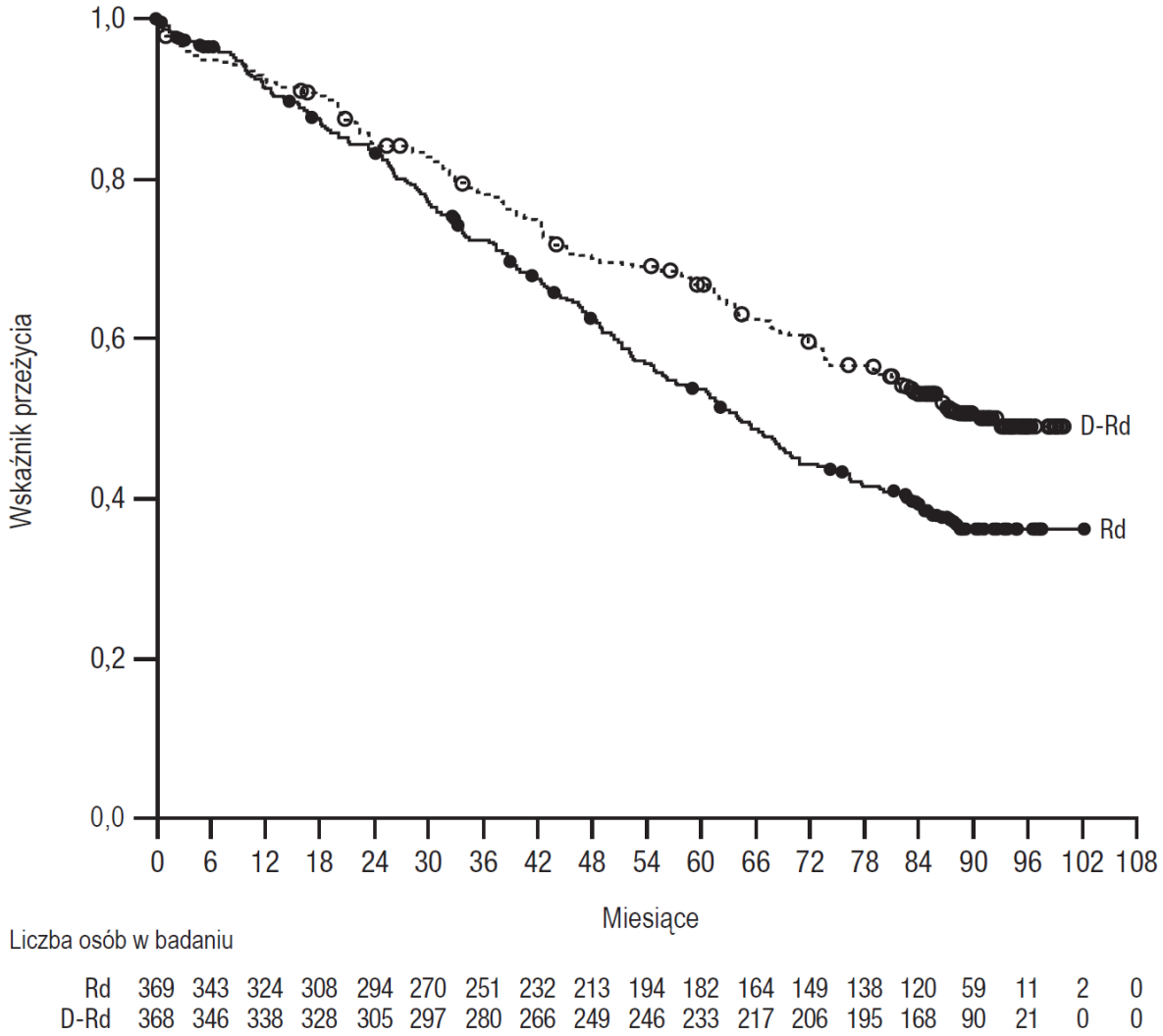
ramieniu DRd, w porównaniu z ramieniem Rd. Mediana PFS wyniosła 61,9 miesięcy w ramieniu DRd i 34,4 miesięcy w ramieniu Rd (HR=0,55; 95% CI: 0,45, 0,67).

Wykres 1: Krzywe Kaplana-Meiera PFS z badania MMY3008



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

Wykres 2: Krzywe Kaplana-Meiera OS w badaniu MMY3008



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

Tabela 7: Dodatkowe wyniki skuteczności z badania MMY3008[a]

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

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

[a] Na podstawie populacji z intencją leczenia.

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

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

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

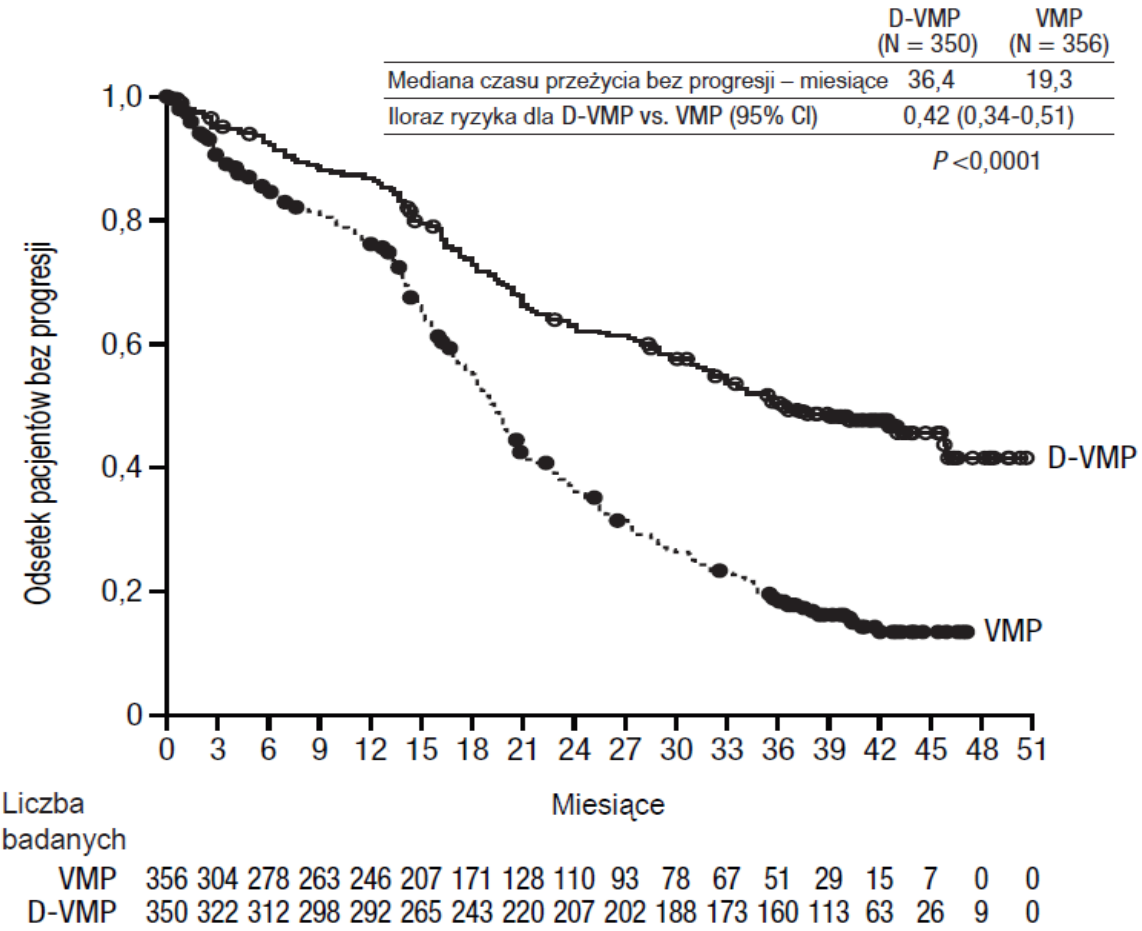
[e] Wartość-p z dokładnego testu Fisher'a.

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

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

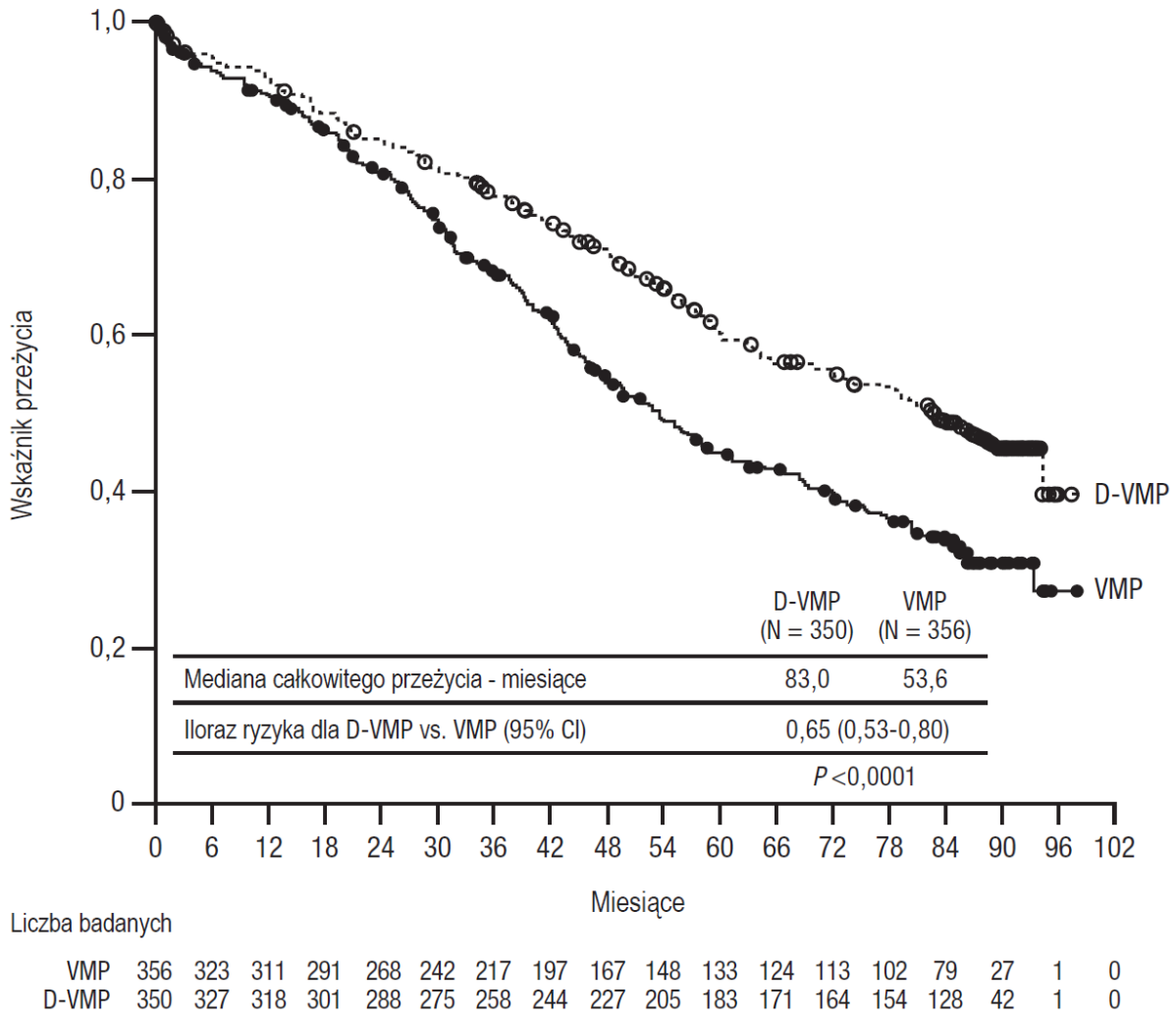
Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 16,5 miesiąca pierwszorzędowa analiza PFS w badaniu MMY3007 wykazała poprawę w grupie D-VMP w porównaniu z grupą VMP; nie osiągnięto mediany PFS w grupie D-VMP, a w grupie VMP wyniosła ona 18,1 miesięcy (HR=0,5; 95% CI: 0,38; 0,65; p <0,0001). Wyniki zaktualizowanej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

Wykres 3: Krzywe Kaplana-Meiera PFS w badaniu MMY3007



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

Wykres 4: Krzywe Kaplana-Meiera OS w badaniu MMY3007



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

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

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

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

[a] Na podstawie populacji z intencją leczenia.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 9: Wyniki skuteczności z badania MMY3006[a]

	D-VTd (n= 543)	**VTd (n= 542)**	**Wartość-p[b]**
Ocena odpowiedzi w dniu 100 po przeszczepieniu			

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

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

[a] Na podstawie populacji z intencją leczenia.

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

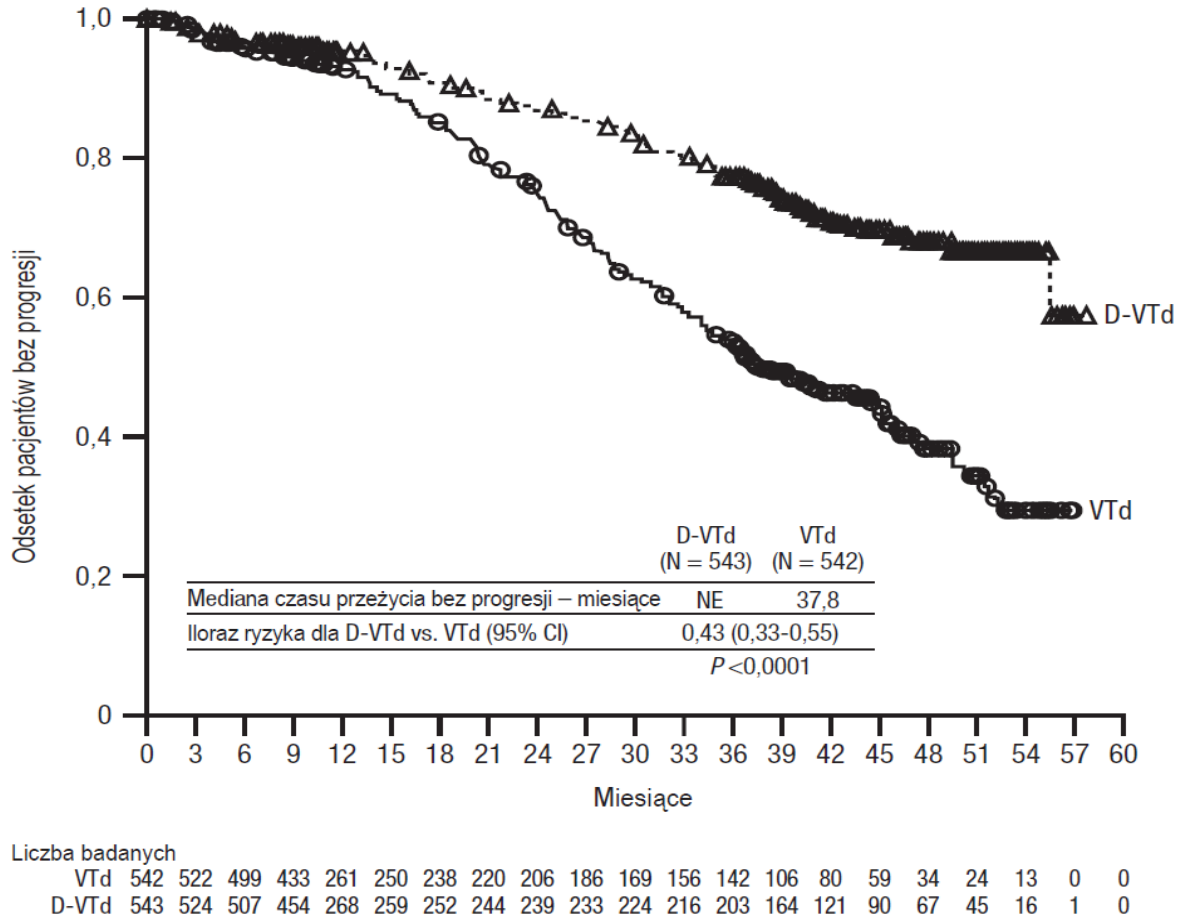
[c] Na podstawie progu 10^{-5}.

[d] Niezależnie od odpowiedzi wg IMWG.

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

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

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



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

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

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

Tabela 10: Wyniki skuteczności z badania MMY2002 ocenione przez IRC

Punkt końcowy skuteczności	**DARZALEX 16 mg/kg mc. N= 106**
Całkowity odsetek odpowiedzi[1] (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	31 (29,2)

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

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

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

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

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

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

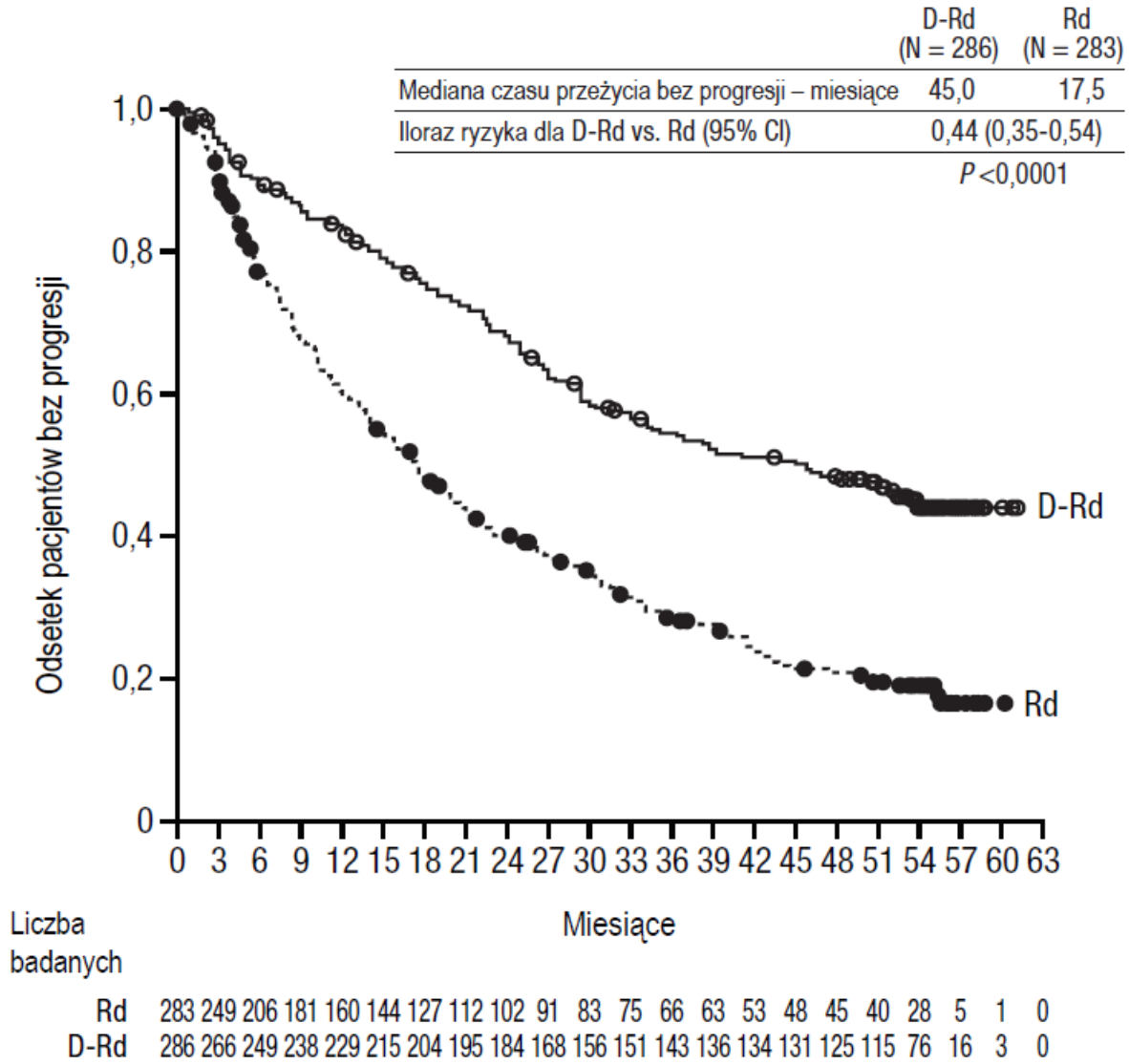
Terapia skojarzona z lenalidomidem
MMY3003, otwarte, randomizowane, z aktywną kontrolą badanie fazy 3. porównywało leczenie produktem leczniczym DARZALEX w dawce 16 mg/kg mc. w skojarzeniu z lenalidomidem i małą dawką deksametazonu (DRd) z terapią lenalidomidem i małą dawką deksametazonu (Rd), u pacjentów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

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

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

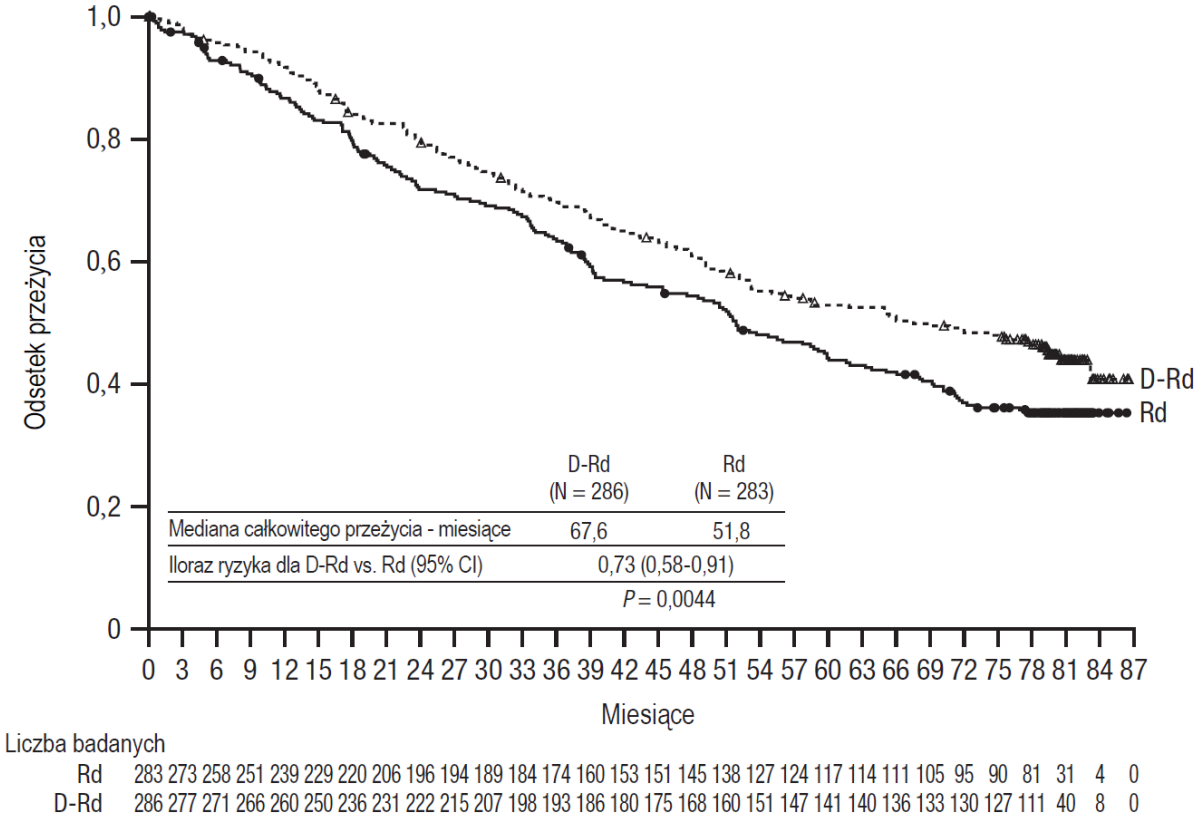
0,52; p <0,0001). Wyniki zaktualizowanej analizy PFS po medianie czasu obserwacji trwającej 55 miesięcy nadal wykazywały poprawę PFS u pacjentów w ramieniu DRd w porównaniu z ramieniem Rd. Mediana PFS wyniosła 45,0 miesięcy w grupie DRd i 17,5 miesiąca w grupie Rd (HR = 0,44; 95% CI: 0,35; 0,54; p <0,0001),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

Wykres 6: Krzywe PFS Kaplana-Meiera w badaniu MMY3003



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

Wykres 7: Krzywe OS Kaplana-Meiera w badaniu MMY3003



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

Tabela 11: Dodatkowe wyniki skuteczności z badania MMY3003

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

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

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

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

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

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

Terapia skojarzona z bortezomibem

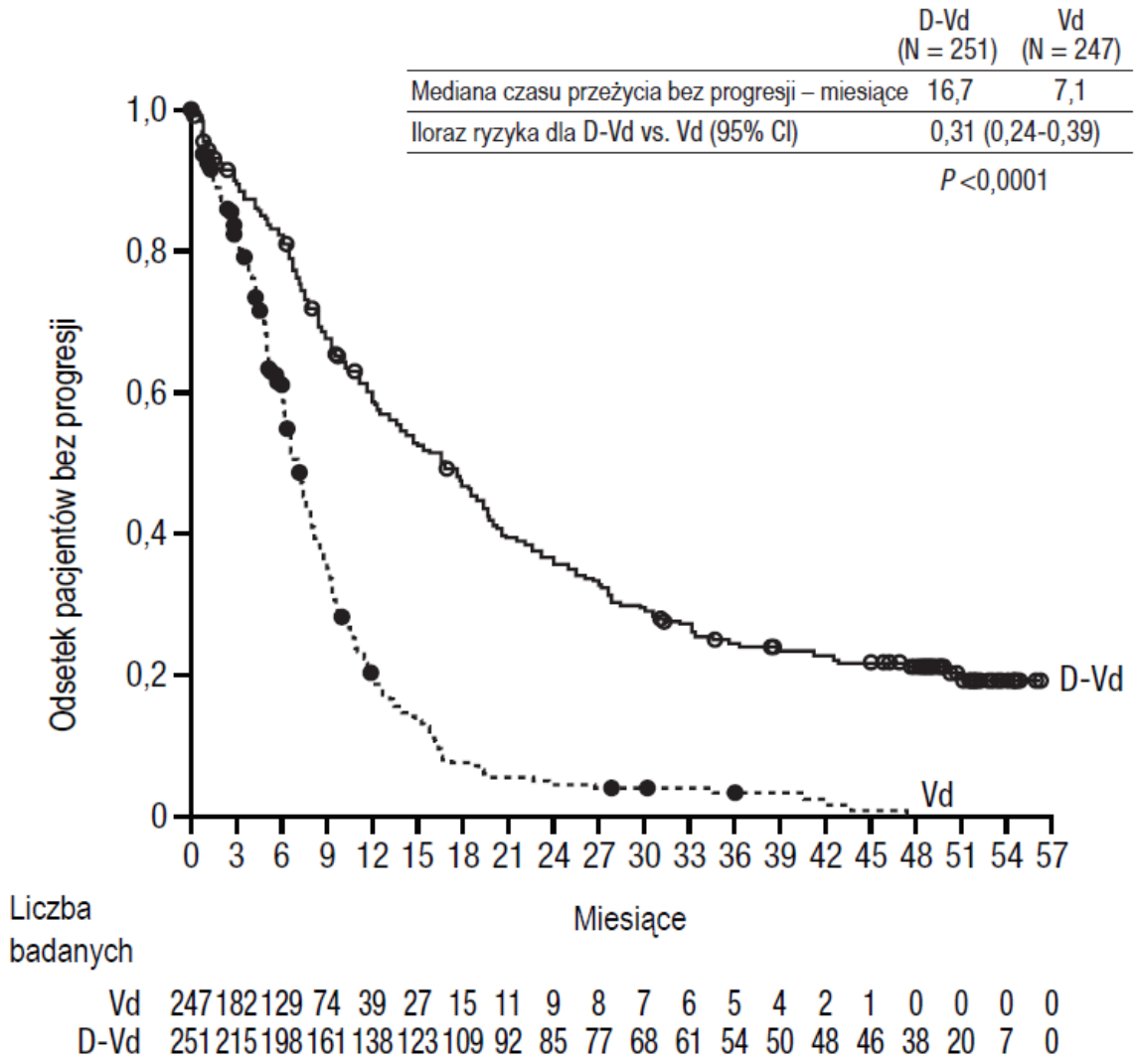
MMY3004 otwarte, randomizowane, z aktywną kontrolą badanie fazy 3 porównywało leczenie produktem leczniczym DARZALEX w dawce 16 mg/kg mc. w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd), z terapią bortezomibem i deksametazonem (Vd) u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, nawrotowym lub opornym na leczenie,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

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

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

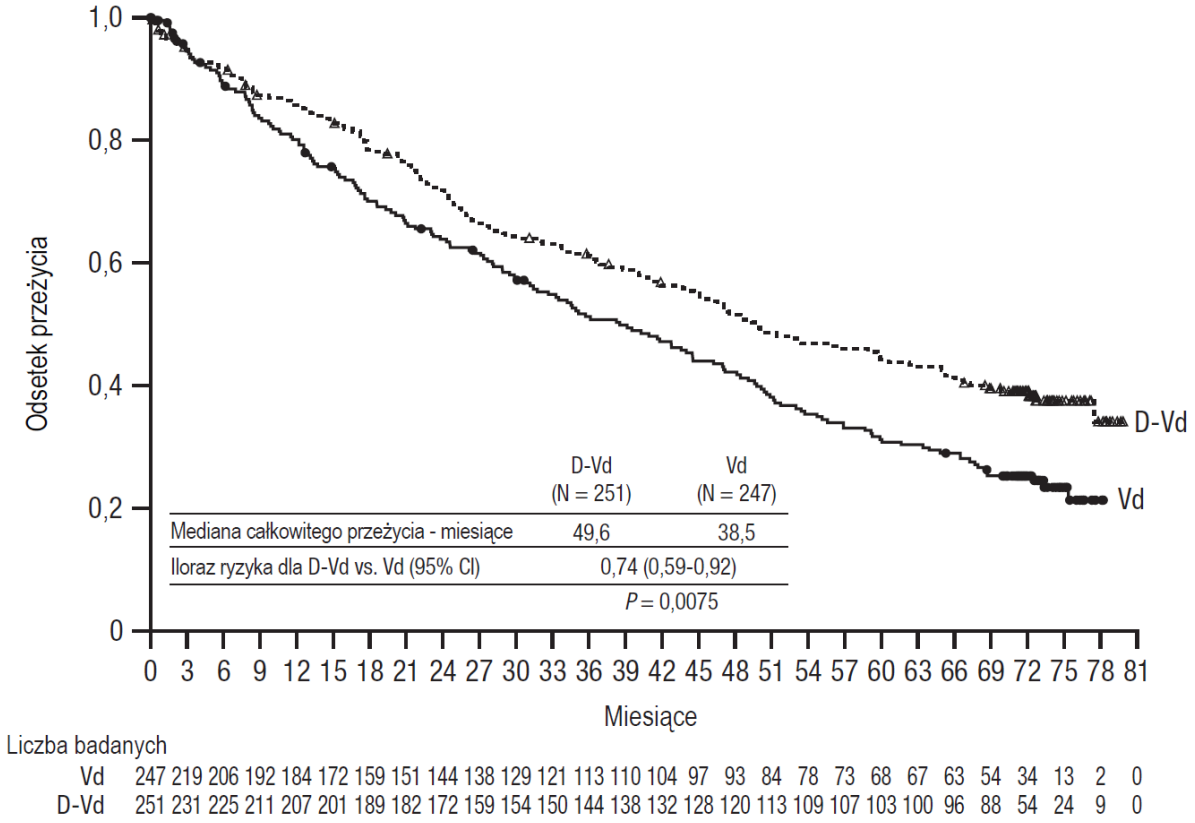
Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 7,4 miesiąca, pierwotna analiza PFS w badaniu MMY3004 wykazała poprawę w ramieniu DVd w porównaniu z ramieniem Vd; nie osiągnięto mediany PFS w ramieniu DVd, a w ramieniu Vd wyniosła ona 7,2 miesiące (iloraz ryzyka [HR]=0,39; 95% CI: 0,28; 0,53; p <0,0001). Wyniki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

Wykres 8: Krzywe PFS Kaplana-Meiera w badaniu MMY3004



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

Wykres 9: Krzywe OS Kaplana-Meiera w badaniu MMY3004



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

Tabela 12: Dodatkowe wyniki skuteczności z badania MMY3004

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

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

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

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

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

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

Elektrofizjologia serca

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

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

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

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

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Rakotwórczość i mutagenność

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

Wpływ na reprodukcję

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

Płodność

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

3 lata.

Po rozcieńczeniu

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.06.2026

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