

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DARZALEX 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон 5 ml съдържа 100 mg даратумумаб (daratumumab) (20 mg даратумумаб на ml).  
Всеки флакон 20 ml съдържа 400 mg даратумумаб (daratumumab) (20 mg даратумумаб на ml).

Даратумумаб е човешко моноклонално IgG1к антитяло срещу CD38 антиген, получено в клетъчна линия на бозайник (яйчник на китайски хамстер [CHO]) чрез рекомбинантна ДНК технология.

### Помощни вещества с известно действие:

Всеки флакон DARZALEX от 5 ml и 20 ml съдържа съответно 0,4 mmol и 1,6 mmol (9,3 mg и 37,3 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор  
Безцветен до жълт разтвор

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

DARZALEX е показан:

- в комбинация с леналидомид и дексаметазон или с бортезомиб, мелфалан и преднизон за лечение на възрастни пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом, които не са подходящи за автоложна трансплантация на стволови клетки.
- в комбинация с бортезомиб, талидомид и дексаметазон за лечение на възрастни пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом, които са подходящи за автоложна трансплантация на стволови клетки.
- в комбинация с леналидомид и дексаметазон, или бортезомиб и дексаметазон за лечение на възрастни пациенти с мултиплен миелом, които са получили поне една предишна терапия.
- като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом, чиято предшестваща терапия включва протеазомен инхибитор и имуномодулиращо средство, които са показали прогресия на заболяването при последната терапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

DARZALEX трябва бъде прилаган от медицински специалист при наличие на условия за реанимация.

Трябва да се прилагат лекарствени продукти преди и след инфузията, за да се намали рискът от реакции, свързани с инфузията (IRRs) на даратумумаб. Вижте по-долу „Препоръчителни съпътстващи лекарствени продукти“, „Лечение на реакции, свързани с инфузията“ и точка 4.4.

#### Дозировка

*Схема на прилагане в комбинация с леналидомид (4-седмичен цикъл на лечение) и за монотерапия:*

Препоръчителната доза DARZALEX е 16 mg/kg телесно тегло, приложен като интравенозна инфузия в съответствие със следната схема на прилагане в Таблица 1.

**Таблица 1: Схема на прилагане на DARZALEX в комбинация с леналидомид и дексаметазон (Rd) (4-седмичен цикъл на лечение) и монотерапия**

Седмици	Схема
Седмици 1 до 8	веднъж седмично (общо 8 дози)
Седмици 9 до 24 <sup>a</sup>	на всеки две седмици (общо 8 дози)
От Седмица 25 нататък до прогресия на заболяването <sup>b</sup>	на всеки четири седмици

<sup>a</sup> Първата доза от схемата на прилагане на всеки 2 седмици се дава на Седмица 9

<sup>b</sup> Първата доза от схемата на прилагане на всеки 4 седмици се дава на Седмица 25

Дексаметазон трябва да се прилага в доза 40 mg/седмица (или намалена доза 20 mg/седмица при пациенти >75 години).

За дозата и схемата на приложение на лекарствените продукти, прилагани с DARZALEX, вижте точка 5.1 и съответната Кратка характеристика на продукта.

*Схема на прилагане в комбинация с бортезомиб, мелфалан и преднизон (6-седмичен цикъл на лечение)*

Препоръчителната доза DARZALEX е 16 mg/kg телесно тегло, приложен като интравенозна инфузия в съответствие със следната схема на прилагане в Таблица 2.

**Таблица 2: Схема на прилагане на DARZALEX в комбинация с бортезомиб, мелфалан и преднизон ([VMP]; 6-седмичен цикъл на лечение)**

Седмици	Схема
Седмици 1 до 6	веднъж седмично (общо 6 дози)
Седмици 7 до 54 <sup>a</sup>	на всеки три седмици (общо 16 дози)
От Седмица 55 нататък до прогресия на заболяването <sup>b</sup>	на всеки четири седмици

<sup>a</sup> Първата доза от схемата на прилагане на всеки 3 седмици се дава на Седмица 7

<sup>b</sup> Първата доза от схемата на прилагане на всеки 4 седмици се дава на Седмица 55

Бортезомиб се дава два пъти седмично на Седмици 1, 2, 4 и 5 за първия 6-седмичен цикъл, последвано от **веднъж** седмично на Седмици 1, 2, 4 и 5 за още осем 6-седмични цикъла. За информация относно дозата и схемата на прилагане на VMP при приложение с DARZALEX вижте точка 5.1.

*Схема на прилагане в комбинация с бортезомиб, талидомид и дексаметазон (4-седмичен цикъл на лечение) за лечение на новодиагностицирани пациенти, подходящи за автоложна трансплантация на стволови клетки (ASCT)*

Препоръчителната доза DARZALEX е 16 mg/kg телесно тегло, приложен като интравенозна инфузия в съответствие със следната схема на прилагане в Таблица 3.

**Таблица 3: Схема на прилагане на DARZALEX в комбинация с бортезомиб, талидомид и дексаметазон ([VTd]; 4- седмичен цикъл на лечение)**

Фаза на лечение	Седмици	Схема
Индукция	Седмици 1 до 8	веднъж седмично (общо 8 дози)
	Седмици 9 до 16 <sup>a</sup>	на всеки две седмици (общо 4 дози)
Спрете при химиотерапия с високи дози и ASCT		
Консолидация	Седмици 1 до 8 <sup>b</sup>	на всеки две седмици (общо 4 дози)

<sup>a</sup> Първата доза от схемата на прилагане на всеки 2 седмици се дава на Седмица 9

<sup>b</sup> Първата доза от схемата на прилагане на всеки 2 седмици се дава на Седмица 1 след подновяване на лечението след ASCT

Дексаметазон трябва да се прилага в доза 40 mg на Ден 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 и 23 от Цикъл 1 и 2; в доза 40 mg на Ден 1-2 и 20 mg през последващите дни за прилагане (Ден 8, 9, 15, 16) от Цикъл 3-4. Дексаметазон 20 mg трябва да се прилага на Ден 1, 2, 8, 9, 15, 16 от Цикъл 5 и 6.

За дозата и схемата на прилагане на лекарствените продукти, приложени с DARZALEX, вижте точка 5.1 и съответната кратка характеристика на продукта.

*Схема на прилагане в комбинация с бортезомиб (3-седмичен цикъл на лечение)*

Препоръчителната доза DARZALEX е 16 mg/kg телесно тегло, приложена като интравенозна инфузия в съответствие със следната схема на прилагане в Таблица 3.

**Таблица 4: Схема на прилагане на DARZALEX в комбинация с бортезомиб и дексаметазон (Vd) (3-седмичен цикъл на лечение)**

Седмици	Схема
Седмици 1 до 9	веднъж седмично (общо 9 дози)
Седмици 10 до 24 <sup>a</sup>	на всеки три седмици (общо 5 дози)
От Седмица 25 нататък до прогресия на заболяването <sup>b</sup>	на всеки четири седмици

<sup>a</sup> Първата доза от схемата на прилагане на всеки 3 седмици се дава на Седмица 10

<sup>b</sup> Първата доза от схемата на прилагане на всеки 4 седмици се дава на Седмица 25

Дексаметазон трябва да се прилага в доза 20 mg на Ден 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 от първите 8 цикъла на лечение с бортезомиб или в намалена доза 20 mg/седмица при пациенти >75 години, с поднормено тегло (ИТМ <18,5), с лошо контролиран захарен диабет или предходна непоносимост към стероидна терапия.

За дозата и схемата на приложение на лекарствените продукти, прилагани с DARZALEX, вижте точка 5.1 и съответната Кратка характеристика на продукта.

*Скорост на инфузия*

След разреждане DARZALEX инфузия трябва да се прилага интравенозно при първоначална скорост на инфузията, представена в Таблица 5 по-долу. Постепенно увеличаване на скоростта на инфузията трябва да се обмисли, само при липса на реакции към инфузията.

За улеснение на приложението първата предписана доза 16 mg/kg на Седмица 1 може да се раздели в два последователни дни, т.е. 8 mg/kg съответно на Ден 1 и Ден 2, вижте Таблица 5 по-долу.

**Таблица 5: Скорост на инфузията при приложение на DARZALEX (16 mg/kg)**

	Обем на разреждане	Начална скорост (първи час)	Стъпки на увеличаване скоростта <sup>a</sup>	Максимална скорост
<b>Инфузия на Седмица 1</b>				
<i>Вариант 1 (единична доза за инфузия)</i>				
Седмица 1 Ден 1 (16 mg/kg)	1 000 ml	50 ml/на час	50 ml/на час всеки час	200 ml/на час

<i>Вариант 2 (разделена доза за инфузия)</i>				
Седмица 1 Ден 1 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/на час	50 ml/на час всеки час	200 ml/на час
Седмица 1 Ден 2 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/на час	50 ml/на час всеки час	200 ml/на час
<b>Инфузия на Седмица 2<sup>б</sup> (16 mg/kg)</b>	500 ml	50 ml/на час	50 ml/на час всеки час	200 ml/на час
<b>Последващи инфузии (от Седмица 3 нататък, 16 mg/kg)<sup>в</sup></b>	500 ml	100 ml/на час	50 ml/на час всеки час	200 ml/на час

<sup>а</sup> Постепенно увеличаване на скоростта на инфузията трябва да се обмисли, само при липса на реакции към инфузията.

<sup>б</sup> Обем на разреждане 500 ml за дозата 16 mg/kg трябва да се използва само ако няма IRRs през предходната седмица. В противен случай използвайте обем на разреждане 1 000 ml.

<sup>в</sup> Модифицирана начална скорост (100 ml/на час) при последващите инфузии (т.е. от Седмица 3 нататък) трябва да се използва само ако няма IRRs при предходните инфузии. В противен случай продължете да използвате указанията в таблицата за скоростта на инфузия на Седмица 2.

#### *Овладяване на реакции, свързани с инфузията*

За да се намали рискът от IRRs преди началото на лечението с DARZALEX, трябва да се прилагат лекарствени продукти, прилагани преди инфузията.

При IRRs от всякаква степен/тежест, веднага прекъснете инфузията DARZALEX и лекувайте симптомите.

Овладяването на IRRs може допълнително да изисква намаляване на скоростта на инфузията, или спиране на лечението с DARZALEX, както е посочено по-долу (вж. точка 4.4).

- Степен 1-2 (лека до умерена): След като симптомите на реакцията отзвучат, инфузията трябва да бъде възобновена с не повече от половината от скоростта, при която се е появила IRR. Ако пациентът не изпитва никакви допълнителни симптоми на IRR, увеличаването на скоростта на инфузията може да бъде възобновено постепенно и на клинично подходящи интервали до максимална скорост от 200 ml/час (Таблица 5).
- Степен 3 (тежка): След като симптомите на реакцията отзвучат, може да се обмисли рестартиране на инфузията с не повече от половината от скоростта, при която се е появила реакцията. Ако пациентът не проявява допълнителни симптоми, увеличаването на скоростта на инфузията може да бъде възобновено постепенно и на интервали в зависимост от случая (Таблица 5). Процедурата по-горе трябва да се приложи отново в случай на възобновяване на симптомите от степен 3. DARZALEX трябва да се прекрати окончателно след появата на реакции към инфузията степен 3 или по-голяма.
- Степен 4 (животозастрашаваща): Окончателно прекратяване на лечението с DARZALEX.

#### *Пропуснатата доза*

Ако планирана доза DARZALEX е пропусната, дозата трябва да се приложи възможно най-скоро и схемата на прилагане трябва да се коригира съответно, при спазване на интервала на лечение.

#### *Модификация на дозата*

Не се препоръчва намаление на дозата на DARZALEX. Може да е необходимо забавяне на приложението, за да се даде възможност за възстановяване на броя на кръвните клетки при поява на хематологична токсичност (вж. точка 4.4). За информация относно лекарствените продукти, прилагани в комбинация с DARZALEX, вижте съответната Кратка характеристика на продукта.

### Препоръчителни съпътстващи лекарствени продукти

#### *Лекарствен продукт, прилаган преди инфузията*

Лекарствен продукт, прилаган преди инфузията трябва да се прилага за намаляване на риска от IRRs на всички пациенти 1-3 часа преди всяка инфузия на DARZALEX, както следва:

- Кортикостероид (дългодействащ или със средна продължителност на действие)
  - **Монотерапия:**  
Метилпреднизолон 100 mg или еквивалентна доза, приложена интравенозно. След втората инфузия дозата на кортикостероида може да се намали (перорален или интравенозен метилпреднизолон 60 mg).
  - **Комбинирана терапия:**  
Дексаметазон 20 mg (или еквивалент), прилаган преди всяка инфузия на DARZALEX. Когато дексаметазон е специфичният кортикостероид за основната схема на лечение, терапевтичната доза на дексаметазон ще служи като лекарствен продукт, прилаган преди инфузията в дните на инфузия на DARZALEX (вж. точка 5.1).  
Дексаметазон се прилага интравенозно преди първата инфузия на DARZALEX, а перорално приложение може да се има предвид преди последващите инфузии. Специфичните за допълнителна основна схема на лечение кортикостероиди (напр. преднизон) не трябва да се прилагат в дните на инфузия на DARZALEX, когато пациентите получават дексаметазон като лекарствен продукт, прилаган преди инфузията.
- Антипиретици (перорален парацетамол 650 до 1 000 mg)
- Антихистамин (перорален или интравенозен дифенхидрамин 25 до 50 mg или еквивалент).

#### *Лекарствен продукт, прилаган след инфузията*

Лекарствен продукт, прилаган след инфузията трябва да се прилага за намаляване на риска от IRR от забавен тип, както следва:

##### **Монотерапия:**

На всеки от двата дни, следващи всички инфузии (като се започне в деня след инфузията), трябва да се приложи перорален кортикостероид (20 mg метилпреднизолон или еквивалентна доза кортикостероид със средна продължителност на действие или дългодействащ в съответствие с местните стандарти).

##### **Комбинирана терапия:**

Да се обмисли приложението на ниска доза перорален метилпреднизолон ( $\leq 20$  mg) или еквивалентна доза в деня след инфузията на DARZALEX. Ако обаче основният кортикостероид, специфичен за схемата (напр. дексаметазон, преднизон), се прилага в деня след инфузията на DARZALEX, допълнителни лекарствени продукти, прилагани след инфузията може да не са необходими (вж. точка 5.1).

Освен това, при пациенти с анамнеза за хронична обструктивна белодробна болест, трябва да се обмисли прилагането на лекарствени продукти, прилагани след инфузията, включително краткочействащи и дългодействащи бронходилататори и инхалаторни кортикостероиди. След първите четири инфузии, ако пациентът няма тежки IRRs, приложението на инхалаторни лекарствени продукти след инфузията може да бъде прекратено по преценка на лекаря.

#### *Профилактика на реактивацията на херпес зостер вирус*

Трябва да се обмисли антивирусна профилактика за превенция на реактивацията на херпес зостер вирус.

### Специални популации

#### *Бъбречно увреждане*

Не са провеждани официални проучвания на даратумумаб при пациенти с бъбречно увреждане. Въз основа на популационни фармакокинетични (ПК) анализи не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

### *Чернодробно увреждане*

Не са провеждани официални проучвания на даратумумаб при пациенти с чернодробно увреждане. Въз основа на популационни РК анализи, не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

### *Старческа възраст*

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на DARZALEX при деца на възраст под 18 години не са установени.

Липсват данни (вж. точка 5.1).

### Начин на приложение

DARZALEX е за интравенозно приложение. Той се прилага като интравенозна инфузия след разреждане с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

### Реакции, свързани с инфузията

DARZALEX може да предизвика сериозни IRRs, включително анафилактични реакции (вж. точка 4.8). Тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи, като са съобщавани летални случаи.

Всички пациенти трябва да се проследяват по време на инфузията за IRRs. При пациентите, които получат IRRs от каквато и да е степен, наблюдението трябва да продължи след инфузията до отзвучаване на симптомите.

В клиничните проучвания IRRs се съобщават при приблизително половината от всички пациенти, лекувани с DARZALEX.

По-голямата част от IRRs настъпват при първата инфузия и са от степен 1-2 (вж. точка 4.8). Четири процента от всички пациенти имат IRR при повече от една инфузия. Има случаи на тежки реакции, включително бронхоспазъм, хипоксия, диспнея, хипертония, оток на ларинкса и белодробен оток. Симптомите включват предимно запушване на носа, кашлица, възпаление на гърлото, втрисане, повръщане и гадене. По-редки симптоми са свиркащи хрипове, алергичен ринит, пирексия, дискомфорт в гърдите, сърбеж и хипотония (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат предварително лекувани с антихистамини, антипиретици и кортикостероиди, за да се намали рискът от IRRs преди началото на лечението с DARZALEX. Инфузията DARZALEX трябва да се прекъсне при IRRs независимо от тяхната тежест и при необходимост трябва да се предприемат медицински грижи/поддържащо лечение за IRRs. При пациентите с IRRs степен 1, 2 или 3 скоростта на инфузия трябва да бъде намалена, при повторното ѝ започване. Ако настъпи анафилактична реакция или животозастрашаваща (степен 4) реакция, свързана с инфузията, незабавно трябва да се започне подходяща спешна

реанимация. Терапията с DARZALEX трябва да се преустанови незабавно и окончателно (вж. точки 4.2 и 4.3).

За намаляване на риска от IRRs от забавен тип, на всички пациенти след инфузии с DARZALEX трябва да се прилагат перорални кортикостероиди. Освен това, при пациенти с анамнеза за хронична обструктивна белодробна болест трябва да се обмисли използването на лекарствени продукти, прилагани след инфузията (например инхалаторни кортикостероиди, кратко- и дългодействащи бронходилататори), за овладяване на дихателните усложнения, ако се появят (вж. точка 4.2).

#### Неутропения/тромбоцитопения

DARZALEX може да повиши случаите на неутропения и тромбоцитопения, индуцирани от основната терапия (вж. точка 4.8).

Периодично по време на лечението трябва да се проследява пълната кръвна картина съгласно кратката характеристика на продукта, представена от производителя, за лекарствата от основната терапия. Пациентите с неутропения трябва да се проследяват за признаци на инфекция. Може да е необходимо забавяне на приложението на DARZALEX, за да се даде възможност за възстановяване на кръвната картина. Не се препоръчва намаление на дозата на DARZALEX. Да се имат предвид поддържащи грижи с трансфузии или растежни фактори.

#### Влияние при индиректен антиглобулинов тест (индиректен тест на Coombs)

Даратумумаб се свързва с CD38, намиращ се в ниска степен в червените кръвни клетки (RBCs) и може да даде положителен индиректен тест на Coombs. Медирианият от даратумумаб положителен индиректен тест на Coombs може да персистира до 6 месеца след последната инфузия даратумумаб. Трябва да се има предвид, че даратумумаб се свързва с RBCs и може да маскира откриването на антитела срещу слаби антигени в серума на пациента. Определянето на кръвната група (ABO) и Rh на пациента не се повлияват.

Пациентите трябва да бъдат подложени на скрининг и типизиране, преди да се започне лечение с даратумумаб. Преди да се започне лечението с даратумумаб, може да се помисли за фенотипиране в съответствие с местната практика. Генотипирането на червените кръвни клетки не се повлиява от даратумумаб и може да се извърши по всяко време.

В случай на планирана хемотрансфузия, трябва да се уведомят хемотрансфузионните центрове за това влияние при индиректни антиглобулинови тестове (вж. точка 4.5). Ако се налага спешно кръвопреливане, могат да бъдат преливани нетествани по кръстосан метод за ABO/RhD-съвместимост RBCs, съгласно практиките на локалните кръвни банки.

#### Влияние при определянето на пълния отговор

Даратумумаб е човешко IgG капа моноклонално антитяло, което може да се открие както с електрофореза на серумните протеини (SPE), така и с имунофиксация (IFE), използвани за мониториране на ендогенния M-протеин (вж. точка 4.5). Това влияние може да окаже ефект при определянето на пълния отговор и прогресията на заболяването при някои пациенти с IgG капа миеломен протеин.

#### Реактивиране на вируса на хепатит В (HBV)

При пациенти, лекувани с DARZALEX, се съобщава реактивиране на вируса на хепатит В, в някои случаи с летален изход. На всички пациенти трябва да се направи скринингово изследване за HBV преди започване на лечение с DARZALEX.

При пациенти с данни за положителен серологичен резултат за HBV, проследявайте за клинични и лабораторни признаци за реактивиране на HBV по време на и в продължение на най-малко шест месеца след края на лечението с DARZALEX. Лекувайте пациентите в съответствие с настоящите клинични ръководства. При клинични показания, обмислете консултация със специалист в лечението на хепатит.

При пациенти с реактивиране на HBV, докато им се прилага DARZALEX, лечението с DARZALEX трябва да се спре и да се започне подходящо лечение. Подновяването на



лечението с DARZALEX, при пациенти с адекватен контрол на реактивирането на HBV, трябва да се обсъди с лекари с опит в лечението на HBV.

#### Помощни вещества

Всеки флакон DARZALEX от 5 ml и 20 ml съдържа съответно 0,4 mmol и 1,6 mmol (9,3 mg и 37,3 mg) натрий. Това количество е еквивалентно съответно на 0,46% и 1,86% от препоръчителния максимален дневен прием на СЗО от 2 g натрий за възрастен.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Като IgG1κ моноклонално антитяло, малко вероятно е бъбречната екскреция и метаболизмът на интактен даратумумаб, медиран от чернодробните ензими, да представляват основни пътища на елиминиране. Като такива, вариациите в лекарство-метаболизиращите ензими, не се очаква да повлияят елиминирането на даратумумаб. Поради високия афинитет към уникален епитоп върху CD38, даратумумаб не се очаква да промени лекарство-метаболизиращите ензими.

Клиничните фармакокинетични оценки на даратумумаб в комбинация с леналидомид, помалидомид, талидомид, бортезомиб и дексаметазон не показват клинично значимо взаимодействие от типа „лекарство-лекарство“ между даратумумаб и тези нискомолекулни лекарствени продукти.

#### Влияние при индиректен антиглобулинов тест (Индиректен тест на Coombs)

Даратумумаб се свързва с CD38 на RBCs и интерферира с тестове за съвместимост, включително скрининг за антитела и кръстосана проба за съвместимост (вж. точка 4.4). Методите за намаляване на влиянието на даратумумаб включват третиране на еритроцитите с реагент дитиотреитол (DTT), за да се разкъса връзката с даратумумаб, или други локално валидирани методи. Тъй като определянето на кръвна група по системата Kell също е чувствително към третиране с DTT, след изключване или идентифициране на алоантитела, когато се използват RBCs, третирани с DTT, трябва да бъдат доставени Kell-отрицателни единици. За разлика от това, винаги може да се има предвид фенотипиране или генотипиране (вж. точка 4.4).

#### Влияние при електрофореза на серумните протеини и имунофиксация

Даратумумаб може да се открие при електрофореза на серумните протеини (SPE) и при имунофиксация (IFE), използвани за мониториране на моноклоналните имуноглобулини (M протеин). Това може да доведе до фалшиво положителни резултати от SPE и IFE при пациенти с IgG капа миеломен протеин, повлияващи началната оценка на пълния отговор според критериите на Международната работна група по миелом (International Myeloma Working Group, IMWG). При пациентите с персистиращ много добър частичен отговор, при които има съмнение за влияние на даратумумаб, трябва да се обмисли използването на валидиран IFE анализ, специфичен за даратумумаб, за да се разграничи даратумумаб от останалите ендогенни M протеини в серума на пациента за улесняване на определянето на пълнен отговор.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал/Контрацепция

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 3 месеца след спиране на лечението с DARZALEX.

##### Бременност

Липсват данни при хора или животни, за да се оцени рискът от употребата на даратумумаб по време на бременност. Известно е, че IgG1 моноклоналните антитела преминават през плацентата след първия триместър на бременността. Следователно даратумумаб не трябва да се използва по време на бременност, освен ако се прецени, че ползата от лечението на жената

надвишава потенциалните рискове за плода. Ако пациентката забременее, докато приема това лекарство, тя трябва да бъде информирана относно потенциалния риск за плода.

#### Кърмене

Не е известно дали даратумумаб се екскретира в кърмата при хора или в млякото при животни. Майчини IgG антитела се отделят в човешката кърма, но не навлизат в циркулацията на новороденото и кърмачето в незначителни количества, тъй като се разграждат в стомашно-чревния тракт и не се абсорбират.

Ефектът на даратумумаб при новородени/кърмачета е неизвестен. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с DARZALEX, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### Фертилитет

Няма налични данни, за да се определят потенциалните ефекти на даратумумаб върху фертилитета при мъже или жени (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

DARZALEX не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Има обаче съобщения за умора при пациенти, приемащи даратумумаб, и това трябва да се има предвид при шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции от всяка степен (при  $\geq 20\%$  от пациентите) са IRRs, умора, гадене, диария, запек, пирексия, диспнея, кашлица, неутропения, тромбоцитопения, анемия, периферен едем, астения, периферна сензорна невропатия и инфекция на горните дихателни пътища. Сериозните нежелани реакции са сепсис, пневмония, бронхит, инфекция на горните дихателни пътища, белодробен оток, грип, пирексия, дехидратация, диария и предсърдно мъждене.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 6 обобщава нежеланите реакции, които се наблюдават при пациенти, приемащи DARZALEX. Данните отразяват експозицията на DARZALEX (16 mg/kg) при 2 066 пациенти с мултиплен миелом, сред които 1 910 пациенти са получавали DARZALEX в комбинация с основни схеми на лечение, и 156 пациенти са получавали DARZALEX като монотерапия. Постмаркетинговите нежелани реакции също са включени.

В Проучване ММУ3006 броят на CD34+ клетките е числено по-нисък в рамото на D-VTd в сравнение с рамото с VTd (медиана: D-VTd:  $6,3 \times 10^6/\text{kg}$ ; VTd  $8,9 \times 10^6/\text{kg}$ ) и при пациентите, завършили мобилизацията, повече пациенти в групата с D-VTd получават плериксафор в сравнение с пациентите в рамото на VTd (D-VTd: 21,7%; VTd: 7,9%). Честотата на приемане на присадката и хематопоетично възстановяване е подобна при пациентите с трансплантация в рамената с D-VTd и с VTd (D-VTd: 99,8%; VTd: 99,6%; измерено чрез възстановяването на неутрофилите  $> 0,5 \times 10^9/\text{l}$ , левкоцитите  $> 1,0 \times 10^9/\text{l}$  и тромбоцитите  $> 50 \times 10^9/\text{l}$  без трансфузия).

Честотите се определят като много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) и много редки ( $< 1/10\ 000$ ). При всяко групиране по честота, където е приложимо, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 6: Нежелани лекарствени реакции при пациенти с мултиплен миелом, лекувани с DARZALEX 16 mg/kg**

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота	Разпространение (%)	
			Всички степени	Степен 3-4
<b>Инфекции и инфестации</b>	Инфекция на горните дихателни пътища <sup>a</sup>	Много чести	41	3
	Бронхит <sup>a</sup>		17	2
	Пневмония <sup>a</sup>		16	10
	Инфекция на пикочните пътища	Чести	8	1
	Грип		5	1*
	Сепсис <sup>a</sup>		4	4
	Цитомегалвирусна инфекция <sup>a</sup>		1	<1*
	Реактивиране на вируса на Хепатит В <sup>b</sup>	Нечести	-	-
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	Неутропения <sup>a</sup>	Много чести	44	39
	Тромбоцитопения <sup>a</sup>		31	19
	Анемия <sup>a</sup>		27	12
	Лимфопения <sup>a</sup>		14	11
	Левкопения <sup>a</sup>		12	6
<b>Нарушения на имунната система</b>	Анафилактична реакция <sup>b</sup>	Редки	-	-
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	Намален апетит	Много чести	12	1
	Хипергликемия	Чести	7	3
	Хипокалцемия		6	1
	Дехидратация		3	1*
<b>Нарушения на нервната система</b>	Периферна сензорна невропатия	Много чести	32	3
	Главоболие		12	< 1*
	Парестезия		11	< 1*
	Синкоп	Чести	2	2*
<b>Сърдечни нарушения</b>	Предсърдно мъждене	Чести	4	1
<b>Съдови нарушения</b>	Хипертония <sup>a</sup>	Много чести	10	5
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	Кашлица <sup>a</sup>	Много чести	25	< 1*
	Диспнея <sup>a</sup>		21	3
	Белодробен оток <sup>a</sup>	Чести	1	< 1
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Запек	Много чести	33	1
	Диария		32	4
	Гадене		26	2*
	Повръщане		16	1*
	Панкреатит <sup>a</sup>	Чести	1	1
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	Болки в гърба	Много чести	18	2
	Мускулни спазми		14	< 1*
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Умора	Много чести	26	4
	Периферен оток <sup>a</sup>		26	1
	Пирексия		23	2
	Астения		21	2
	Втрисане	Чести	9	< 1*

<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	Реакция, свързана с инфузията <sup>b</sup>	Много чести	40	4
--	--	-------------	----	---

\* Без Степен 4

<sup>a</sup> Показва групиране на термини

<sup>b</sup> Постмаркетингова нежелана реакция

<sup>b</sup> Реакция, свързана с инфузията, включва термини, определени от изследователите като свързани с инфузията, вижте по-долу.

### Описание на избрани нежелани реакции

#### *Реакции, свързани с инфузията (IRRs)*

В клиничните проучвания (монотерапия и комбинирани лечения; N = 2066) честотата на IRR от всички степени е 37% при първата (16 mg/kg, Седмица 1) инфузия на DARZALEX, 2% при инфузията на Седмица 2 и кумулативно 6% при последващите инфузии. По-малко от 1% от пациентите имат IRRs от степен 3/4 при инфузията на Седмица 2 или последващите инфузии.

Медианата на времето до поява на реакция е 1,5 часа (диапазон: 0 до 72,8 часа). Честотата на модификации на инфузията поради реакции е 36%. Медианата на продължителност на инфузиите на 16 mg/kg за 1-та Седмица, 2-та Седмица и последващите инфузии е съответно около 7, 4 и 3 часа.

Тежките IRRs включват бронхоспазъм, диспнея, оток на ларинкса, белодробен оток, хипоксия и хипертония. Другите IRRs включват назална конгестия, кашлица, втрисане, дразнене на гърлото, повръщане и гадене (вж. точка 4.4).

Когато приложението на DARZALEX се прекъсне поради ASCT (Проучване MMY3006) за период с медиана от 3,75 (диапазон: 2,4; 6,9) месеца, след подновяване на приложението му честотата на IRRs е 11% при първата инфузия след ASCT. Скоростта на инфузия/обемът на разреждане след подновяването са същите като използваните при последната инфузия на DARZALEX преди прекъсването поради ASCT. IRRs, възникващи след подновяването на DARZALEX след ASCT, съответстват по отношение на симптомите и тежестта (степен 3/4: <1%) на реакциите, съобщени в предишните проучвания на Седмица 2 или последващите инфузии.

В Проучване MMY1001 при пациентите, получаващи комбинирано лечение с даратумумаб (n=97), първата доза 16 mg/kg даратумумаб на Седмица 1 е разделена в два дни, т.е. 8 mg/kg съответно на Ден 1 и на Ден 2. Честотата на IRR от всякаква степен е 42%, като 36% от пациентите са получили IRR на Ден 1 от Седмица 1, 4% на Ден 2 от Седмица 1, а 8% при последващите инфузии. Медианата на времето до начало на реакцията е 1,8 часа (диапазон: 0,1 до 5,4 часа). Честотата на прекъсване на инфузията поради реакции е 30%. Медианата на продължителност на инфузията е 4,2 h за Седмица 1-Ден 1, 4,2 h за Седмица 1-Ден 2 и 3,4 часа за последващите инфузии.

#### *Инфекции*

При пациентите, получаващи комбинирана терапия с DARZALEX, се съобщават инфекции степен 3 или 4, както следва:

Проучвания на рецидивиращи/рефрактерни пациенти: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd: 28%.

Проучвания на новодиагностицирани пациенти: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.

Във всички проучвания пневмония е най-често съобщаваната тежка (степен 3 или 4) инфекция. В проучвания с активна контрола, случаи на преустановяване на лечението поради инфекции възникват при 1-4% от пациентите. Инфекциите с летален изход се дължат предимно на пневмония и сепсис.

При пациентите, получаващи комбинирана терапия с DARZALEX, летални инфекции (степен 5) се съобщават, както следва:

Проучвания на рецидивиращи/рефрактерни пациенти: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%

Проучвания на новодиагностицирани пациенти: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%.

Легенда: D=даратумумаб; Vd=бортезомиб-дексаметазон; Rd=леналидомид-дексаметазон; Pd=помалидомид-дексаметазон; VMP=бортезомиб-мелфалан-преднизон; VTd=бортезомиб-талидомид-дексаметазон.

### Хемолiza

Съществува теоретичен риск от хемолiza. Този сигнал по отношение на безопасността ще бъде под непрекъснато наблюдение при събиране на данни за безопасност от клинични проучвания и постмаркетингови данни.

### Други специални популации

В проучването фаза III MMY3007, което сравнява лечението с D-VMP с лечението с VMP при пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом, които не са подходящи за автоложна трансплантация на стволови клетки, анализът на безопасността при подгрупата пациенти с функционален скор по скалата на Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), съответства на общата популация (вж. точка 5.1).

### Пациенти в старческа възраст

От 2 459 пациенти, които получават DARZALEX в препоръчителната доза, 38% са на възраст от 65 до 75 години, а 15% са на възраст 75 или повече години. Не са наблюдавани общи разлики в ефективността въз основа на възрастта. Честотата на сериозните нежелани реакции е по-висока при по-възрастните, отколкото при по-младите пациенти. Сред пациентите с рецидивиращ и рефрактерен мултиплен миелом (n=1 213), най-честите сериозни нежелани реакции, появяващи се по-често при пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години) са пневмония и сепсис. Сред пациентите с новодиагностициран мултиплен миелом, които не са подходящи за автоложна трансплантация на стволови клетки (n=710), най-честата сериозна нежелана реакция, която се среща по-често при пациенти в старческа възраст ( $\geq 75$  години), е пневмония.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

### Симптоми и признаци

Липсва опит по отношение на предозиране в клинични проучвания. В клинично проучване са прилагани интравенозно дози до 24 mg/kg.

### Лечение

Не е известен специфичен антидот при предозиране с даратумумаб. В случай на предозиране, пациентът трябва да се наблюдава за признаци или симптоми на нежелани реакции и трябва да се започне веднага подходящо симптоматично лечение.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела, АТС код: L01XC24

### Механизъм на действие

Даратумумаб е IgG1к човешко моноклонално антитяло (mAb), което се свързва с CD38 протеина, експресиран във висока степен на повърхността на миеломните туморни клетки, както и други видове клетки и тъкани на различни нива. CD38 протеин има множество функции, като рецептор-медирана адхезия, сигнализация и ензимна активност.

Установено е, че даратумумаб инхибира мощно *in vivo* растежа на CD38-експресиращите туморни клетки. Въз основа на *in vitro* проучвания, даратумумаб може да упражнява множествени ефекторни функции, водещи до имунно-медирана туморна клетъчна смърт. Тези проучвания показват, че даратумумаб може да индуцира туморен разпад чрез комплемент-зависима цитотоксичност, антитяло-зависима клетъчно-медирана цитотоксичност и антитяло-зависима клетъчна фагоцитоза при злокачествени заболявания с експресия на CD38. Една субпопулация на миелоидни супресорни клетки (CD38+MDSCs), регулаторни Т-клетки (CD38+T<sub>regs</sub>) и В-клетки (CD38+B<sub>regs</sub>) намалява от даратумумаб-медиран клетъчен лизис. Известно е също, че Т клетките (CD3+, CD4+ и CD8+) експресират CD38 в зависимост от етапа на развитие и степента на активиране. При лечение с даратумумаб са наблюдавани значителни увеличения на абсолютния брой Т-клетки CD4+ и CD8+ и процента на лимфоцитите в периферната кръв и в костния мозък. Освен това ДНК секвениране на Т-клетъчен рецептор потвърждава, че клоалността на Т-клетките се увеличава при лечение с даратумумаб, показвайки имуномодулиращи ефекти, които могат да допринесат за клиничен отговор.

Даратумумаб индуцира апоптоза *in vitro* след Fc-медирано кръстосано свързване. В допълнение, даратумумаб модулира CD38 ензимната активност, като инхибира циклазната активност на ензима и стимулира хидролазната активност. Значимостта на тези *in vitro* ефекти в клинични условия, както и последиците за растежа на тумора, не са добре изяснени.

### Фармакодинамични ефекти

#### *Клетки естествени убийци (NK) и Т-клетки*

Знае се, че NK клетките експресират високи нива на CD38 и са чувствителни на даратумумаб-медиран клетъчен лизис. При лечение с даратумумаб се наблюдава понижение на абсолютния брой и процент на общите NK клетки (CD16 + CD56 +) и активираните (CD16 + CD56<sup>dim</sup>) NK клетки в периферната кръв и костния мозък. Въпреки това, изходните нива на NK клетките не показват връзка с клиничния отговор.

### Имуногенност

При по-малко от 1% от пациентите, лекувани с интравенозен даратумумаб в клинични проучвания, се развиват в хода на лечението анти-даратумумаб антитела.

### Клинична ефикасност и безопасност

#### *Новодиагностициран мултиплен миелом*

Комбинирано лечение с леналидомид и дексаметазон при пациенти, които не са подходящи за автоложна трансплантация на стволови клетки:

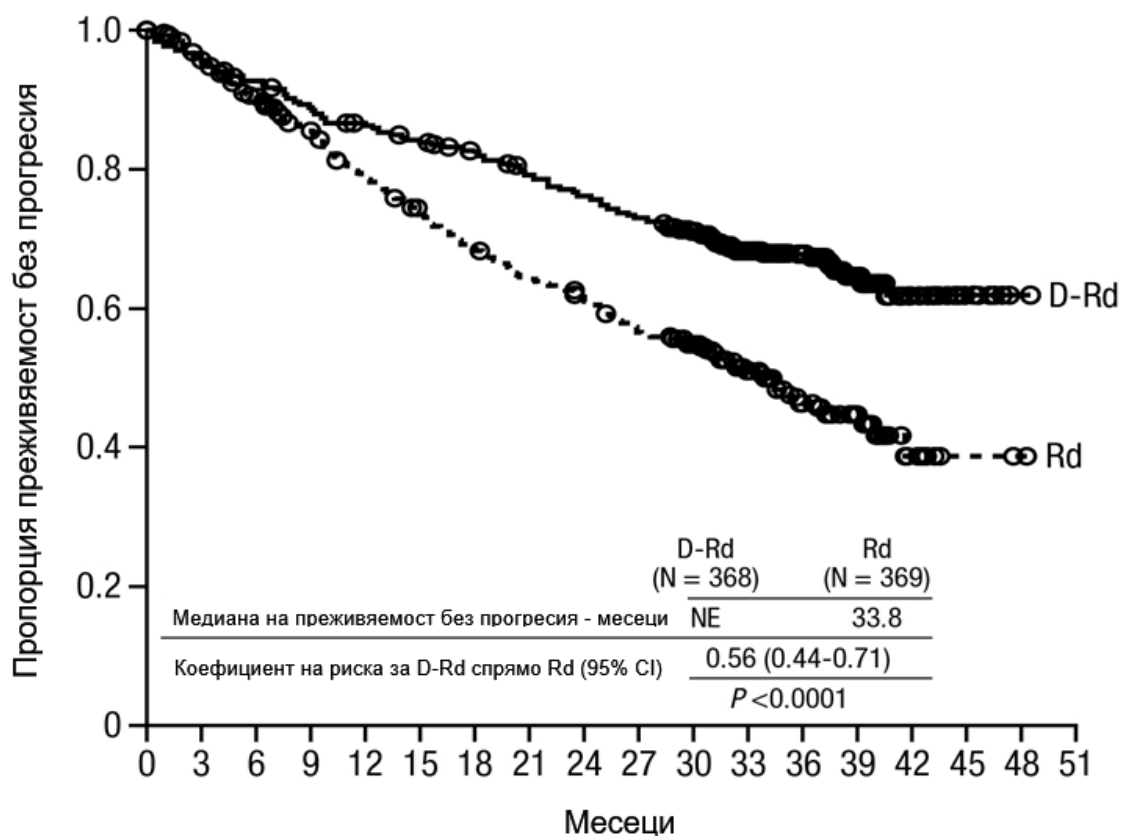
Проучване MMY3008, открито, рандомизирано, активно-контролирано проучване фаза III, сравнява лечение с DARZALEX 16 mg/kg в комбинация с леналидомид и ниска доза дексаметазон (DRd) с лечение с леналидомид и ниска доза дексаметазон (Rd) при пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом. Леналидомид (25 mg прилаган перорално веднъж дневно на Дни 1-21 от повтарящи се 28-дневни [4-седмични] цикли) се прилага с ниска доза перорален или интравенозен дексаметазон 40 mg/седмица (или намалена доза от 20 mg/седмица при пациенти >75 години или индекс на телесната маса [body mass index, BMI] <18,5). В дните на инфузия на DARZALEX дозата на дексаметазон се прилага като лекарствен продукт, прилаган преди инфузията. Корекции на дозата за леналидомид и дексаметазон се извършват съгласно кратката характеристика на продукта, предоставена от производителя. Лечението продължава в двете рамена до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Рандомизирани са общо 737 пациента – 368 в рамото на DRd и 369 в рамото на Rd. Изходните демографски данни и характеристиките на заболяването са сходни между двете терапевтични рамена. Медианата на възрастта е 73 (диапазон: 45-90) години, като 44% от пациентите са на

възраст  $\geq 75$  години. Повечето са от бялата раса (92%), мъже (52%), 34% имат скор за функционално състояние по скалата на Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0, 49,5% имат скор по ECOG 1, а 17% имат скор по ECOG  $>2$ . Двадесет и седем процента имат заболяване стадий I по Международната стадираща система (ISS), 43% имат ISS стадий II и 29% имат ISS стадий III. Ефикасността е оценена чрез преживяемостта без прогресия (PFS) въз основа на критериите на Международната работна група по миелом (International Myeloma Working Group, IMWG).

Проучване ММУ3008 показва подобрене на преживяемостта без прогресия (PFS) в рамото на DRd в сравнение с рамото на Rd; медианата на PFS не е достигната в рамото на DRd и е 31,9 месеца в рамото на Rd (коефициент на риск [HR]=0,56; 95% CI: 0,43, 0,73;  $p<0,0001$ ), което представлява 44% намаление на риска от прогресия на заболяването или смърт при пациентите, лекувани с DRd. Резултатите от актуализирания анализ на PFS приблизително 9 месеца след официалното приключване на проучването продължават да показват подобрене на PFS при пациентите в рамото на DRd в сравнение с рамото на Rd. Медианата на PFS не е достигната в рамото на DRd и е 33,8 месеца в рамото на Rd (HR=0,56; 95% CI: 0,44, 0,71;  $p<0,0001$ ).

**Фигура 1: Крива на Карпан-Меиер на PFS в Проучване ММУ3008**



Пациенти в риск

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

Допълнителни резултати за ефикасност от Проучване ММУ3008 са представени в Таблица 7 по-долу.

**Таблица 7: Допълнителни резултати за ефикасност от Проучване ММУ3008<sup>a</sup>**

	<b>DRd (n=368)</b>	<b>Rd (n=369)</b>
Общ отговор (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)] <sup>a</sup>	342 (92,9%)	300 (81,3%)
p-стойност <sup>b</sup>	<0,0001	
Неоспорим пълен отговор (sCR)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Пълен отговор (CR)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Много добър частичен отговор (VGPR)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Частичен отговор (PR)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
CR или по-добър (sCR + CR)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
p-стойност <sup>b</sup>	<0,0001	
VGPR или по-добър (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
p-стойност <sup>b</sup>	<0,0001	
Честота на отрицателно MRD <sup>a,b</sup> n(%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
95% CI (%)	(19,9%, 28,9%)	(4,9%, 10,5%)
Съотношение на шансовете с 95% CI <sup>c</sup>	4,04 (2,55, 6,39)	
p-стойност <sup>d</sup>	<0,0001	

DRd=даратумумаб-леналидомид-дексаметазон; Rd= леналидомид-дексаметазон; MRD=минимално остатъчно заболяване; CI=доверителен интервал

<sup>a</sup> Въз основа на intent-to-treat популация

<sup>b</sup> p-стойност от хи-квадрат тест на Cochran Mantel-Haenszel

<sup>c</sup> Въз основа на праг 10<sup>-5</sup>

<sup>d</sup> Използвано е изчисление по Mantel-Haenszel на общото съотношение на шансовете за нестратифицирани таблици. Съотношение на шансовете > 1 показва предимство за DRd.

<sup>e</sup> p-стойност от точния тест на Fisher.

При респондерите медианата на времето до отговор е 1,05 месеца (диапазон: 0,2-12,1 месеца) в групата на DRd и 1,05 месеца (диапазон: 0,3-15,3 месеца) в групата на Rd. Медианата на продължителност на отговора не е достигната в групата на DRd и е 34,7 месеца (95% CI: 30,8, не може да се оцени) в групата на Rd.

Комбинирано лечение с бортезомиб, мелфалан и преднизон (VMP) при пациенти, които не са подходящи за автоложна трансплантация на стволови клетки:

Проучване ММУ3007, открито, рандомизирано, активно-контролирано проучване фаза III, сравнява лечението с DARZALEX 16 mg/kg в комбинация с бортезомиб, мелфалан и преднизон (D-VMP) с лечението с VMP при пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом.

Бортезомиб е прилаган чрез подкожна инжекция в доза 1,3 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност два пъти седмично на Седмици 1, 2, 4 и 5 за първия 6-седмичен цикъл (Цикъл 1; 8 дози), последвано от веднъж седмично приложение на Седмици 1, 2, 4 и 5 за още осем 6-седмични цикли (Цикли 2-9; 4 дози на цикъл). Мелфалан в доза 9 mg/m<sup>2</sup> и преднизон 60 mg/m<sup>2</sup> се прилагат перорално в Дни 1 до 4 от девет 6-седмични цикли (Цикли 1-9). Лечението с DARZALEX продължава до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност.

Рандомизирани са общо 706 пациенти: 350 в рамото на D-VMP и 356 в рамото на VMP.

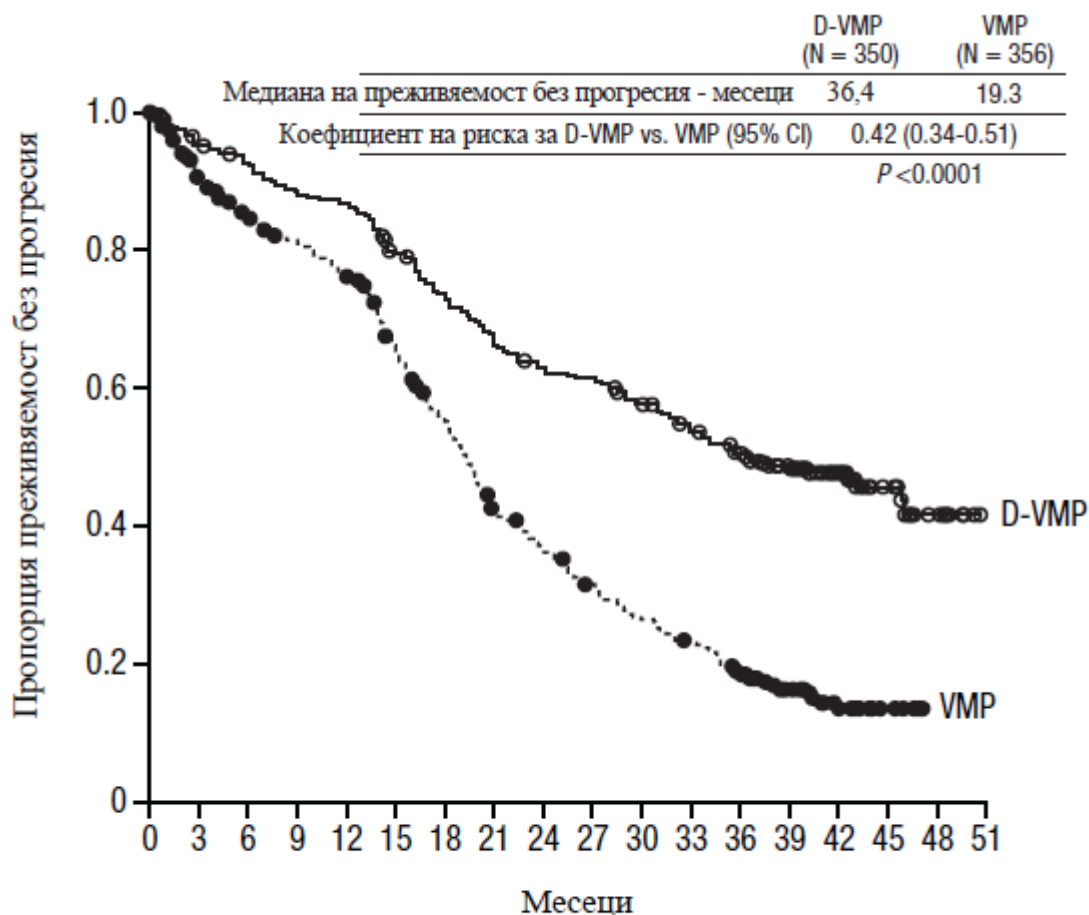
Изходните демографски данни и характеристики на заболяването са подобни в двете групи на лечение. Медианата на възрастта е 71 (диапазон: 40-93) години, като 30% от пациентите са ≥75-годишна възраст. Повечето са от бялата раса (85%), жени (54%), 25% имат функционален скор по ECOG 0, 50% имат скор по ECOG 1, а 25% имат скор по ECOG 2. Пациентите имат IgG/IgA/лековерижен миелом в 64%/22%/10% от случаите, 19% имат заболяване ISS стадий I, 42% имат ISS стадий II, 38% имат ISS стадий III, а 84% имат цитогенетични изследвания със стандартен риск. Ефикасността е оценена чрез PFS въз основа на критериите на IMWG и на общата преживяемост (OS).

При медиана на проследяване от 16,5 месеца първичният анализ на PFS в Проучване ММУ3007 показва подобрене в рамото на D-VMP в сравнение с рамото на VMP; медианата на PFS не е достигната в рамото с D-VMP и е 18,1 месеца в рамото на VMP (HR=0,5; 95% CI: 0,38; 0,65; p<0,0001). Резултатите от актуализиран анализ на PFS след медиана на проследяване от 40 месеца продължават да показват подобрене на PFS при пациентите в рамото на D-VMP в



сравнение с рамото на VMP. Медианата на PFS е 36,4 месеца в рамото на D-VMP и 19,3 месеца в рамото на VMP (HR=0,42; 95% CI: 0,34, 0,51;  $p<0,0001$ ), което представлява 58% намаление на риска от прогресия на заболяването или смърт при пациентите, лекувани с D-VMP.

**Фигура 2: Крива на Kaplan-Meier на PFS в Проучване ММУ3007**

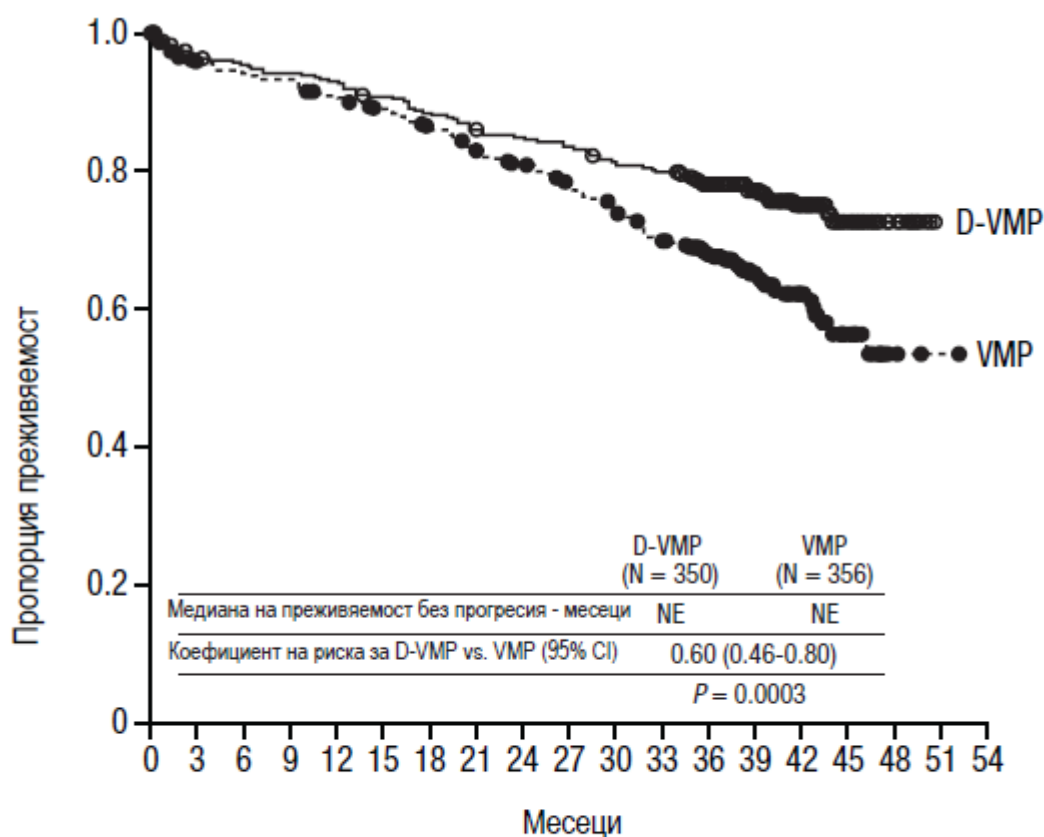


Пациенти в риск

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

След медиана на проследяване от 40 месеца D-VMP показва предимство по отношение на общата преживяемост (OS) в сравнение с рамото с VMP (HR=0,60; 95% CI: 0,46, 0,80;  $p=0,0003$ ), което представлява 40% намаление на риска от смърт при пациентите, лекувани в рамото на D-VMP. Медианата на OS не е достигната и в двете рамена.

Фигура 3: Крива на Карпан-Меиер на OS в Проучване ММУ3007



Пациенти в риск

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
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

Допълнителни резултати за ефикасност от Проучване ММУ3007 са представени в Таблица 8 по-долу.

Таблица 8: Допълнителни резултати за ефикасност от Проучване ММУ3007<sup>a</sup>

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Общ отговор (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
р-стойност <sup>б</sup>	<0,0001	
Неоспорим пълен отговор (sCR) [n(%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Пълен отговор (CR) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Много добър частичен отговор (VGPR) [n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Частичен отговор (PR) [n(%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
Честота на отрицателно MRD (95% CI) <sup>в</sup> (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Съотношение на шансовете с 95% CI <sup>г</sup>	4,36 (2,64; 7,21)	
р-стойност <sup>д</sup>	<0,0001	

D-VMP=даратумумаб-бортезомиб-мелфалан-преднизон; VMP=бортезомиб-мелфалан-преднизон; MRD=минимално остатъчно заболяване; CI=доверителен интервал

<sup>a</sup> Въз основа на intent-to-treat популация

<sup>б</sup> р-стойност от хи-квадрат тест на Cochran Mantel-Haenszel

<sup>в</sup> Въз основа на праг 10<sup>-5</sup>

<sup>г</sup> Използвано е изчисление по Mantel-Haenszel на общото съотношение на шансовете за стратифицирани таблици. Съотношение на шансовете > 1 показва предимство за D-VMP.

<sup>д</sup> р-стойност от точния тест на Fisher.

При респондерите медианата на времето до отговор е 0,79 месеца (диапазон: 0,4 до 15,5 месеца) в групата с D-VMP и 0,82 месеца (диапазон: 0,7 до 12,6 месеца) в групата с VMP. Медианата на

продължителност на отговора не е достигната в групата с D-VMP и е 21,3 месеца (диапазон: 18,4, не може да се оцени) в групата с VMP.

Извършен е анализ по подгрупи при пациентите на възраст най-малко 70 години или при пациентите на възраст 65-69 години с функционален скор по ECOG 2 или под 65-годишна възраст със значителни съпътстващи заболявания или функционален скор по ECOG 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Резултатите за ефикасност в тази подгрупа съответстват на общата популация. В тази подгрупа медианата на PFS не е достигната в групата с D-VMP и е 17,9 месеца в групата с VMP (HR=0,56; 95% CI: 0,42; 0,75); p<0,0001). Общата честота на отговор е 90% в групата с D-VMP и 74% в групата с VMP (честота на VGPR: 29% в групата с D-VMP и 26% в групата с VMP; CR: 22% в групата с D-VMP и 18% в групата с VMP; честота на sCR: 20% в групата с D-VMP и 7% в групата с VMP). Резултатите за безопасност в тази подгрупа съответстват на общата популация. Освен това, анализите за безопасност в подгрупата пациенти с функционален скор по ECOG 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84) също съответстват на общата популация.

Комбинирано лечение с бортезомиб, талидомид и дексаметазон (VTd) при пациенти, подходящи за автоложна трансплантация на стволови клетки (ASCT):

Проучване ММУ3006 е открито, рандомизирано, активно-контролирано проучване фаза III в две части. Част 1 сравнява индукционно и консолидиращо лечение с DARZALEX 16 mg/kg в комбинация с бортезомиб, талидомид и дексаметазон (D-VTd) с лечение с бортезомиб, талидомид и дексаметазон (VTd) при пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом, подходящи за ASCT. Фазата на консолидиращо лечение започва минимум 30 дни след ASCT, когато пациентът се е възстановил достатъчно и приемането на присадката е пълно. В част 2, участниците, които са с поне частичен отговор (PR) до ден 100 след трансплантация са повторно рандомизирани в съотношение 1:1, на поддържащо лечение с даратумумаб или само наблюдавани. По-долу са описани само резултати от Част 1.

Бортезомиб се прилага чрез подкожна или интравенозна инжекция в доза 1,3 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност два пъти седмично в продължение на две седмици (Дни 1, 4, 8 и 11) от повтарящите се 28-дневни (4-седмични) цикли на индукционно лечение (Цикли 1-4) и два консолидиращи цикъла (Цикли 5 и 6) след ASCT след Цикъл 4. Талидомид се прилага перорално в доза 100 mg дневно по време на шестте цикъла с бортезомиб. Дексаметазон (перорален или интравенозен) се прилага в доза 40 mg в Дни 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 и 23 от Цикли 1 и 2 и в доза 40 mg в Дни 1-2 и 20 mg в последващите дни на приложение (Дни 8, 9, 15, 16) от Цикли 3-4. Дексаметазон 20 mg се прилага в Дни 1, 2, 8, 9, 15, 16 от Цикли 5 и 6. В дните на инфузия на DARZALEX дозата на дексаметазон се прилага интравенозно като лекарствен продукт, прилаган преди инфузията. Корекции на дозите на бортезомиб, талидомид и дексаметазон се правят съгласно кратката характеристика на продукта, представена от производителя.

Рандомизирани са общо 1085 пациенти: 543 в рамото на D-VTd и 542 в рамото на VTd. Изходните демографски данни и характеристики на заболяването са подобни между двете групи на лечение. Медианата на възрастта е 58 (диапазон: 22 до 65) години. Всички пациенти са ≤ 65 години: 43% са във възрастовата група ≥ 60-65 години, 41% са във възрастовата група ≥ 50-60 години и 16% са на възраст под 50 години. Повечето са мъже (59%), 48% имат функционален скор по ECOG 0, 42% имат функционален скор по ECOG 1 и 10% имат функционален скор по ECOG 2. Четиридесет процента имат заболяване в стадий I по Международната система за стадиране (International Staging System, ISS), 45% имат стадий II по ISS и 15% имат стадий III по ISS.

Ефикасността е оценявана по честота на неоспорим пълнен отговор (sCR) в Ден 100 след трансплантацията и преживяемостта без прогресия (PFS).

**Таблица 9: Резултати за ефикасност от Проучване ММУ3006<sup>a</sup>**

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	P-стойност <sup>б</sup>
Оценка на отговора в Ден 100 след трансплантацията			
Неоспорим пълен отговор (sCR)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010
CR или по-добър (sCR+CR)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	<0,0001
Много добър частичен отговор или по-добър (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
Отрицателно MRD <sup>б, г</sup> n (%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	<0,0001
95% CI (%)	(59,5%; 67,8%)	(39,3%; 47,8%)	
Съотношение на шансовете с 95% CI <sup>г</sup>	2,27 (1,78; 2,90)		
Отрицателно MRD в комбинация с CR или по-добро <sup>б</sup> n(%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	<0,0001
95% CI (%)	(29,7%; 37,9%)	(16,6%; 23,5%)	
Съотношение на шансовете с 95% CI <sup>г</sup>	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd=даратумаб-бортезомиб-талидомид-дексаметазон; VTd=бортезомиб-талидомид-дексаметазон; MRD=минимално остатъчно заболяване; CI=доверителен интервал

<sup>a</sup> Въз основа на intent-to-treat популация

<sup>б</sup> p-стойност от хи-квадрат тест на Cochran Mantel-Haenszel.

<sup>в</sup> Въз основа на праг 10<sup>-5</sup>

<sup>г</sup> Независимо от отговора по критериите на IMWG

<sup>д</sup> Използвано е изчисление по Mantel-Haenszel на общото съотношение на шансовете за стратифицирани таблици.

Резултатите от анализа на PFS чрез цензуриране на пациенти, които са рандомизирани за поддържащо лечение с даратумаб при втората рандомизация, показват HR=0,50; 95% CI: 0,34, 0,75; p=0,0005 към датата на втората рандомизация.

#### *Рецидивирал/рефрактерен мултиплен миелом*

##### Монотерапия

Клиничната ефикасност и безопасност на монотерапията с DARZALEX при лечение на възрастни пациенти с рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом, чиято предишна терапия включва протеазомен инхибитор и имуномодулаторно средство и които са показали прогресия на заболяването при последната терапия, са демонстрирани в две открити проучвания.

В Проучване ММУ2002, 106 пациенти с рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом получават 16 mg/kg DARZALEX до прогресия на заболяването. Медианата на възрастта на пациентите е 63,5 години (диапазон от 31 до 84 години), 11% от пациентите са ≥75 години, 49% са мъже и 79% са от европейска раса. Пациентите получават средно 5 предшестващи линии терапия. Осемдесет процента от пациентите са подложени на предходна автоложна трансплантация на стволови клетки (ASCT). Предшестващите терапии включват бортезомиб (99%), леналидомид (99%), помалидомид (63%) и карфилзомиб (50%). На изходно ниво 97% от пациентите са рефрактерни на последната линия на лечение, 95% са рефрактерни както на протеазомен инхибитор (PI), така и на имуномодулиращо средство (IMiD), 77% са рефрактерни на алкилиращи средства, 63% са рефрактерни на помалидомид и 48% от пациентите са рефрактерни на карфилзомиб.

Резултатите за ефикасност от предварително планирания междинен анализ, въз основа на оценка на Комитет за независим преглед (Independent Review Committee, IRC) са представени в таблица 10 по-долу.

**Таблица 10: Оценени от IRC резултати за ефикасност от проучване MMY2002**

<b>Крайна точка за ефикасност</b>	<b>DARZALEX 16 mg/kg N=106</b>
Обща степен на отговор <sup>1</sup> (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)] 95% CI (%)	31 (29,2) (20,8, 38,9)
Неоспорим пълен отговор (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Пълен отговор (CR) [n]	0
Много добър частичен отговор (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Частичен отговор (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Степен на клинична полза (ORR+MR) [n(%)]	36 (34,0)
Средна продължителност на отговора [месеци (95% CI)]	7,4 (5,5, NE)
Средно време до отговор [месеци (диапазон)]	1 (0,9; 5,6)

<sup>1</sup> Първична крайна точка за ефикасност (критерии на International Myeloma Working Group)  
CI=доверителен интервал; NE=не е оценено; MR=минимален отговор

Общата степен на отговор (ORR) в MMY2002 е сходна независимо от типа предходна антимиеломна терапия.

При актуализация на данните за преживяемост при средна продължителност на проследяване 14,7 месеца, средната обща преживяемост (OS) е 17,5 месеца (95% CI: 13,7, не е оценена).

При проучване GEN501, 42 пациенти с рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом получават 16 mg/kg DARZALEX до прогресия на заболяването. Медианата на възрастта на пациентите е 64 години (диапазон от 44 до 76 години), 64% са мъже и 76% са от европейска раса. Пациентите в проучването получават средно 4 предшестващи линии терапия. Седемдесет и четири процента от пациентите получават предходна ASCT. Предшестващите терапии включват бортезомиб (100%), леналидомид (95%), помалидомид (36%) и карфилзомиб (19%). На изходно ниво 76% от пациентите са рефрактерни на последната линия на лечение, 64% са рефрактерни както на PI, така и на IMiD, 60% са рефрактерни на алкилиращи средства, 36% са рефрактерни на помалидомид и 17% са рефрактерни на карфилзомиб.

Предварително планираният междинен анализ показва, че лечението с даратумумаб 16 mg/kg води до 36% ORR с 5% CR и 5% VGPR. Средното време до отговор е 1 месец (диапазон от 0,5 до 3,2). Средната продължителност на отговор не е постигната (95% CI: 5,6 месеца, не е оценена).

При актуализация на данните за преживяемост при средна продължителност на проследяване 15,2 месеца, средната OS не е постигната (95% CI: 19,9 месеца, не е оценена), със 74% все още живи пациенти.

Комбинирано лечение с леналидомид

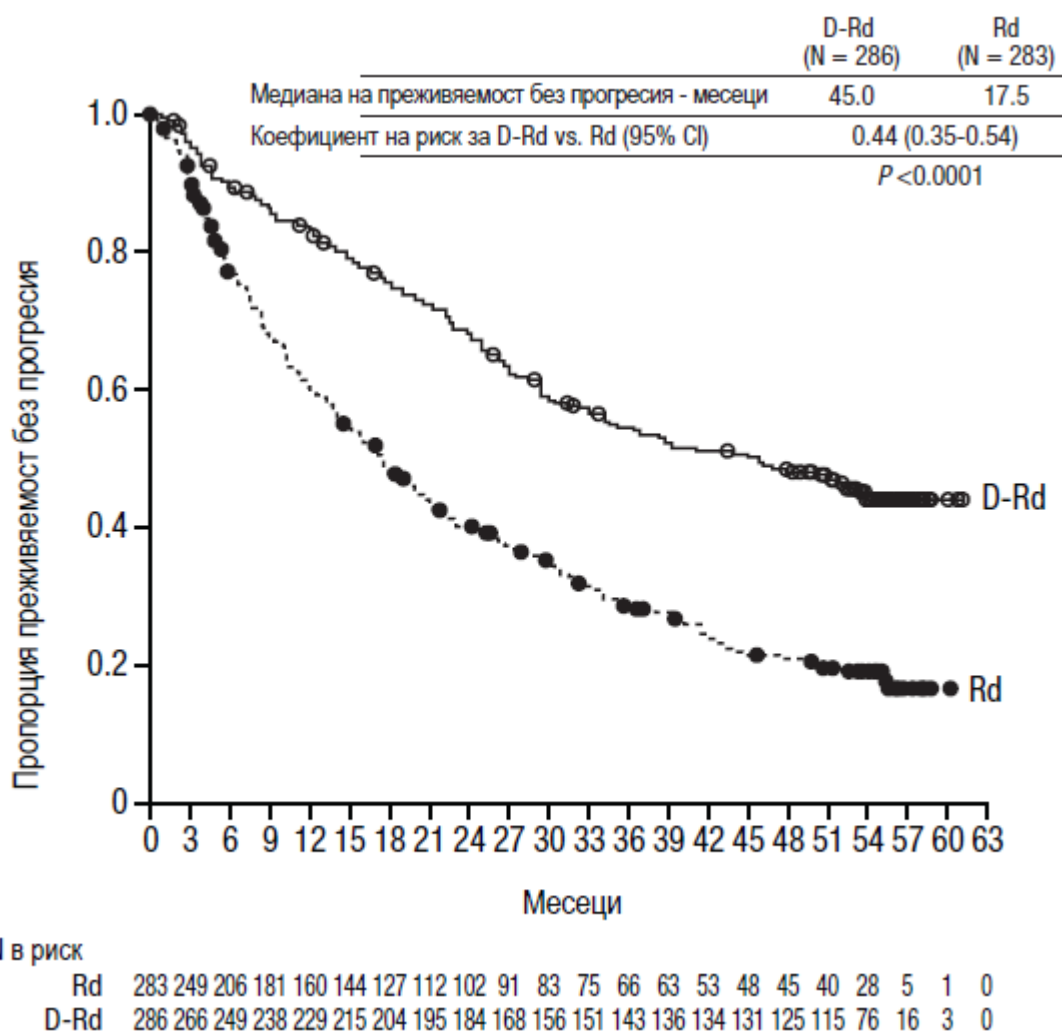
Проучване MMY3003, открито, рандомизирано, клинично изпитване фаза III с активна контрола, сравнява лечение с DARZALEX 16 mg/kg в комбинация с леналидомид и ниска доза дексаметазон (DRd) с лечение с леналидомид и ниска доза дексаметазон (Rd) при пациенти с рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом, които са получили най-малко една предшестваща терапия. Леналидомид (25 mg веднъж дневно перорално в Дни 1-21 от повтарящите се 28-дневни [4-седмични] цикли) е даван с ниска доза дексаметазон 40 mg/седмица (или намалена доза от 20 mg/седмица при пациенти >75 години или BMI <18,5). В дните на инфузия на DARZALEX, 20 mg от дозата на дексаметазон се прилага като лекарствен продукт, прилаган преди инфузията, а останалата част се дава в деня след инфузията. Лечението продължава в двете рамена до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Рандомизирани са общо 569 пациенти; 286 в рамото на DRd и 283 в рамото на Rd. Изходните демографски данни и характеристиките на заболяването са подобни между рамото на DARZALEX и контролното рамо. Медианата на възрастта на пациентите е 65 години (диапазон 34 до 89 години), като 11% са ≥75 години. Повечето пациенти (86%) са получавали преди това

PI, 55% от пациентите са получавали преди това IMiD, включително 18% от болните, които са получавали преди това леналидомид, а 44% от пациентите са получавали преди това и PI, и IMiD. На изходно ниво 27% от пациентите са рефрактерни към последната линия на лечение. Осемнадесет процента (18%) от пациентите са рефрактерни само към PI, а 21% са рефрактерни към бортезомиб. Рефрактерните към леналидомид пациенти са изключвани от проучването.

При медиана на проследяване от 13,5 месеца първичният анализ на PFS впроучване MMY3003 показва подобрене в рамото на DRd в сравнение с рамото на Rd; медианата на PFS не е достигната в рамото на DRd и е 18,4 месеца в рамото на Rd (HR=0,37; 95% CI: 0,27, 0,52;  $p < 0,0001$ ). Резултатите от актуализиран анализ на PFS след медиана на проследяване от 55 месеца продължават да показват подобрене на PFS при пациентите в рамото на DRd в сравнение с рамото на Rd. Медианата на PFS е 45,0 месеца в рамото на DRd и 17,5 месеца в рамото на Rd (HR=0,44; 95% CI: 0,35, 0,54;  $p < 0,0001$ ), което представлява 56% намаление на риска от прогресия на заболяването или смърт при пациенти, лекувани с DRd (вж. Фигура 4).

**Фигура 4: Крива на Карпан-Меиер за PFS в Проучване MMY3003**



Допълнителни резултати за ефикасност от Проучване MMY3003 са представени в Таблица 11 по-долу.

**Таблица 11: Допълнителни резултати за ефикасност от Проучване ММУ3003**

Бр. пациенти с отговор, подходящ за оценка	DRd (n = 281)	Rd (n = 276)
Общ отговор (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-стойност <sup>a</sup>	< 0,0001	
Неоспорим пълен отговор (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Пълен отговор (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Много добър частичен отговор (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Частичен отговор (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Медиана на времето до отговор [месеци (95% CI)]	1,0 (1,0, 1,1)	1,3 (1,1, 1,9)
Медиана на продължителността на отговора [месеци (95% CI)]	NE (NE, NE)	17,4 (17,4, NE)
Отрицателно MRD (95% CI) <sup>б</sup> (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Съотношение на шансовете с 95% CI <sup>в</sup>	9,31 (4,31; 20,09)	
P-стойност <sup>г</sup>	< 0,0001	

DRd=даратумумаб-леналидомид-дексаметазон; Rd=леналидомид-дексаметазон; MRD=минимално остатъчно заболяване; CI=доверителен интервал; NE=не може да се оцени.

<sup>a</sup> p-стойност от Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared тест.

<sup>б</sup> Въз основа на intent-to-treat популация и праг от 10<sup>-5</sup>

<sup>в</sup> Използвано е изчисление по Mantel-Haenszel на общото съотношение на шансовете. Съотношение на шансовете >1 показва преимущество на DRd.

<sup>г</sup> p-стойността е от точния тест на Fisher.

Медианата на OS не се достига в никоя група на лечение. При обща медиана на проследяване от 13,5 месеца коефициентът на риска за OS е 0,64 (95% CI: 0,40, 1,01; p = 0,0534).

#### Комбинирано лечение с бортезомиб

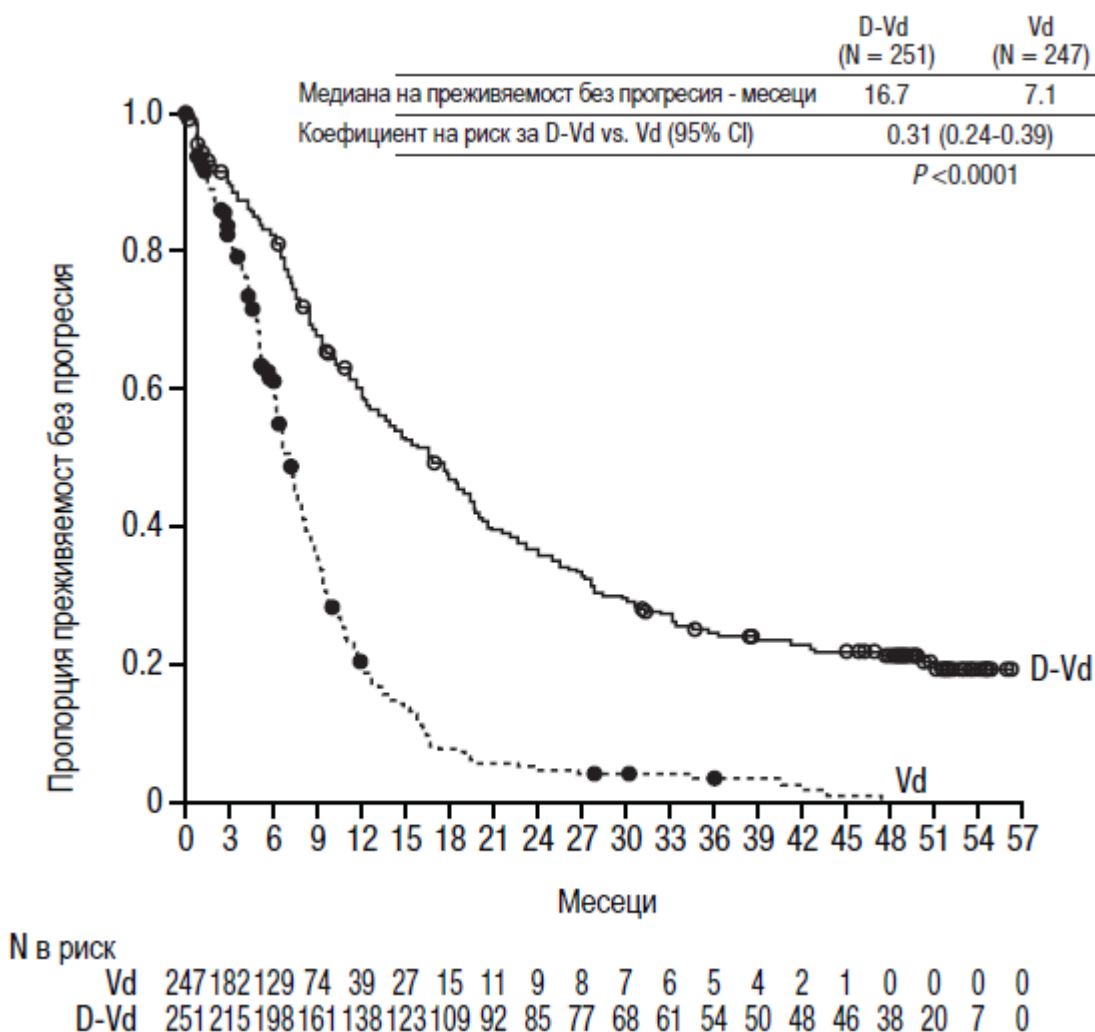
Проучване ММУ3004, открито, рандомизирано, клинично изпитване фаза III с активна контрола, сравнява лечение с DARZALEX 16 mg/kg в комбинация с бортезомиб и дексаметазон (DVd) с лечение с бортезомиб и дексаметазон (Vd) при пациенти с рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом, които са получили най-малко една предишна терапия. Бортезомиб е прилаган чрез подкожна или интравенозна инжекция в доза 1,3 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност два пъти седмично в продължение на две седмици (Дни 1, 4, 8 и 11) от повтарящите се 21-дневни (3-седмични) цикли на лечение за общо 8 цикъла. Дексаметазон е прилаган перорално в доза 20 mg в Дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 от всеки от 8-те цикъла с бортезомиб (80 mg/седмица в две от три седмици на цикъла с бортезомиб) или намалена доза от 20 mg/седмица при пациенти >75 години, BMI < 18,5, болни с лошо контролиран захарен диабет или предишна непоносимост към стероидна терапия. В дните на инфузия на DARZALEX, доза от 20 mg дексаметазон е прилагана като лекарствен продукт, прилаган преди инфузията. Лечението с DARZALEX продължава до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Рандомизирани са общо 498 пациенти; 251 в рамото на DVd и 247 в рамото на Vd. Изходните демографски данни и характеристиките на заболяването са подобни между рамото с DARZALEX и контролното рамо. Медианата на възрастта на пациентите е 64 години (граница 30 до 88 години), като 12% са ≥ 75 години. Шестдесет и девет процента (69%) от пациентите са получавали преди това PI (66% са получавали бортезомиб), а 76% от пациентите са получавали IMiD (42% са получавали леналидомид). На изходно ниво 32% от пациентите са рефрактерни към последната линия на лечение. Тридесет и три процента (33%) от пациентите са рефрактерни само към IMiD, а 28% са рефрактерни към леналидомид. Рефрактерните към бортезомиб пациенти са изключвани от проучването.

При медиана на проследяване от 7,4 месеца първичният анализ на PFS в проучване ММУ3004 показва подобрене в рамото на DVd в сравнение с рамото на Vd; медианата на PFS не е достигната в рамото на DVd и е 7,2 месеца в рамото на Vd (HR [95% CI]: 0,39 [0,28, 0,53]; p-стойност < 0,0001). Резултатите от актуализиран анализ на PFS след медиана на проследяване от 50 месеца продължават да показват подобрене на PFS при пациентите в рамото на DVd в сравнение с рамото на Vd. Медианата на PFS е 16,7 месеца в рамото на DVd и 7,1 месеца в рамото на Vd (HR [95% CI]: 0,31 [0,24, 0,39]; p-стойност <0,0001), което представлява 69%

намаление на риска от прогресия на заболяването или смърт при пациенти, лекувани с DVd, спрямо Vd (вж. Фигура 5).

**Фигура 5: Крива на Kaplan-Meier за PFS в Проучване ММУ3004**



Допълнителни резултати за ефикасност от Проучване ММУ3004 са представени в Таблица 12 по-долу.

**Таблица 12: Допълнителни резултати за ефикасност от Проучване ММУ3004**

Бр. пациенти с отговор, подходящ за оценка	DVd (n = 240)	Vd (n = 234)
Общ отговор (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	199 (82,9)	148 (63,2)
p-стойност <sup>a</sup>	< 0,0001	
Неоспорим пълен отговор (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Пълен отговор (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Много добър частичен отговор (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Частичен отговор (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Медиана на времето до отговор [месеци (граница)]	0,9 (0,8, 1,4)	1,6 (1,5, 2,1)
Медиана на продължителността на отговора [месеци (95% CI)]	NE (11,5, NE)	7,9 (6,7, 11,3)
Отрицателно MRD (95% CI) <sup>b</sup>	8,8% (5,6%, 13,0%)	1,2% (0,3%, 3,5%)
Odds ratio с 95% CI <sup>B</sup>	9,04 (2,53, 32,21)	
P-стойност <sup>r</sup>	0,0001	



---

DVd=даратумумаб-бортезомиб-дексаметазон; Vd=бортезомиб-дексаметазон; MRD=минимално остатъчно заболяване; CI=доверителен интервал; NE=не може да се оцени.

<sup>a</sup> p-стойност от Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared тест.

<sup>b</sup> Въз основа на intent-to-treat популация и праг от  $10^{-5}$

<sup>b</sup> Използвано е изчисление по Mantel-Haenszel на общото съотношение на шансовете. Съотношение на шансовете  $>1$  показва преимущество на DVd.

<sup>г</sup> p-стойността е от точния тест на Fisher.

Медианата на OS не се достига в никоя група на лечение. При обща медиана на проследяване от 7,4 месеца (95% CI: 0,0, 14,9) коефициентът на риска за OS е 0,77 (95% CI: 0,47, 1,26;  $p=0,2975$ ).

### Сърдечна електрофизиология

Малка е вероятността даратумумаб, като високомолекулен протеин, да взаимодейства директно с йонните канали. Ефектът на даратумумаб върху QTc интервала е оценен в едно открито проучване при 83 пациенти (Проучване GEN501) с рецидивирал или рефрактерен мултиплен миелом след инфузии с даратумумаб (4 до 24 mg/kg). Линейни смесени PK-PD анализи не показват голямо увеличение на средния QTcF интервал (т.е. по-голямо от 20 ms) при  $C_{max}$  на даратумумаб.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с DARZALEX във всички подгрупи на педиатричната популация при мултиплен миелом (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетиката (PK) на даратумумаб след интравенозно приложение на монотерапия с даратумумаб е оценена при пациенти с рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом при дози от 0,1 mg/kg до 24 mg/kg.

В кохортите от 1 до 24 mg/kg пиковите серумни концентрации ( $C_{max}$ ) след първата доза се увеличават приблизително пропорционално на дозата и обемът на разпределение е в съответствие с първоначалното разпределение в плазмения компартимент. След последната седмична инфузия,  $C_{max}$  се повишава повече от пропорционално на дозата, в съответствие с таргетно медираната диспозиция на лекарството. Повишенията на AUC са повече от пропорционални на дозата и клирънсът (CL) намалява с увеличаване на дозата. Тези наблюдения дават основание да се предположи, че CD38 може да се насити при по-високи дози, след което влиянието на таргет-медирания клирънс е сведено до минимум и клирънсът на даратумумаб се доближава до линейния клирънс на ендогенния IgG1. Клирънсът също намалява при многократни дози, което може да бъде свързано с намаляване на туморния товар.

Терминалният полуживот се увеличава с увеличаване на дозата и при многократно прилагане. Средният (стандартно отклонение [SD]) изчислен терминален полуживот на даратумумаб след първата доза 16 mg/kg е 9 (4,3) дни. Изчисленият терминален полуживот на даратумумаб след последната доза от 16 mg/kg се увеличава, но липсват достатъчно данни за надеждна оценка. Въз основа на популационен PK анализ, средният (SD) полуживот, свързан с неспецифично линейно елиминиране е приблизително 18 (9) дни; това е терминалният полуживот, който може да се очаква при пълно насищане на таргет-медирания клирънс и многократно прилагане на даратумумаб.

В края на седмичното прилагане при препоръчителна схема на монотерапия и доза от 16 mg/kg, средната стойност (SD) на серумната  $C_{max}$  е 915 (410,3) микрограма/ml, приблизително 2,9 пъти по-висока, отколкото след първата инфузия. Средната (SD) серумна концентрация преди прилагане (най-ниска) в края на седмичното прилагане е 573 (331,5) микрограма/ml.

Проведени са четири популационни ФК анализа за описване на ФК характеристики на даратумумаб и за оценка на въздействието на ковариатите върху разпределението на

даратумумаб при пациенти с мултиплен миелом; Анализ 1 (n=223) е при пациенти, получаващи монотерапия с DARZALEX, докато Анализ 2 (n=694), Анализ 3 (n=352) и Анализ 4 (n=355) са проведени при пациенти с мултиплен миелом, получаващи комбинирани терапии с даратумумаб. Анализ 2 включва 694 пациенти (n=326 с леналидомид-дексаметазон; n=246 с бортезомиб-дексаметазон; n=99 с помалидомид-дексаметазон; n=11 с бортезомиб-мелфалан-преднизон и n=12 с бортезомиб-галидомид-дексаметазон), Анализ 3 включва 352 пациенти (бортезомиб-мелфалан-преднизон), а Анализ 4 включва 355 пациенти (леналидомид-дексаметазон).

Въз основа на популационен РК анализ на монотерапия с даратумумаб (Анализ 1), даратумумаб достига стационарно състояние приблизително 5 месеца след началото на всеки 4-седмичен период на прилагане (21-та инфузия) и средното (SD) съотношение на  $C_{max}$  в стационарно състояние спрямо  $C_{max}$  след първата доза е 1,6 (0,5). Средният (SD) централен обем на разпределение е 56,98 (18,07) ml/kg.

Три допълнителни популационни РК анализа (Анализ 2, Анализ 3 и Анализ 4) са проведени при пациенти с мултиплен миелом, които са получавали даратумумаб в комбинирани терапии. Профилите концентрация-време на даратумумаб са подобни след монотерапия и комбинирани терапии. Средният изчислен терминален полуживот, свързан с линеен клирънс при комбинирана терапия е приблизително 15-23 дни.

Въз основа на четирите популационни РК анализа (Анализ 1-4) е установено, че телесното тегло е статистически значима ковариата за клирънса на даратумумаб. Следователно, дозиране въз основа на телесното тегло е подходяща стратегия за дозиране при пациенти с мултиплен миелом.

Фармакокинетично моделиране на даратумумаб е извършено за всички препоръчителни схеми на прилагане при 1 309 пациенти с мултиплен миелом. Резултатите от моделирането потвърждават, че ФК при разделеното и еднократното приложение на първата доза е сходна, с изключение на ФК профил през първия ден от лечението.

#### Специални популации

##### *Възраст и пол*

Въз основа на четири отделни популационни РК анализа (1-4) при пациенти, получаващи монотерапия с даратумумаб или различни комбинирани терапии (Анализ 1-4), възрастта (диапазон 31-93 години) няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на даратумумаб и експозицията на даратумумаб е сходна между по-млади (на възраст <65 години, n = 518) и по-възрастни (на възраст ≥65 до <75 години n=761; на възраст ≥75 години, n = 334) пациенти.

Полът не повлиява експозицията на даратумумаб в клинично значима степен в популационните РК анализи.

##### *Бъбречно увреждане*

Не са провеждани официални проучвания на даратумумаб при пациенти с бъбречно увреждане. Проведени са четири отделни популационни РК анализа въз основа на предварително съществуващи данни за бъбречната функция при пациенти, приемащи монотерапия с даратумумаб или различни комбинирани терапии (Анализ 1-4), които включват общо 441 пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс [CrCl] ≥90 ml/min), 621 с леко бъбречно увреждане (CrCl <90 и ≥60 ml/min), 523 с умерено бъбречно увреждане (CrCl < 60 и ≥ 30 ml/min) и 27 с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (CrCl < 30 ml/min). Не са наблюдавани клинично значими разлики в експозицията на даратумумаб между пациенти с бъбречно увреждане и тези с нормална бъбречна функция.

##### *Чернодробно увреждане*

Не са провеждани официални проучвания на даратумумаб при пациенти с чернодробно увреждане. Малко вероятно е промени в чернодробната функция да имат някакъв ефект върху

елиминирането на даратумумаб, тъй като IgG1 молекули като даратумумаб не се метаболизират чрез хепаталните пътища.

Проведени са четири отделни популационни РК анализа при пациенти, приемащи монотерапия с даратумумаб или различни комбинирани терапии (Анализи 1-4), които включват общо 1404 пациенти с нормална чернодробна функция (общ билирубин [TB] и аспартат аминотрансфераза [AST]  $\leq$  горната граница на нормата [ULN]), 189 с леко чернодробно увреждане (TB 1,0 до 1,5 пъти над ULN или AST > ULN) и 8 пациенти с умерено (TB > 1,5 до 3,0 пъти над ULN; n=7) или тежко (TB > 3,0 пъти над ULN; n=1) чернодробно увреждане. Не са наблюдавани клинично значими разлики в експозицията на даратумумаб между пациентите с чернодробно увреждане и тези с нормална чернодробна функция.

#### *Раса*

Въз основа на четири отделни популационни РК анализа при пациенти, приемащи или монотерапия с даратумумаб, или различни комбинирани терапии (Анализи 1-4), експозицията на даратумумаб е подобна между участниците от бялата (n=1371) и различни от бялата раса (n=242).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Токсикологични данни са получени от проучвания с даратумумаб при шимпанзета и със сурогатно анти-CD38 антитяло при дългоопашати макаци. Не са провеждани проучвания за хронична токсичност.

#### Канцерогенност и мутагенност

Не са провеждани проучвания върху животни за установяване на канцерогенния потенциал на даратумумаб.

#### Репродуктивна токсикология

Не са провеждани проучвания при животни за оценяване на потенциалните ефекти на даратумумаб върху репродукцията или развитието.

#### Фертилитет

Не са провеждани проучвания при животни за определяне на потенциалните ефекти върху фертилитета при мъже или жени.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Ледена оцетна киселина  
Манитол (E421)  
Полисорбат 20  
Натриев ацетат трихидрат  
Натриев хлорид  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

#### Неотворени флакони

24 месеца

### След разреждане

От микробиологична гледна точка, освен ако начинът на отваряне/разреждане изключва риска от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да надхвърлят 24 часа в хладилник (2°C-8°C), защитен от светлина, последвани от 15 часа (включително времето за инфузия) на стайна температура (15°C-25°C) и на стайна светлина.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

5 ml концентрат във флакон от стъкло тип 1, с каучукова запушалка и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче, съдържащ 100 mg даратумумаб. Опаковка от 1 флакон.

20 ml концентрат във флакон от стъкло тип 1, с каучукова запушалка и алуминиева обкатка с отчупващо се бутон, съдържащ 400 mg даратумумаб. Опаковка от 1 флакон.

DARZALEX се предлага също и като опаковка за започване на лечението, съдържаща 11 флакона: (6 x 5 ml флакона + 5 x 20 ml флакона).

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба.

Подгответе инфузионния разтвор чрез асептична техника, както следва:

- Изчислете дозата (mg), необходимия общ обем (ml) разтвор DARZALEX и броя на необходимите флакони DARZALEX въз основа на теглото на пациента.
- Проверете дали разтворът DARZALEX е безцветен до жълт. Да не се използва при наличието на непрозрачни частици, промяна в цвета или други чужди частици.
- Чрез асептична техника отстранете обем от 0,9% разтвор на натриев хлорид от инфузионния сак/контейнера, който е равен на необходимия обем разтвор DARZALEX.
- Изтеглете необходимото количество разтвор DARZALEX и го разреждете до съответния обем чрез добавяне към инфузионния сак/контейнера, съдържащ 0,9% разтвор на натриев хлорид (вж. точка 4.2). Инфузионните сакове/контейнери трябва да бъдат изработени от поливинилхлорид (PVC), полипропилен (PP), полиетилен (PE) или полиолефин (PP+PE). Разреждайте при подходящи асептични условия. Изхвърлете всяко неизползвано количество, останало във флакона.
- Внимателно обърнете сака/контейнера, за да смесите разтвора. Да не се разклаща.
- Прегледайте визуално парентералния лекарствен продукт за наличие на видими частици и промяна в цвета преди приложение. В разредения разтвор може да се образуват много малки, прозрачни до бели белтъчни частици, тъй като даратумумаб е протеин. Да не се използва, ако се наблюдават видимо непрозрачни частици, промяна в цвета или чужди частици.
- Тъй като DARZALEX не съдържа консервант, разредените разтвори трябва да се приложат в рамките на 15 часа (включително времето за инфузия), при стайна температура (15°C-25°C) и на стайна светлина.
- Ако не се използва веднага, разреденият разтвор може да се съхранява преди приложение за срок до 24 часа в хладилник (2°C-8°C) и защитен от светлина. Да не се замразява.
- Приложете разредения разтвор чрез интравенозна инфузия с помощта на инфузионен комплект, снабден с регулатор на дебита и със стерилен, апирогенен, ниско протеин-свързващ полиетерсулфонов (PES) филтър, (размер на порите 0,22 или 0,2 микрометра).

Трябва да се използват полиуретан (PU), полибутадиен (PBD), PVC, PP или PE комплекти за приложение.

- Не вливайте DARZALEX едновременно с други средства чрез една и съща интравенозна система.
- Не съхранявайте неизползвани количества от инфузионния разтвор за повторна употреба. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 20 май 2016 г.  
Дата на последно подновяване: 24 април 2017 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DARZALEX 1 800 mg инжекционен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон от 15 ml инжекционен разтвор съдържа 1 800 mg даратумумаб (daratumumab) (120 mg даратумумаб на ml).

Даратумумаб е човешко моноклонално IgG1к антитяло срещу CD38 антиген, получено в клетъчна линия на бозайник (яйчник на китайски хамстер [CHO]) чрез рекомбинантна ДНК технология.

### Помощни вещества с известно действие:

Всеки флакон от 15 ml инжекционен разтвор съдържа 735,1 mg сорбитол (E420).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Разтворът е бистър до опалесцентен, безцветен до жълт.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Мултиплен миелом

DARZALEX е показан:

- в комбинация с леналидомид и дексаметазон или с бортезомиб, мелфалан и преднизон за лечение на възрастни пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом, които не са подходящи за автоложна трансплантация на стволови клетки.
- в комбинация с бортезомиб, талидомид и дексаметазон за лечение на възрастни пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом, които са подходящи за автоложна трансплантация на стволови клетки.
- в комбинация с леналидомид и дексаметазон, или бортезомиб и дексаметазон за лечение на възрастни пациенти с мултиплен миелом, които са получили поне една предишна терапия.
- в комбинация с помалидомид и дексаметазон за лечение на възрастни пациенти с мултиплен миелом, които са получили една предишна линия на лечение, съдържаща протеазомен инхибитор и леналидомид и са били рефрактерни на леналидомид, или които са получили поне две предишни терапии, включващи леналидомид и протеазомен инхибитор и са показали прогресия на заболяването по време на или след последната терапия (вж. точка 5.1)
- като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом, чиято предшестваша терапия включва протеазомен инхибитор и имуномодулиращо средство, които са показали прогресия на заболяването при последната терапия.

### AL Амилоидоза

DARZALEX е показан в комбинация с циклофосфамид, бортезомиб и дексаметазон за лечение на възрастни пациенти с новодиагностицирана системна лековерижна амилоидоза (AL).

#### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

DARZALEX за подкожно приложение не е предназначен за интравенозно приложение и трябва да се прилага само чрез подкожна инжекция в указаните дози.

DARZALEX трябва бъде прилаган от медицински специалист, като първата доза трябва да се приложи при наличие на условия за реанимация.

Важно е да се проверят етикетите на флаконите, за да е сигурно, че на пациента се прилага подходящата лекарствена форма (за интравенозно или за подкожно приложение) и доза според предписанието.

При пациенти, които в момента получават даратумумаб за интравенозно приложение, DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение може да се използва като алтернатива на интравенозния даратумумаб, като се започне със следващата планирана доза.

Преди и след инжекцията трябва да се приложат лекарствени продукти за намаляване на риска от реакции, свързани с инфузията (IRR) на даратумумаб. Вижте по-долу „Препоръчителни съпътстващи лекарствени продукти“ и точка 4.4.

### Дозировка

#### *Мултиплен миелом*

*Схема на прилагане в комбинация с леналидомид или помалидомид (4-седмичен цикъл на лечение) и за монотерапия:*

Препоръчителната доза е 1 800 mg DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение, прилагана в продължение на приблизително 3-5 минути в съответствие със следната схема на прилагане в Таблица 1.

**Таблица 1: Схема на прилагане на DARZALEX в комбинация с леналидомид и дексаметазон (Rd), помалидомид и дексаметазон (Pd) (4-седмичен цикъл на лечение) и монотерапия**

Седмици	Схема
Седмици 1 до 8	веднъж седмично (общо 8 дози)
Седмици 9 до 24 <sup>a</sup>	на всеки две седмици (общо 8 дози)
От Седмица 25 нататък до прогресия на заболяването <sup>b</sup>	на всеки четири седмици

<sup>a</sup> Първата доза от схемата на прилагане на всеки 2 седмици се дава на Седмица 9

<sup>b</sup> Първата доза от схемата на прилагане на всеки 4 седмици се дава на Седмица 25

Дексаметазон трябва да се прилага в доза 40 mg/седмица (или намалена доза 20 mg/седмица при пациенти >75 години).

За дозата и схемата на приложение на лекарствените продукти, прилагани с DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение, вижте точка 5.1 и съответната Кратка характеристика на продукта.

*Схема на прилагане в комбинация с бортезомиб, мелфалан и преднизон (6-седмичен цикъл на лечение):*

Препоръчителната доза е 1 800 mg DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение, прилагана в продължение на приблизително 3-5 минути в съответствие със следната схема на прилагане в Таблица 2.

**Таблица 2: Схема на прилагане на DARZALEX в комбинация с бортезомиб, мелфалан и преднизон ([VMP]; 6-седмичен цикъл на лечение)**

Седмици	Схема
Седмици 1 до 6	веднъж седмично (общо 6 дози)
Седмици 7 до 54 <sup>a</sup>	на всеки три седмици (общо 16 дози)
От Седмица 55 нататък до прогресия на заболяването <sup>b</sup>	на всеки четири седмици

<sup>a</sup> Първата доза от схемата на прилагане на всеки 3 седмици се дава на Седмица 7

<sup>b</sup> Първата доза от схемата на прилагане на всеки 4 седмици се дава на Седмица 55

Бортезомиб се дава два пъти седмично на Седмици 1, 2, 4 и 5 за първия 6-седмичен цикъл, последвано от **веднъж** седмично на Седмици 1, 2, 4 и 5 за още осем 6-седмични цикъла. За информация относно дозата и схемата на прилагане на VMP при приложение с DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение вижте точка 5.1.

*Схема на прилагане в комбинация с бортезомиб, талидомид и дексаметазон (4-седмичен цикъл на лечение) за лечение на новодиагностицирани пациенти, подходящи за автологна трансплантация на стволови клетки (ASCT):*

Препоръчителната доза е 1 800 mg DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение, прилагана в продължение на приблизително 3-5 минути в съответствие със следната схема на прилагане в Таблица 3.

**Таблица 3: Схема на прилагане на DARZALEX в комбинация с бортезомиб, талидомид и дексаметазон ([VTd]; 4- седмичен цикъл на лечение)**

Фаза на лечение	Седмици	Схема
Индукция	Седмици 1 до 8	веднъж седмично (общо 8 дози)
	Седмици 9 до 16 <sup>a</sup>	на всеки две седмици (общо 4 дози)
Спрете при химиотерапия с високи дози и ASCT		
Консолидация	Седмици 1 до 8 <sup>b</sup>	на всеки две седмици (общо 4 дози)

<sup>a</sup> Първата доза от схемата на прилагане на всеки 2 седмици се дава на Седмица 9

<sup>b</sup> Първата доза от схемата на прилагане на всеки 2 седмици се дава на Седмица 1 след подновяване на лечението след ASCT

Дексаметазон трябва да се прилага в доза 40 mg на Ден 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 и 23 от Цикъл 1 и 2; в доза 40 mg на Ден 1-2 и 20 mg през последващите дни за прилагане (Ден 8, 9, 15, 16) от Цикъл 3-4. Дексаметазон 20 mg трябва да се прилага на Ден 1, 2, 8, 9, 15, 16 от Цикъл 5 и 6.

За дозата и схемата на прилагане на лекарствените продукти, приложени с DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение, вижте точка 5.1 и съответната кратка характеристика на продукта.

*Схема на прилагане в комбинация с бортезомиб (3-седмичен цикъл на лечение):*

Препоръчителната доза е 1 800 mg DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение, прилагана в продължение на приблизително 3-5 минути в съответствие със следната схема на прилагане в Таблица 4.

**Таблица 4: Схема на прилагане на DARZALEX в комбинация с бортезомиб и дексаметазон (Vd) (3-седмичен цикъл на лечение)**

Седмици	Схема
Седмици 1 до 9	веднъж седмично (общо 9 дози)
Седмици 10 до 24 <sup>a</sup>	на всеки три седмици (общо 5 дози)
От Седмица 25 нататък до прогресия на заболяването <sup>b</sup>	на всеки четири седмици

<sup>a</sup> Първата доза от схемата на прилагане на всеки 3 седмици се дава на Седмица 10

<sup>b</sup> Първата доза от схемата на прилагане на всеки 4 седмици се дава на Седмица 25



Дексаметазон трябва да се прилага в доза 20 mg на Ден 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 от първите 8 цикъла на лечение с бортезомиб или в намалена доза 20 mg/седмица при пациенти >75 години, с поднормено тегло (ИТМ <18,5), с лошо контролиран захарен диабет или предходна непоносимост към стероидна терапия.

За дозата и схемата на приложение на лекарствените продукти, прилагани с DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение, вижте точка 5.1 и съответната Кратка характеристика на продукта.

#### *AL амилоидоза*

#### Схема на прилагане в комбинация с бортезомиб, циклофосфамид и дексаметазон (схеми на лечение с 4-седмичен цикъл)

Препоръчителната доза е 1 800 mg DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение, прилагана в продължение на приблизително 3-5 минути в съответствие със следната схема на прилагане в Таблица 5.

**Таблица 5: Схема на прилагане на DARZALEX при AL амилоидоза в комбинация с бортезомиб, циклофосфамид и дексаметазон (VCd); схема на прилагане с 4-седмичен цикъл)<sup>a</sup>**

Седмици	Схема
Седмици 1 до 8	веднъж седмично (общо 8 дози)
Седмици 9 до 24 <sup>b</sup>	на всеки две седмици (общо 8 дози)
От Седмица 25 нататък до прогресия на заболяването <sup>b</sup>	на всеки четири седмици

<sup>a</sup> В клиничното изпитване DARZALEX е прилаган до прогресия на заболяването или максимално 24 цикъла (~2 години) от първата доза на лечение в проучването.

<sup>b</sup> Първата доза в схемата на прилагане през 2 седмици се дава на Седмица 9

<sup>b</sup> Първата доза в схемата на прилагане през 4 седмици се дава на Седмица 25

За дозата и схемата на прилагане на лекарствените продукти, приложени с DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение, вижте точка 5.1 и съответната кратка характеристика на продукта.

#### *Пропуснатата доза*

Ако планирана доза DARZALEX е пропусната, дозата трябва да се приложи възможно най-скоро и схемата на прилагане трябва да се коригира съответно, при спазване на интервала на лечение.

#### *Модификация на дозата*

Не се препоръчва намаление на дозата DARZALEX. Може да е необходимо забавяне на приложението, за да се даде възможност за възстановяване на броя на кръвните клетки при поява на хематологична токсичност (вж. точка 4.4). За информация относно лекарствените продукти, прилагани в комбинация с DARZALEX, вижте съответната Кратка характеристика на продукта.

В клиничните проучвания не се е наложило изменение на скоростта на инжектиране или на дозата на DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение за овладяване на IRRs.

#### Препоръчителни съпътстващи лекарствени продукти

#### *Лекарствен продукт, прилаган преди инжектирането*

Един до три часа преди всяко приложение на DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение при всички пациенти трябва да се приложат лекарствени продукти (перорално или интравенозно) за намаляване на риска от IRRs, както следва:

- Кортикостероид (дългодействащ или със средна продължителност на действие)
  - Монотерапия:  
Метилпреднизолон 100 mg или еквивалент. След втората инжекция дозата на кортикостероида може да се намали до метилпреднизолон 60 mg.
  - Комбинирана терапия:  
Дексаметазон 20 mg (или еквивалент), приложен преди всяко инжектиране на DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение. Когато дексаметазон е специфичният кортикостероид в основната схема, дозата дексаметазон в рамките на лечението ще служи като лекарствен продукт, прилаган преди инжектирането в дните на приложението на DARZALEX (вж. точка 5.1).  
В дните на приложение на DARZALEX не трябва да се прилагат допълнителни специфични кортикостероиди от основната схема (напр. преднизон), когато пациентите са получили дексаметазон (или еквивалент) като лекарствен продукт, прилаган преди инжектирането.
- Антипиретици (парацетамол 650 до 1 000 mg)
- Антихистамин (перорален или интравенозен дифенхидрамин 25 до 50 mg или еквивалент).

#### *Лекарствен продукт, прилаган след инжектирането*

Лекарствен продукт, прилаган след инжектирането трябва да се прилага за намаляване на риска от IRRs от забавен тип, както следва:

- Монотерапия:  
На всеки от двата дни, следващи всички инжекции (като се започне в деня след инжекцията), трябва да се приложи перорален кортикостероид (20 mg метилпреднизолон или еквивалентна доза кортикостероид със средна продължителност на действие или дългодействащ в съответствие с местните стандарти).
- Комбинирана терапия:  
Да се обмисли приложението на ниска доза перорален метилпреднизолон ( $\leq 20$  mg) или еквивалент в деня след инжектирането на DARZALEX. Ако обаче основният кортикостероид, специфичен за схемата (напр. дексаметазон, преднизон), се прилага в деня след инжектирането на DARZALEX, допълнителен лекарствен продукт, прилаган след инжектирането може да не е необходим (вж. точка 5.1).

Ако пациентът не получи значителни IRR след първите три инжекции, приложението на кортикостероиди след инжекцията (с изключение на кортикостероидите от основната схема на лечение) може да се преустанови.

Освен това, при пациенти с анамнеза за хронична обструктивна белодробна болест, трябва да се обмисли прилагането на лекарствен продукт, прилаган след инжектирането, включително краткочействащи и дългодействащи бронходилататори и инхалаторни кортикостероиди. След първите четири инжекции, ако пациентът няма тежки IRRs, приложението на инхалаторни лекарствени продукти след инжектирането може да бъде прекратено по преценка на лекаря.

#### *Профилактика на реактивацията на херпес зостер вирус*

Трябва да се обмисли антивирусна профилактика за превенция на реактивацията на херпес зостер вирус.

#### Специални популации

##### *Бъбречно увреждане*

Не са провеждани официални проучвания на даратумумаб при пациенти с бъбречно увреждане. Въз основа на популационни фармакокинетични (PK) анализи не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Не са провеждани официални проучвания на даратумумаб при пациенти с чернодробно увреждане. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

#### *Старческа възраст*

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на DARZALEX при деца на възраст под 18 години не са установени.

Липсват данни (вж. точка 5.1).

#### *Телесно тегло (>120 kg)*

Проучени са ограничен брой пациенти с телесно тегло >120 kg при използване на фиксирана доза (1 800 mg) DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение и ефикасността при тези пациенти не е установена. Понастоящем не може да бъде препоръчано коригиране на дозата въз основа на телесното тегло (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### Начин на приложение

DARZALEX за подкожно приложение не е предназначен за интравенозно приложение и трябва да се прилага само чрез подкожна инжекция, като се използват указаните дози. Вижте точка 6.6 за специални предпазни мерки преди приложение.

За да се избегне запушване на иглата, прикрепете хиподермалната инжекционна игла или набора за подкожна инфузия към спринцовката непосредствено преди инжектирането.

**Инжектирайте 15 ml DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение в подкожната тъкан на корема приблизително 7,5 cm вдясно или вляво от пъпа в продължение на приблизително 3-5 минути.** Не инжектирайте DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение на други места на тялото поради липса на данни.

Местата на инжектиране трябва да се редуват при последователните инжекции.

DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение не трябва никога да се инжектира в участъци, където кожата е зачервена, насинена, чувствителна, втвърдена, или в участъци с белези.

Ако пациентът изпитва болка, прекъснете за малко или забавете скоростта на инжектиране. В случай че болката не се облекчи от забавяне на инжекцията, може да се избере второ място на инжектиране от другата страна на корема, за да се инжектира останалата доза.

По време на лечение с DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение не прилагайте други лекарствени продукти за подкожно приложение на същото място.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

### Реакции, свързани с инфузията

DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение може да предизвика тежки и/или сериозни IRRs, включително анафилактични реакции. В клиничните проучвания приблизително 9% (74/832) от пациентите са получили IRR. Повечето IRRs настъпват след първата инжекция и са от степен 1-2. IRRs, възникващи при последващите инжекции, са наблюдавани при 1% от пациентите (вж. точка 4.8).

Медианата на времето до появата на IRRs след инжекция с DARZALEX е 3,2 часа (диапазон 0,15-83 часа). Повечето IRRs настъпват в деня на лечението. IRRs от забавен тип настъпват при 1% от пациентите.

Признаците и симптомите на IRRs може да включват респираторни симптоми, като напр. назална конгестия, кашлица, дразнене на гърлото, алергичен ринит, свиркащи хрипове както и пирексия, болка в гърдите, сърбеж, студени тръпки, повръщане, гадене и хипотония. Наблюдавани са тежки реакции, включително бронхоспазъм, хипоксия, диспнея, хипертония и тахикардия (вж. точка 4.8).

Пациенти трябва да се премедикират с антихистамини, антипиретици и кортикостероиди както и да се проследяват и консултират за IRRs, особено по време на и след първата и втората инжекция. Ако настъпи анафилактична реакция или животозастрашаващи (степен 4) реакции, незабавно трябва да се започнат подходящо спешно лечение. Терапията с DARZALEX трябва да се преустанови незабавно и окончателно (вж. точки 4.2 и 4.3).

За да се намали рискът от IRR от забавен тип, на всички пациенти след инжекция с DARZALEX трябва да се приложат перорално кортикостероиди (вж. точка 4.2). При пациенти с анамнеза за хронична обструктивна белодробна болест след инжекцията може да се наложи приложение на допълнителни лекарствени продукти за овладяване на респираторните усложнения. При пациентите с хронична обструктивна белодробна болест трябва да се има предвид употреба на постмедикация (напр. бронходилататори с краткотрайно и продължително действие и инхалаторни кортикостероиди) (вж. точка 4.2).

### Неутропения/тромбоцитопения

DARZALEX може да повиши случаите на неутропения и тромбоцитопения, индуцирани от основната терапия (вж. точка 4.8).

Пълната кръвна картина трябва да се проследява периодично по време на лечението в съответствие с кратката характеристика на продукта на лекарствата от основната терапия. Пациентите с неутропения трябва да се проследяват за признаци на инфекция. Може да се наложи отлагане на DARZALEX, за да се даде възможност за възстановяване на кръвната картина. По-висока честота на неутропения е наблюдавана при пациенти с по-ниско телесно тегло, получаващи DARZALEX за подкожно приложение. Това обаче не е свързано с по-висока честота на сериозни инфекции. Не се препоръчва намаление на дозата на DARZALEX. Да се имат предвид поддържащи грижи с трансфузии или растежни фактори.

### Влияние при индиректен антиглобулинов тест (индиректен тест на Coombs)

Даратумумаб се свързва с CD38, намиращ се в ниска степен в червените кръвни клетки (RBCs) и може да даде положителен индиректен тест на Coombs. Медиацията от даратумумаб положителен индиректен тест на Coombs може да персистира до 6 месеца след последното приложение на даратумумаб. Трябва да се има предвид, че даратумумаб се свързва с RBCs и може да маскира откриването на антитела срещу слаби антигени в серума на пациента. Определянето на кръвната група (ABO) и Rh на пациента не се повлияват.

Пациентите трябва да бъдат подложени на скрининг и типизиране, преди да се започне лечение с даратумумаб. Преди да се започне лечението с даратумумаб, може да се помисли за фенотипиране в съответствие с местната практика. Генотипирането на червените кръвни клетки не се повлиява от даратумумаб и може да се извърши по всяко време.

В случай на планирана хемотрансфузия, трябва да се уведомят хемотрансфузионните центрове за това влияние при индиректни антиглобулинови тестове (вж. точка 4.5). Ако се налага спешно кръвопреливане, могат да бъдат преливани нетествани по кръстосан метод за АВ0/RhD-съвместимост RBCs, съгласно практиките на локалните кръвни банки.

#### Влияние при определянето на пълния отговор

Даратумумаб е човешко IgG капа моноклонално антитяло, което може да се открие както с електрофореза на серумните протеини (SPE), така и с имунофиксация (IFE), използвани за мониториране на ендогенния М-протеин (вж. точка 4.5). Това влияние може да окаже ефект при определянето на пълния отговор и прогресията на заболяването при някои пациенти с IgG капа миеломен протеин.

#### Реактивиране на вируса на хепатит В (HBV)

При пациенти, лекувани с DARZALEX, се съобщава реактивиране на вируса на хепатит В, в някои случаи с летален изход. На всички пациенти трябва да се направи скринингово изследване за HBV преди започване на лечение с DARZALEX.

При пациенти с данни за положителен серологичен резултат за HBV, проследявайте за клинични и лабораторни признаци за реактивиране на HBV по време на и в продължение на най-малко шест месеца след края на лечението с DARZALEX. Лекувайте пациентите в съответствие с настоящите клинични ръководства. При клинични показания, обмислете консултация със специалист в лечението на хепатит.

При пациенти с реактивиране на HBV, докато им се прилага DARZALEX, лечението с DARZALEX трябва да се спре и да се започне подходящо лечение. Подновяването на лечението с DARZALEX, при пациенти с адекватен контрол на реактивирането на HBV, трябва да се обсъди с лекари с опит в лечението на HBV.

#### Телесно тегло (>120 kg)

При пациенти с телесно тегло >120 kg съществува възможност за намалена ефикасност при прилагане на DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение (вж. точки 4.2 и 5.2).

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа сорбитол (E420). Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза (HFI) не трябва да приемат този лекарствен продукт (вж. точка 2).

Този лекарствен продукт съдържа и по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Като IgG1κ моноклонално антитяло, малко вероятно е бъбречната екскреция и метаболизмът на интактен даратумумаб, медиран от чернодробните ензими, да представляват основни пътища на елиминиране. Като такива, вариациите в лекарство-метаболизиращите ензими, не се очаква да повлияят елиминирането на даратумумаб. Поради високия афинитет към уникален епитоп върху CD38, даратумумаб не се очаква да промени лекарство-метаболизиращите ензими.

Клиничните фармакокинетични оценки с лекарствени форми на даратумумаб за интравенозно или подкожно приложение и леналидомид, помалидомид, талидомид, бортезомиб, мелфалан, преднизон, карфилзомиб, циклофосфамид и дексаметазон не показват клинично значимо взаимодействие от типа „лекарство-лекарство“ между даратумумаб и тези нискомолекулни лекарствени продукти.

#### Влияние при индиректен антиглобулинов тест (индиректен тест на Coombs)

Даратумумаб се свързва с CD38 на RBCs и интерферира с тестове за съвместимост, включително скрининг за антитела и кръстосана проба за съвместимост (вж. точка 4.4).

Методите за намаляване на влиянието на даратумумаб включват третиране на еритроцитите с реагент дитиотреитол (ДТТ), за да се разкъса връзката с даратумумаб, или други локално валидирани методи. Тъй като определянето на кръвна група по системата Kell също е чувствително към третиране с ДТТ, след изключване или идентифициране на алоантитела, когато се използват RBCs, третирани с ДТТ, трябва да бъдат доставени Kell-отрицателни единици. За разлика от това, винаги може да се има предвид фенотипиране или генотипиране (вж. точка 4.4).

#### Влияние при електрофореза на серумните протеини и имунофиксация

Даратумумаб може да се открие при електрофореза на серумните протеини (SPE) и при имунофиксация (IFE), използвани за мониториране на моноклоналните имуноглобулини (М протеин). Това може да доведе до фалшиво положителни резултати от SPE и IFE при пациенти с IgG капа миеломен протеин, повлияващи началната оценка на пълния отговор според критериите на Международната работна група по миелом (International Myeloma Working Group, IMWG). При пациентите с персистиращ много добър частичен отговор, при които има съмнение за влияние на даратумумаб, трябва да се обмисли използването на валидиран IFE анализ, специфичен за даратумумаб, за да се разграничи даратумумаб от останалите ендogenous М протеини в серума на пациента за улесняване на определянето на пълнен отговор.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Жени с детероден потенциал/Контрацепция

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 3 месеца след спиране на лечението с DARZALEX.

#### Бременност

Липсват данни при хора или животни, за да се оцени рискът от употребата на даратумумаб по време на бременност. Известно е, че IgG1 моноклоналните антитела преминават през плацентата след първия триместър на бременността. Следователно даратумумаб не трябва да се използва по време на бременност, освен ако се прецени, че ползата от лечението на жената надвишава потенциалните рискове за плода. Ако пациентката забременее, докато приема това лекарство, тя трябва да бъде информирана относно потенциалния риск за плода.

#### Кърмене

Не е известно дали даратумумаб се екскретира в кърмата при хора или в млякото при животни. Майчини IgG антитела се отделят в човешката кърма, но не навлизат в циркулацията на новороденото/кърмачето в незначителни количества, тъй като се разграждат в стомашно-чревния тракт и не се абсорбират.

Ефектът на даратумумаб при новородени/кърмачета е неизвестен. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с DARZALEX, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### Фертилитет

Няма налични данни, за да се определят потенциалните ефекти на даратумумаб върху фертилитета при мъже или жени (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

DARZALEX не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Има обаче съобщения за умора при пациенти, приемащи даратумумаб, и това трябва да се има предвид при шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции на даратумумаб (за интравенозно или за подкожно приложение) от всяка степен ( $\geq 20\%$  от пациентите), когато се прилага като монотерапия или като комбинирано лечение, са IRR, умора, гадене, диария, запек, пирексия, диспнея, кашлица, неутропения, тромбоцитопения, анемия, периферен едем, периферна сензорна невропатия и инфекция на горните дихателни пътища. Сериозните нежелани реакции са пневмония, бронхит, инфекция на горните дихателни пътища, сепсис, белодробен оток, грип, пирексия, дехидратация, диария, предсърдно мъждене и синкоп.

Профилът на безопасност на DARZALEX за подкожно приложение е подобен на този за интравенозно приложение с изключение на по-ниската честота на IRRs. В проучване ММУ3012 фаза III неутропения е единствената нежелана реакция, съобщена с  $\geq 5\%$  по-висока честота при DARZALEX за подкожно приложение в сравнение с интравенозния даратумумаб (степен 3 или 4: съответно 13% спр. 8%).

### Табличен списък на нежеланите реакции

В Таблица 6 са обобщени нежеланите реакции, възникнали при пациенти, получавали DARZALEX – даратумумаб за подкожно приложение или интравенозно приложение.

Данните отразяват експозицията на DARZALEX за подкожно приложение (1 800 mg) при 639 пациенти с множествен миелом (ММ). Данните включват 260 пациенти от активно контролирано клинично изпитване (Проучване ММУ3012) фаза III, получавали DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение като монотерапия и 149 пациенти от активно контролирано клинично изпитване фаза III (ММУ3013), получават DARZALEX подкожно в комбинация с помалидомид и дексаметазон (D-Pd). Данните отразяват и три открити клинични проучвания, при които пациентите получават DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение или като монотерапия (N=31, ММУ1004 и ММУ1008), или ММУ2040, в което пациентите получават DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение в комбинация с бортезомиб, мелфалан и преднизон (D-VMP, n=67), леналидомид и дексаметазон (D-Rd, n=65) или бортезомиб, леналидомид и дексаметазон (D-VRd, n=67). Освен това, данните отразяват експозицията на 193 пациенти с новодиагностицирана AL амилоидоза от активно контролирано клинично изпитване фаза III (Проучване АМУ3001), в което пациентите са получавали DARZALEX подкожно в комбинация с бортезомиб, циклофосфамид и дексаметазон (D-VCd).

Данните за безопасност отразяват също експозицията на даратумумаб за интравенозно приложение (16 mg/kg) при 2324 пациенти с мултиплен миелом, включително 1910 пациенти, които са получили даратумумаб за интравенозно приложение в комбинация с основни схеми на лечение и 414 пациенти, които са получили даратумумаб за интравенозно приложение като монотерапия. Постмаркетинговите нежелани реакции също са включени.

Честотите се определят като много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) и много редки ( $< 1/10\ 000$ ). При всяко групиране по честота, където е приложимо, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 6: Нежелани реакции при пациенти с мултиплен миелом и AL амилоидоза, лекувани с даратумумаб за интравенозно или подкожно приложение**

Системо-органен клас	Нежелани реакция	Честота	Честота (%)	
			Всяка степен	степен 3-4
Инфекции и инфестации	Инфекция на горните дихателни пътища <sup>a</sup>	Много чести	37	2
	Пневмония <sup>a</sup>		17	10
	Бронхит <sup>a</sup>		14	1
	Инфекция на пикочните пътища	Чести	6	1
	Грип		4	1 <sup>#</sup>
	Сепсис <sup>a</sup>		4	3
	Цитомегалвирусна инфекция <sup>a</sup>	Нечести	<1	<1 <sup>#</sup>
	Реактивиране на вируса на хепатит В <sup>a</sup>		<1	<1
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения <sup>a</sup>	Много чести	39	33
	Тромбоцитопения <sup>a</sup>		29	17
	Анемия <sup>a</sup>		27	12
	Лимфопения <sup>a</sup>		14	11
	Левкопения <sup>a</sup>		11	6
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция <sup>b</sup>	Редки	-	-
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит	Много чести	10	1
	Хипергликемия	Чести	6	3
	Хипокалциемия		5	1
	Дехидратация		2	1 <sup>#</sup>
Психични нарушения	Безсъние	Много чести	15	1 <sup>#</sup>
Нарушения на нервната система	Периферна сензорна невропатия	Много чести	26	3
	Главоболие		10	<1 <sup>#</sup>
	Замайване	Чести	9	<1 <sup>#</sup>
	Парестезия		9	<1
	Синкоп		3	2 <sup>#</sup>
Сърдечни нарушения	Предсърдно мъждене	Чести	3	1
Съдови нарушения	Хипертония <sup>a</sup>	Чести	9	4
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица <sup>a</sup>	Много чести	21	<1 <sup>#</sup>
	Диспнея <sup>a</sup>		18	2
	Белодробен оток <sup>a</sup>	Чести	1	<1
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Много чести	29	4
	Запек		28	1
	Гадене		22	1 <sup>#</sup>
	Повръщане		14	1 <sup>#</sup>
	Панкреатит <sup>a</sup>	Чести	1	<1
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Много чести	10	1 <sup>#</sup>
	Сърбеж	Чести	6	<1 <sup>#</sup>
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в гърба	Много чести	16	2
	Мускулни спазми		11	<1 <sup>#</sup>
	Артралгия		10	<1 <sup>#</sup>
	Мускулно-скелетна болка в гърдите	Чести	6	<1 <sup>#</sup>
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Много чести	23	3
	Периферен оток <sup>a</sup>		22	1
	Пирексия		22	1
	Астения		18	2
	Студени тръпки	Чести	8	<1 <sup>#</sup>



	Реакции на мястото на инжектиране <sup>г,д</sup>		8	0
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	Реакции, свързани с инфузията <sup>в</sup>			
	Даратумумаб за интравенозно приложение <sup>е</sup>	Много чести	39	5
	Даратумумаб за подкожно приложение <sup>д</sup>	Чести	9	1 <sup>#</sup>

<sup>#</sup> Без степен 4

<sup>а</sup> Показва групиране на термини.

<sup>б</sup> Въз основа на постмаркетингови нежелани реакции.

<sup>в</sup> Реакциите, свързани с инфузията, включват термини, определени от изследователите като свързани с инфузия/инжекция на даратумумаб.

<sup>г</sup> Реакции на мястото на инжектиране включват термини, определени от изследователите като свързани с инжекция на даратумумаб.

<sup>д</sup> Честота въз основа само на проучвания на даратумумаб за подкожно приложение (N=832).

<sup>е</sup> Честота въз основа само на проучвания на даратумумаб за интравенозно приложение (N=2324).

Забележка: Въз основа на 3 154 пациенти с мултиплен миелом и AL амилоидоза, лекувани с даратумумаб за интравенозно или даратумумаб за подкожно приложение.

### Описание на избрани нежелани реакции

#### *Реакции, свързани с инфузията (IRRs)*

В клиничните проучвания (монотерапия и комбинирани лечения; N=832) с DARZALEX за подкожно приложение честотата на IRRs от всяка степен е 8,2% при първата инжекция на DARZALEX (1 800 mg, Седмица 1), 0,4% при инжекцията на Седмица 2 и 1,1% при последващите инжекции. IRRs степен 3 са наблюдавани при 0,8% от пациентите. Нито един от пациентите няма IRRs степен 4.

Признаците и симптомите на IRRs може да включват респираторни симптоми, като напр. назална конгестия, кашлица, дразнене на гърлото, алергичен ринит, свиркащи хрипове, както и пирексия, болка в гърдите, сърбеж, студени тръпки, повръщане, гадене и хипотония. Наблюдавани са тежки реакции, включително бронхоспазъм, хипоксия, диспнея, хипертония и тахикардия (вж. точка 4.4).

#### *Реакции на мястото на инжектиране (РМИ)*

В клиничните проучвания (N=832) с DARZALEX за подкожно приложение честотата на реакции на мястото на инжектиране от всяка степен е 7,7%. Не са наблюдавани РМИ степен 3 или 4. Най-честата (> 1%) РМИ е еритем.

#### *Инфекции*

При пациентите с мултиплен миелом, получаващи монотерапия с даратумумаб, общата честотата на инфекции е подобна между групите на DARZALEX за подкожно приложение (52,9%) и даратумумаб за интравенозно приложение (50,0%). Инфекции от степен 3 или 4 също възникват с подобна честота при DARZALEX за подкожно приложение (11,7%) и даратумумаб за интравенозно приложение (14,3%). Повечето инфекции се поддават на лечение и рядко водят до преустановяване на лечението. Пневмония е най-често съобщаваната инфекция степен 3 или 4 в проучванията. В активно контролираните проучвания преустановяване на лечението поради инфекции настъпва при 1-4% от пациентите. Инфекциите с летален изход се дължат предимно на пневмония и сепсис.

При пациентите с мултиплен миелом, получаващи интравенозна комбинирана терапия с даратумумаб, се съобщават както следва:

Инфекции степен 3 или 4:

Проучвания на рецидивиращи/рефрактерни пациенти: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd: 28%.

Проучвания на новодиагностицирани пациенти: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.

Инфекции степен 5 (летални):

Проучвания на рецидивиращи/рефрактерни пациенти: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%

Проучвания на новодиагностицирани пациенти: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%.

При пациенти с мултиплен миелом, получаващи комбинирана терапия с DARZALEX за подкожно приложение, се съобщават следните реакции:

Инфекции степен 3 или 4: DPd: 28%, Pd: 23%

Инфекции степен 5 (летални): DPd: 5%, Pd: 3%

Легенда: D=даратумумаб; Vd=бортезомиб-дексаметазон; Rd=леналидомид-дексаметазон; Pd=помалидомид-дексаметазон; VMP=бортезомиб-мелфалан-преднизон; VTd= бортезомиб-талидомид-дексаметазон.

При пациенти с AL амилоидоза, получаващи комбинирана терапия с DARZALEX за подкожно приложение, се съобщават както следва:

Степен 3 или 4 инфекции: D-VCd: 17%, VCd:10%

Степен 5 инфекции: D-VCd: 1%, VCd: 1%

Легенда: D=даратумумаб; VCd= бортезомиб- циклофосфамид-дексаметазон

#### *Хемолиза*

Съществува теоретичен риск от хемолиза. Този сигнал по отношение на безопасността ще бъде под непрекъснато наблюдение при събиране на данни за безопасност от клинични проучвания и постмаркетингови данни.

#### *Сърдечни нарушения и кардиомиопатия, свързана с AL амилоидозата*

Повечето пациенти в АМУ3001 имат кардиомиопатия, свързана с AL амилоидозата, на изходно ниво (D-VCd 72% спрямо VCd 71%). Сърдечни нарушения степен 3 или 4 възникват при 11% от пациентите на D-VCd в сравнение с 10% от пациентите на VCd, докато сериозни сърдечни нарушения възникват при 16% спрямо 13% от пациентите съответно на D-VCd и VCd.

Сериозните сърдечни нарушения, възникващи при  $\geq 2\%$  от пациентите, включват сърдечна недостатъчност (D-VCd 6,2% спр. VCd 4,3%), сърдечен арест (D-VCd 3,6% спрямо VCd 1,6%) и предсърдно мъждене (D-VCd 2,1% спрямо VCd 1,1%). Всички пациенти на D-VCd, получили сериозни или летални сърдечни нарушения, имат кардиомиопатия, свързана с AL амилоидозата, на изходно ниво. По-голямата медиана на продължителност на лечението в рамото с D-VCd в сравнение с рамото с VCd (съответно 9,6 месеца спрямо 5,3 месеца) трябва да се има предвид при сравнение на честотата на сърдечни нарушения между двете групи на лечение. Честотите, коригирани спрямо експозицията (брой пациенти със събитие на 100 пациенто-месеца в риск), от всичките сърдечни нарушения степен 3 или 4 (1,2 спрямо 2,3), сърдечна недостатъчност (0,5 спрямо 0,6), сърдечен арест (0,1 спрямо 0,0) и предсърдно мъждене (0,2 спрямо 0,1) са сравними съответно в рамото с D-VCd спрямо рамото с VCd arm.

При медиана на проследяване от 11,4 месеца всичките смъртни случаи (D-VCd 14% спрямо VCd 15%) в Проучване АМУ3001 се дължат предимно на кардиомиопатия, свързана с AL амилоидозата, в двете рамена на лечение.

#### Други специални популации

В проучването фаза III ММУ3007, което сравнява лечението с D-VMP с лечението с VMP при пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом, които не са подходящи за автоложна трансплантация на стволови клетки, анализът на безопасността при подгрупата пациенти с функционален скор по скалата на Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), съответства на общата популация (вж. точка 5.1).

#### *Пациенти в старческа възраст*

От 3 549 пациенти, които получават даратумумаб (n=832 подкожно приложение; n=2 717 интравенозно приложение) в препоръчителната доза, 38% са на възраст от 65 до под 75 години, а 16% са на възраст 75 или повече години. Не са наблюдавани общи разлики в ефективността въз основа на възрастта. Честотата на сериозните нежелани реакции е по-висока при по-

възрастните, отколкото при по-младите пациенти. Сред пациентите с рецидивиращ и рефрактерен мултиплен миелом (n=1 976), най-честите сериозни нежелани реакции, появяващи се по-често при пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години) са пневмония и сепсис. Сред пациентите с новодиагностициран мултиплен миелом, които не са подходящи за автоложна трансплантация на стволови клетки (n=777), най-честата сериозна нежелана реакция, която се среща по-често при пациенти в старческа възраст ( $\geq 75$  години), е пневмония. При пациентите с новодиагностицирана AL амилоидоза (n=193) най-честата сериозна нежелана реакция, възникваща по-често при хората в старческа възраст ( $\geq 65$  години), е пневмония.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

### **4.9 Предозиране**

#### Симптоми и признаци

Липсва опит по отношение на предозиране в клинични проучвания.

#### Лечение

Не е известен специфичен антидот при предозиране с даратумумаб. В случай на предозиране, пациентът трябва да се наблюдава за признаци или симптоми на нежелани реакции и трябва да се започне веднага подходящо симптоматично лечение.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела, АТС код: L01XC24

DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение съдържа рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20). rHuPH20 действа локално и преходно, като разгражда хиалуронана ((НА), естествен гликоаминогликан, намиращ се в целия организъм) в екстрацелуларната матрица на подкожното пространство чрез разцепване на връзката между двата вида захари (N-ацетилглюкозамин и глюкуронова киселина), които съставят НА. rHuPH20 има полуживот в кожата под 30 минути. Нивата на хиалуронан в подкожната тъкан се връщат към нормата в рамките на 24 до 48 часа поради бързата биосинтеза на хиалуронан.

#### Механизъм на действие

Даратумумаб е IgG1к човешко моноклонално антитяло (mAb), което се свързва с CD38 протеина, експресиран на повърхността на клетките при редица хематологични злокачествени заболявания, включително клоналните плазматични клетки при мултиплен миелом и AL амилоидоза, както и други видове клетки и тъкани. CD38 протеин има множество функции, като рецептор-медирана адхезия, сигнализация и ензимна активност.

Установено е, че даратумумаб инхибира мощно *in vivo* растежа на CD38-експресиращите туморни клетки. Въз основа на *in vitro* проучвания, даратумумаб може да упражнява множествени ефекторни функции, водещи до имунно-медирана туморна клетъчна смърт. Тези проучвания показват, че даратумумаб може да индуцира туморен разпад чрез комплемент-зависима цитотоксичност, антитяло-зависима клетъчно-медирана цитотоксичност и антитяло-зависима клетъчна фагоцитоза при злокачествени заболявания с експресия на CD38. Една субпопулация на миелоидни супресорни клетки (CD38+MDSCs), регулаторни Т-клетки (CD38+T<sub>regs</sub>) и В-клетки (CD38+B<sub>regs</sub>) намалява от даратумумаб-медиран клетъчен лизис.

Известно е също, че Т клетките (CD3+, CD4+ и CD8+) експресират CD38 в зависимост от етапа на развитие и степента на активиране. При лечение с даратумумаб са наблюдавани значителни увеличения на абсолютния брой Т-клетки CD4+ и CD8+ и процента на лимфоцитите в периферната кръв и в костния мозък. Освен това ДНК секвениране на Т-клетъчен рецептор потвърждава, че клоналността на Т-клетките се увеличава при лечение с даратумумаб, показвайки имуномодулиращи ефекти, които могат да допринесат за клиничен отговор.

Даратумумаб индуцира апоптоза *in vitro* след Fc-медирано кръстосано свързване. В допълнение, даратумумаб модулира CD38 ензимната активност, като инхибира циклазната активност на ензима и стимулира хидролазната активност. Значимостта на тези *in vitro* ефекти в клинични условия, както и последиците за растежа на тумора, не са добре изяснени.

#### Фармакодинамични ефекти

##### *Клетки естествени убийци (NK) и Т-клетки*

Знае се, че NK клетките експресират високи нива на CD38 и са чувствителни на даратумумаб-медиран клетъчен лизис. При лечение с даратумумаб се наблюдава понижение на абсолютния брой и процент на общите NK клетки (CD16 + CD56 +) и активираните (CD16 + CD56<sup>dim</sup>) NK клетки в периферната кръв и костния мозък. Въпреки това, изходните нива на NK клетките не показват връзка с клиничния отговор.

#### Имуногенност

При по-малко от 1% от пациентите с мултиплен миелом и AL амилоидоза, лекувани с монотерапия и комбинирана терапия с даратумумаб за подкожно приложение в клинични проучвания, се развиват в хода на лечението анти-даратумумаб антитела.

При пациенти с мултиплен миелом и AL амилоидоза честотата на появяващи се в хода на лечението не-неутрализиращи анти-гHuPH20 антитела е 7,3% (55/750) при пациенти, получили или монотерапия с DARZALEX за подкожно приложение или комбинирана терапия с DARZALEX за подкожно приложение. Анти-гHuPH20 антителата изглежда не повлияват експозицията на даратумумаб. Клиничното значение на образуването на анти-даратумумаб или анти-гHuPH20 антитела след лечение с DARZALEX за подкожно приложение е неизвестно.

#### Клиничен опит с DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение (форма за подкожно приложение)

##### *Монотерапия – рецидивирал/рефрактерен мултиплен миелом*

MMY3012, открито, рандомизирано проучване фаза III за доказване на не по-малка ефикасност (non-inferiority), сравнява ефикасността и безопасността на лечение с DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение (1 800 mg) спрямо даратумумаб за интравенозно приложение (16 mg/kg) при пациенти с рецидивирал или рефрактерен мултиплен миелом, получили най-малко 3 предходни линии на терапия, включително протеазомен инхибитор и имуномодулиращо лекарство, или които са двойнорефрактерни към лечение с протеазомен инхибитор (PI) и имуномодулиращо лекарство (IMiD). Лечението продължава до неприемлива токсичност или прогресия на заболяването.

Общо 522 пациенти са рандомизирани: 263 в рамото на DARZALEX за подкожно приложение и 259 в рамото на даратумумаб за интравенозно приложение. Изходните демографски данни и характеристики на заболяването са подобни между двете групи на лечение. Медианата на възрастта на пациентите е 67 години (диапазон: 33-92 години), 55% са мъже и 78% са от бялата раса. Медианата на теглото на пациентите е 73 kg (диапазон: 29 – 138 kg). Пациентите са получили 4 (медиана) предходни линии на терапия. Общо 51% от пациентите имат предходна автоложна трансплантация на стволови клетки (autologous stem cell transplant, ASCT), 100% от пациентите са лекувани преди това и с PI, и с IMiD, и повечето пациенти са рефрактерни на предходна системна терапия, включително и на PI, и на IMiD (49%).

Проучването постига своите съпървични крайни точки – обща степен на отговор (ORR) според критериите за отговор на IMWG (Таблица 7) и максимална C<sub>trough</sub> преди прилагането на дозата от Цикъл 3 Ден 1, (вж. точка 5.2).

**Таблица 7: Основни резултати от Проучване ММУ3012**

	Даратумумаб за подкожно приложение (N=263)	Даратумумаб за интравенозно приложение (N=259)
<b>Първична крайна точка</b>		
Общ отговор (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) <sup>a</sup>	108 (41,1%)	96 (37,1%)
95% CI (%)	(35,1%; 47,3%)	(31,2%; 43,3%)
Съотношение на степените на отговор (95% CI) <sup>b</sup>		1,11 (0,89; 1,37)
CR или по-добър, n (%)	5 (1,9%)	7 (2,7%)
Много добър частичен отговор (VGPR)	45 (17,1%)	37 (14,3%)
Частичен отговор (PR)	58 (22,1%)	52 (20,1%)
<b>Вторична крайна точка</b>		
Честота на реакции, свързани с инфузията, n (%) <sup>b</sup>	33 (12,7%)	89 (34,5%)
Преживяемост без прогресия, месеци		
Медиана (95% CI)	5,59 (4,67; 7,56)	6,08 (4,67; 8,31)
Коефициент на риск (95% CI)		0,99 (0,78; 1,26)

<sup>a</sup> Въз основа на intent-to-treat популация

<sup>b</sup> p-стойност <0,0001 от теста на Farrington-Manning за хипотезата за не по-малка ефикасност

<sup>b</sup> Въз основа на популацията за безопасност. P-стойност <0,0001 от Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared тест.

Резултатите за безопасност и поносимост, включително по-ниското тегло на пациентите, съответстват на известния профил на безопасност на DARZALEX за подкожно приложение и на даратумумаб за интравенозно приложение.

Резултатите от модифицирания CTSQ, въпросник за резултатите, съобщени от пациентите, който оценява удовлетворението на пациентите от терапията, показват, че пациентите, получаващи DARZALEX за подкожно приложение, са по-удовлетворени от терапията си в сравнение с пациентите, получаващи даратумумаб за интравенозно приложение. Откритите проучвания обаче могат да бъдат предмет на пристрастна оценка.

#### *Комбинирани терапии при мултиплен миелом*

ММУ2040 е открито клинично изпитване, оценяващо ефикасността и безопасността на DARZALEX за подкожно приложение 1 800 mg:

- в комбинация с бортезомиб, мелфалан и преднизон (D-VMP) при пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом (ММ), които не са подходящи за трансплантация. Бортезомиб се прилага чрез подкожна инжекция в доза 1,3 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност два пъти седмично в Седмици 1, 2, 4 и 5 през първия 6-седмичен цикъл (Цикъл 1; 8 дози), последвано от приложение веднъж седмично в Седмици 1, 2, 4 и 5 за още осем 6-седмични цикъла (Цикли 2-9; 4 дози на цикъл). Мелфалан в доза 9 mg/m<sup>2</sup> и преднизон в доза 60 mg/m<sup>2</sup> се прилагат перорално в Дни 1 до 4 от деветте 6-седмични цикъла (Цикли 1-9). Лечението с DARZALEX за подкожно приложение продължава до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.
- в комбинация с леналидомид и дексаметазон (D-Rd) при пациенти с рецидивирал или рефрактерен ММ. Леналидомид (25 mg веднъж дневно перорално в Дни 1-21 от многократни 28-дневни [4-седмични] цикли) се прилага с ниска доза дексаметазон 40 mg/седмица (или с намалена доза от 20 mg/седмица при пациенти >75 години или BMI <18,5). Лечението с DARZALEX за подкожно приложение продължава до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.
- в комбинация с бортезомиб, леналидомид и дексаметазон (D-VRd) при пациенти с новодиагностициран ММ, които са подходящи за трансплантация. Бортезомиб се прилага чрез подкожна инжекция в доза 1,3 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност два пъти седмично в Седмици 1 и 2. Леналидомид се прилага перорално в доза 25 mg веднъж дневно в Дни 1-

14; дексаметазон се прилага в ниска доза от 40 mg/седмица в 3-седмични цикли. Общата продължителност на лечение е 4 цикъла.

Включени са общо 199 пациенти (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67). Резултатите за ефикасност се определят от компютърен алгоритъм при прилагане на критериите на IMWG. Проучването постига своята първична крайна точка ORR за D-VMP и D-Rd и първичната крайна точка VGPR или по-добър за D-VRd (вж. Таблица 8).

**Таблица 8: Резултати за ефикасност от Проучване MMY2040**

	<b>D-VMP (n=67)</b>	<b>D-Rd (n=65)</b>	<b>D-VRd (n=67)</b>
Общ отговор (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) <sup>a</sup>	60 (89,6%)	61 (93,8%)	65 (97,0%)
90% CI(%)	(81,3%; 95,0%)	(86,5%; 97,9%)	(90,9%; 99,5%)
Неоспорим пълен отговор (sCR)	13 (19,4%)	12 (18,5%)	6 (9,0%)
Пълен отговор (CR)	19 (28,4%)	13 (20,0%)	5 (7,5%)
Много добър частичен отговор (VGPR)	20 (29,9%)	26 (40,0%)	37 (55,2%)
Частичен отговор (PR)	8 (11,9%)	10 (15,4%)	17 (25,4%)
VGPR или по-добър (sCR + CR + VGPR)	52 (77,6%)	51 (78,5%)	48 (71,6%)
90% CI(%)	(67,6%; 85,7%)	(68,4%; 86,5%)	(61,2%; 80,6%)

D-VMP = Даратумумаб-бортезомиб-мелфалан-преднизон; D-Rd = Даратумумаб-леналидомид-дексаметазон; D-VRd = Даратумумаб-бортезомиб-леналидомид-дексаметазон; Даратумумаб = DARZALEX за подкожно приложение; CI=доверителен интервал.

<sup>a</sup> Въз основа на лекувани участници

*Комбинирано лечение с помалидомид и дексаметазон (Pd):*

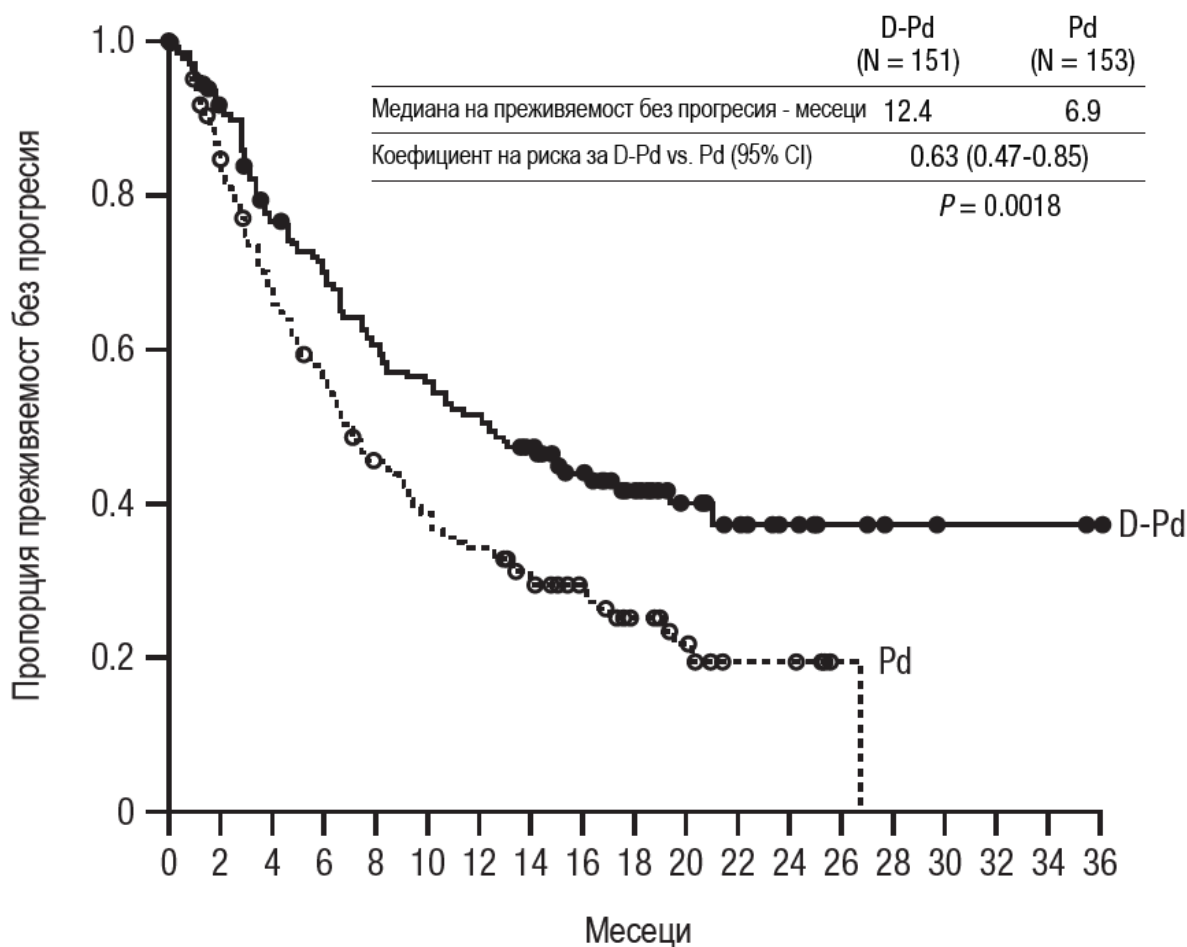
Проучване MMY3013 е открито, рандомизирано, активно-контролирано клинично изпитване фаза III, при което се сравнява лечение с DARZALEX за подкожно приложение (1800 mg) в комбинация с помалидомид и ниска доза дексаметазон (D-Pd) с лечение с помалидомид и ниска доза дексаметазон (Pd) при пациенти с мултиплен миелом, които са получили най-малко една предходна линия на лечение с леналидомид и протеазомен инхибитор (PI). Помалидомид (4 mg веднъж дневно перорално на Ден 1-21 от повтарящи се 28-дневни [4-седмични] цикли) се прилага с ниска доза перорален или интравенозен дексаметазон 40 mg/седмица (или намалена доза 20 mg/седмица при пациенти >75 години). В дните на прилагане на DARZALEX за подкожно приложение се дава дексаметазон в доза 20 mg като премедикация, а останалото количество се дава в деня след приложението. При пациенти на намалена доза дексаметазон цялата доза 20 mg се дава като премедикация на DARZALEX за подкожно приложение. Корекции на дозата на помалидомид и дексаметазон се прилагат според кратката характеристика на продуктите. Лечението в двете рамена продължава до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Рандомизирани са общо 304 пациенти: 151 в рамото с D-Pd и 153 в рамото с Pd. В проучването са включени пациенти с документирани данни за прогресия на заболяването по време на или след последната схема на лечение. Пациенти с обрив  $\geq$  степен 3 по време на предходна терапия са изключвани в съответствие с кратката характеристика на продукта на помалидомид. Изходните демографски данни и характеристиките на заболяването са сходни между двете групи на лечение. Медианата на възрастта на пациентите е 67 години (диапазон 35 до 90 години), 18% са  $\geq$  75 години, 53% са мъже и 89% са от европейската раса. Медианата на предходните линии терапия, която пациентите са получили, е 2. Всички пациенти са получили предходно лечение с протеазомен инхибитор (PI) и леналидомид, а 56% от пациентите са получили предходна трансплантация на стволови клетки (ASCT). Деветдесет и шест процента (96%) от пациентите са получили предходно лечение с бортезомиб. Повечето пациенти са рефрактерни на леналидомид (80%), на PI (48%) или и на имуномодулатор, и на PI (42%). Единадесет процента от пациентите са получили 1 предходна линия на лечение; всички са рефрактерни на леналидомид, а 32,4% са рефрактерни и на леналидомид, и на PI. Ефикасността

е оценена чрез преживяемостта без прогресия (PFS) въз основа на критериите на Международната работна група по миелом (IMWG).

При медиана на проследяване 16,9 месеца първичният анализ на PFS в проучване ММУ3013 показва статистически значимо подобрение в рамото с D-Pd в сравнение с рамото с Pd; медианата на PFS е 12,4 месеца в рамото с D-Pd и 6,9 месеца в рамото с Pd (HR [95% CI]: 0,63 [0,47; 0,85]; p-стойност = 0,0018), което представлява 37% намаляване на риска от прогресия на заболяването или смърт при пациентите, лекувани с D-Pd, спрямо Pd. Медианата на OS не е достигната и в двете групи на лечение.

**Фигура 1 Крива на Карпан-Меер на PFS в Проучване ММУ3013**



N в риск

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

Допълнителни резултати за ефикасност от Проучване ММУ3013 са представени в Таблица 9 по-долу.

**Таблица 9: Резултати за ефикасност от Проучване ММУ3013<sup>a</sup>**

	D-Pd (n=151)	Pd (n=153)
<b>Общ отговор (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)<sup>a</sup></b>	104 (68,9%)	71 (46,4%)
P-стойност <sup>b</sup>	<0,0001	
Неоспорим пълен отговор (sCR)	14 (9,3%)	2 (1,3%)
Пълен отговор (CR)	23 (15,2%)	4 (2,6%)
Много добър частичен отговор (VGPR)	40 (26,5%)	24 (15,7%)
Частичен отговор (PR)	27 (17,9%)	41 (26,8%)

<b>Честота на отрицателно MRD<sup>b</sup> n(%)</b>	13 (8,7%)	3 (2,0%)
95% CI (%)	(4,7%; 14,3%)	(0,4%; 5,6%)
P-стойност <sup>f</sup>	0,0102	

D-Pd=даратумумаб-помалидомид-дексаметазон; Pd=помалидомид-дексаметазон; MRD=минимално остатъчно заболяване; CI=доверителен интервал

<sup>a</sup> Въз основа на intent-to-treat популация

<sup>b</sup> p-стойност от хи-квадрат тест на Cochran Mantel-Haenszel, коригиран за стратификационни фактори

<sup>b</sup> Честотата на отрицателно MRD се основава на intent-to-treat популация и праг от 10<sup>-5</sup>

<sup>f</sup> p-стойност от точния тест на Fisher.

При респондерите медианата на времето до отговор е 1 месец (диапазон: 0,9 до 9,1 месеца) в групата с D-Pd и 1,9 месеца (диапазон: 0,9 до 17,3 месеца) в групата с Pd. Медианата на продължителност на отговора не е достигната в групата с D-Pd (диапазон: 1 до 34,9+ месеца) и е 15,9 месеца (диапазон: 1+ до 24,8 месеца) в групата с Pd.

#### *Комбинирано лечение с бортезомиб, циклофосфамид и дексаметазон при пациенти с AL амилоидоза*

В Проучване AMY3001, открито, рандомизирано, активно-контролирано проучване фаза III, се сравнява лечение с DARZALEX за подкожно приложение (1800 mg) в комбинация с бортезомиб, циклофосфамид и дексаметазон (D-VCd) с лечение с бортезомиб, циклофосфамид и дексаметазон (VCd) самостоятелно при пациенти с новодиагностицирана системна AL амилоидоза. Рандомизирането е стратифицирано по Системата за стадиране на сърдечните изменения при AL амилоидоза (AL amyloidosis Cardiac Staging System), по държави, които обикновено предлагат автоложна трансплантация на стволови клетки (ASCT) при пациенти с AL амилоидоза и по бъбречна функция.

Всички пациенти, включени в Проучване AMY3001, имат новодиагностицирана AL амилоидоза с най-малко един засегнат орган, измеримо хематологично заболяване, сърдечно засягане стадий I-IIIА (въз основа на Европейската модификация по Mayo 2004 за стадиране на сърдечното засягане, European Modification of Mayo 2004 Cardiac Stage) и клас I-IIIА по NYHA. Пациенти с клас IIIВ и IV по NYHA са изключвани.

Бортезомид (s.c.; 1,3 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност), циклофосфамид (перорално или i.v.; 300 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност; максимална доза 500 mg) и дексаметазон (перорално или i.v.; 40 mg или намалена доза 20 mg при пациенти >70 години, индекс на телесната маса [BMI] <18,5 или пациенти с хиперволемиа, лошо контролиран захарен диабет или предходна непоносимост към стероидна терапия) са прилагани веднъж седмично на Ден 1, 8, 15 и 22 от повтарящите се 28-дневни [4-седмични] цикли. В дните на прилагане на DARZALEX се дава дексаметазон в доза 20 mg като премедикация, а останалото количество се дава в деня след приложението на DARZALEX. Бортезомиб, циклофосфамид и дексаметазон се прилагат в шест 28-дневни [4-седмични] цикъла в двете рамена на лечение, докато лечението с DARZALEX продължава до прогресия на заболяването, започване на последваща терапия или за максимално 24 цикъла (~2 години) от първата доза на лечението в проучването. Корекции на дозата на бортезомиб, циклофосфамид и дексаметазон са прилагани според кратката характеристика на продуктите.

Рандомизирани са общо 388 пациенти: 195 в рамото с D-VCd и 193 в рамото с VCd. Изходните демографски данни и характеристиките на заболяването са сходни между двете групи на лечение. Повечето (79%) от пациентите имат заболяване със свободни леки вериги тип ламбда. Медианата на възрастта на пациентите е 64 години (диапазон: 34 до 87); 47% са ≥ 65 години; 58% са мъже; 76% са от европейдната раса, 17% са от азиатски произход, а 3% са афроамериканци; 23% имат AL амилоидоза със сърдечно засягане клиничен стадий I, 40% имат стадий II, 35% имат стадий IIIА, а 2% имат стадий IIIВ. Всички пациенти имат един или повече засегнати органи, а медианата на броя засегнати органи е 2 (диапазон: 1-6), като 66% от пациентите имат 2 или повече засегнати органи. Засягането на жизненоважни органи е: 71% сърце, 59% бъбреци и 8% черен дроб. Пациенти със сензорна периферна невропатия степен 2 или с болезнена периферна невропатия степен 1 са изключвани. Първичната крайна точка за



ефикасност е честотата на хематологичен пълен отговор (HemCR) според оценката на Комитета за независим преглед въз основа на международните консенсусни критерии (International Consensus Criteria). Проучване AMY3001 показва подобрене на HemCR в рамото с D-VCd в сравнение с рамото с VCd. Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 10.

**Таблица 10: Резултати за ефикасност от Проучване AMY3001<sup>a</sup>**

	<b>D-VCd (n=195)</b>	<b>VCd (n=193)</b>	<b>P стойност Г</b>
Хематологичен пълен отговор (HemCR), n (%)	104 (53,3%)	35 (18,1%)	<0,0001 <sup>б</sup>
Много добър частичен отговор (VGPR), n (%)	49 (25,1%)	60 (31,1%)	
Частичен отговор (PR), n (%)	26 (13,3%)	53 (27,5%)	
Хематологичен VGPR или по-добър (HemCR + VGPR), n (%)	153 (78,5%)	95 (49,2%)	<0,0001 <sup>б</sup>
Преживяемост без прогресия със значително влошаване на органите (MOD-PFS), Коефициент на риска при 95% CI <sup>в</sup>	0,58 (0,36; 0,93)		0,0211 <sup>г</sup>

D-VCd=даратумумаб-бортезомид-циклофосфамид-дексаметазон; VCd=бортезомид-циклофосфамид-дексаметазон

<sup>a</sup> Въз основа на intent-to-treat популация

<sup>б</sup> p-стойност от хи-квадрат тест на Cochran Mantel-Haenszel.

<sup>в</sup> MOD-PFS е определена като хематологична прогресия, значително влошаване на органите (сърце или бъбреци) или смърт

<sup>г</sup> Номинална p-стойност от inverse probability censoring weighted (IPCW) log-rank тест

При респондерите медианата на времето до HemCR е 60 дни (диапазон: 8 до 299 дни) в групата с D-VCd и 85 дни (диапазон: 14 до 340 дни) в групата с VCd. Медианата на времето до VGPR или по-добър е 17 дни (диапазон: 5 до 336 дни) в групата с D-VCd и 25 дни (диапазон: 8 до 171 дни) в групата с VCd. Медианата на продължителност на HemCR не е достигната и в двете рамена.

Медианата на проследяването в проучването е 11,4 месеца. Медианата на преживяемостта без прогресия със значително влошаване на органите (MOD-PFS) не е достигната при пациентите в двете рамена.

Данните за общата преживяемост (OS) не са достатъчни. Наблюдавани са общо 56 смъртни случаи [n=27 (13,8%) в групата с D-VCd спрямо n=29 (15%) в групата с VCd].

#### Клиничен опит с даратумумаб концентрат за инфузионен разтвор (лекарствена форма за интравенозно приложение)

##### *Новодиагностициран мултиплен миелом*

Комбинирано лечение с леналидомид и дексаметазон при пациенти, които не са подходящи за автоложна трансплантация на стволови клетки:

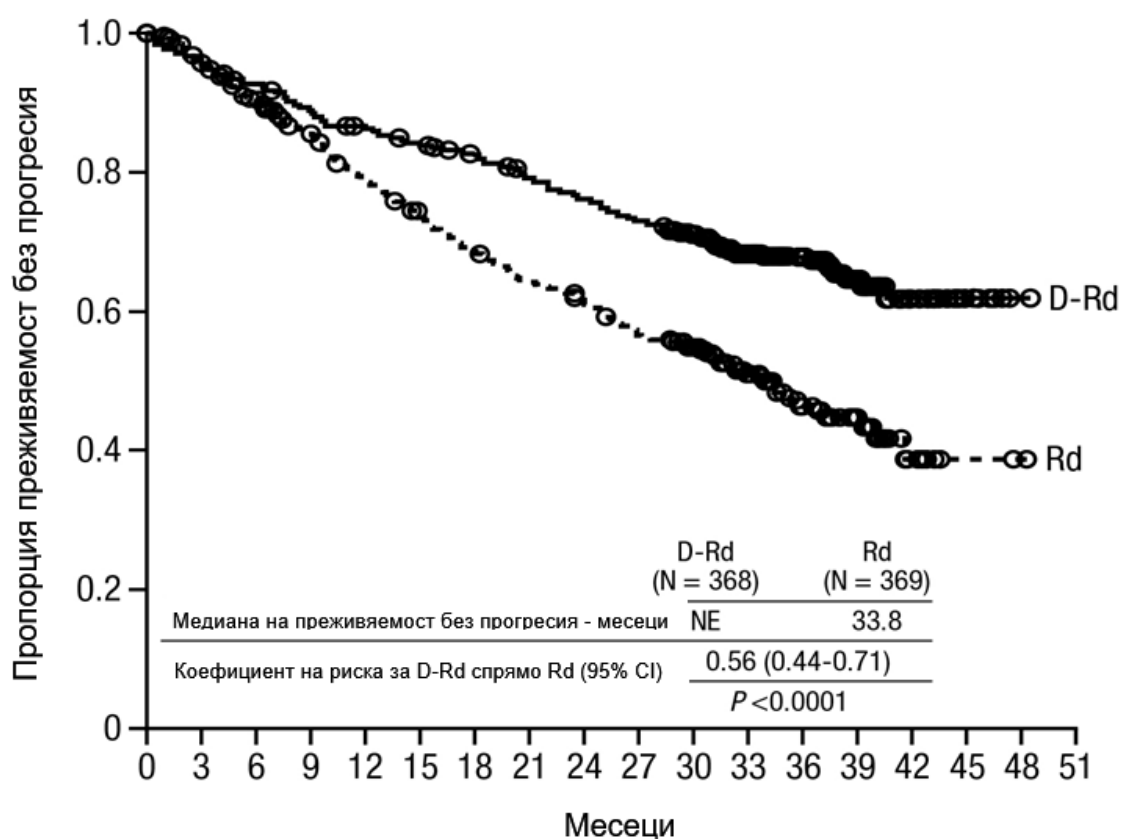
Проучване ММУ3008, открито, рандомизирано, активно-контролирано проучване фаза III, сравнява лечение с даратумумаб за интравенозно приложение 16 mg/kg в комбинация с леналидомид и ниска доза дексаметазон (DRd) с лечение с леналидомид и ниска доза дексаметазон (Rd) при пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом. Леналидомид (25 mg прилаган перорално веднъж дневно на Дни 1-21 от повтарящи се 28-дневни [4-седмични] цикли) се прилага с ниска доза перорален или интравенозен дексаметазон 40 mg/седмица (или намалена доза от 20 mg/седмица при пациенти >75 години или индекс на телесната маса [body mass index, BMI] <18,5). В дните на инфузия на даратумумаб за интравенозно приложение дозата на дексаметазон се прилага като премедикация преди инфузията. Корекции на дозата за леналидомид и дексаметазон се извършват съгласно кратката характеристика на продукта, предоставена от производителя. Лечението продължава в двете рамена до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Рандомизирани са общо 737 пациента – 368 в рамото на DRd и 369 в рамото на Rd. Изходните демографски данни и характеристиките на заболяването са сходни между двете терапевтични

рамена. Медианата на възрастта е 73 (диапазон: 45-90) години, като 44% от пациентите са на възраст  $\geq 75$  години. Повечето са от бялата раса (92%), мъже (52%), 34% имат скор за функционално състояние по скалата на Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0, 49,5% имат скор по ECOG 1, а 17% имат скор по ECOG  $>2$ . Двадесет и седем процента имат заболяване стадий I по Международната стадираща система (ISS), 43% имат ISS стадий II и 29% имат ISS стадий III. Ефикасността е оценена чрез преживяемостта без прогресия (PFS) въз основа на критериите на Международната работна група по миелом (International Myeloma Working Group, IMWG).

Проучване MMY3008 показва подобрене на преживяемостта без прогресия (PFS) в рамото на DRd в сравнение с рамото на Rd; медианата на PFS не е достигната в рамото на DRd и е 31,9 месеца в рамото на Rd (коефициент на риск [HR]=0,56; 95% CI: 0,43, 0,73;  $p<0,0001$ ), което представлява 44% намаление на риска от прогресия на заболяването или смърт при пациентите, лекувани с DRd. Резултатите от актуализирания анализ на PFS приблизително 9 месеца след официалното приключване на проучването продължават да показват подобрене на PFS при пациентите в рамото на DRd в сравнение с рамото на Rd. Медианата на PFS не е достигната в рамото на DRd и е 33,8 месеца в рамото на Rd (HR=0,56; 95% CI: 0,44, 0,71;  $p<0,0001$ ).

**Фигура 2: Крива на Kaplan-Meier на PFS в Проучване MMY3008**



Пациенти в риск

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

Допълнителни резултати за ефикасност от Проучване MMY3008 са представени в Таблица 11 по-долу.

**Таблица 11: Допълнителни резултати за ефикасност от Проучване ММУ3008<sup>a</sup>**

	<b>DRd (n=368)</b>	<b>Rd (n=369)</b>
Общ отговор (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)] <sup>a</sup>	342 (92,9%)	300 (81,3%)
p-стойност <sup>b</sup>	<0,0001	
Неоспорим пълен отговор (sCR)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Пълен отговор (CR)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Много добър частичен отговор (VGPR)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Частичен отговор (PR)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
CR или по-добър (sCR + CR)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
p-стойност <sup>b</sup>	<0,0001	
VGPR или по-добър (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
p-стойност <sup>b</sup>	<0,0001	
Честота на отрицателно MRD <sup>a,b</sup> n(%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
95% CI (%)	(19,9%, 28,9%)	(4,9%, 10,5%)
Съотношение на шансовете с 95% CI <sup>c</sup>	4,04 (2,55, 6,39)	
p-стойност <sup>d</sup>	<0,0001	

DRd=даратумумаб-леналидомид-дексаметазон; Rd= леналидомид-дексаметазон; MRD=минимално остатъчно заболяване; CI=доверителен интервал

<sup>a</sup> Въз основа на intent-to-treat популация

<sup>b</sup> p-стойност от хи-квадрат тест на Cochran Mantel-Haenszel

<sup>c</sup> Въз основа на праг 10<sup>-5</sup>

<sup>d</sup> Използвано е изчисление по Mantel-Haenszel на общото съотношение на шансовете за нестратифицирани таблици. Съотношение на шансовете > 1 показва предимство за DRd.

<sup>e</sup> p-стойност от точния тест на Fisher.

При респондерите медианата на времето до отговор е 1,05 месеца (диапазон: 0,2-12,1 месеца) в групата на DRd и 1,05 месеца (диапазон: 0,3-15,3 месеца) в групата на Rd. Медианата на продължителност на отговора не е достигната в групата на DRd и е 34,7 месеца (95% CI: 30,8, не може да се оцени) в групата на Rd.

Комбинирано лечение с бортезомиб, мелфалан и преднизон (VMP) при пациенти, които не са подходящи за автоложна трансплантация на стволови клетки:

Проучване ММУ3007, открито, рандомизирано, активно-контролирано проучване фаза III, сравнява лечението с даратумумаб за интравенозно приложение 16 mg/kg в комбинация с бортезомиб, мелфалан и преднизон (D-VMP) с лечението с VMP при пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом. Бортезомиб е прилаган чрез подкожна инжекция в доза 1,3 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност два пъти седмично на Седмици 1, 2, 4 и 5 за първия 6-седмичен цикъл (Цикъл 1; 8 дози), последвано от веднъж седмично приложение на Седмици 1, 2, 4 и 5 за още осем 6-седмични цикли (Цикли 2-9; 4 дози на цикъл). Мелфалан в доза 9 mg/m<sup>2</sup> и преднизон 60 mg/m<sup>2</sup> се прилагат перорално в Дни 1 до 4 от девет 6-седмични цикли (Цикли 1-9). Лечението с даратумумаб за интравенозно приложение продължава до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност.

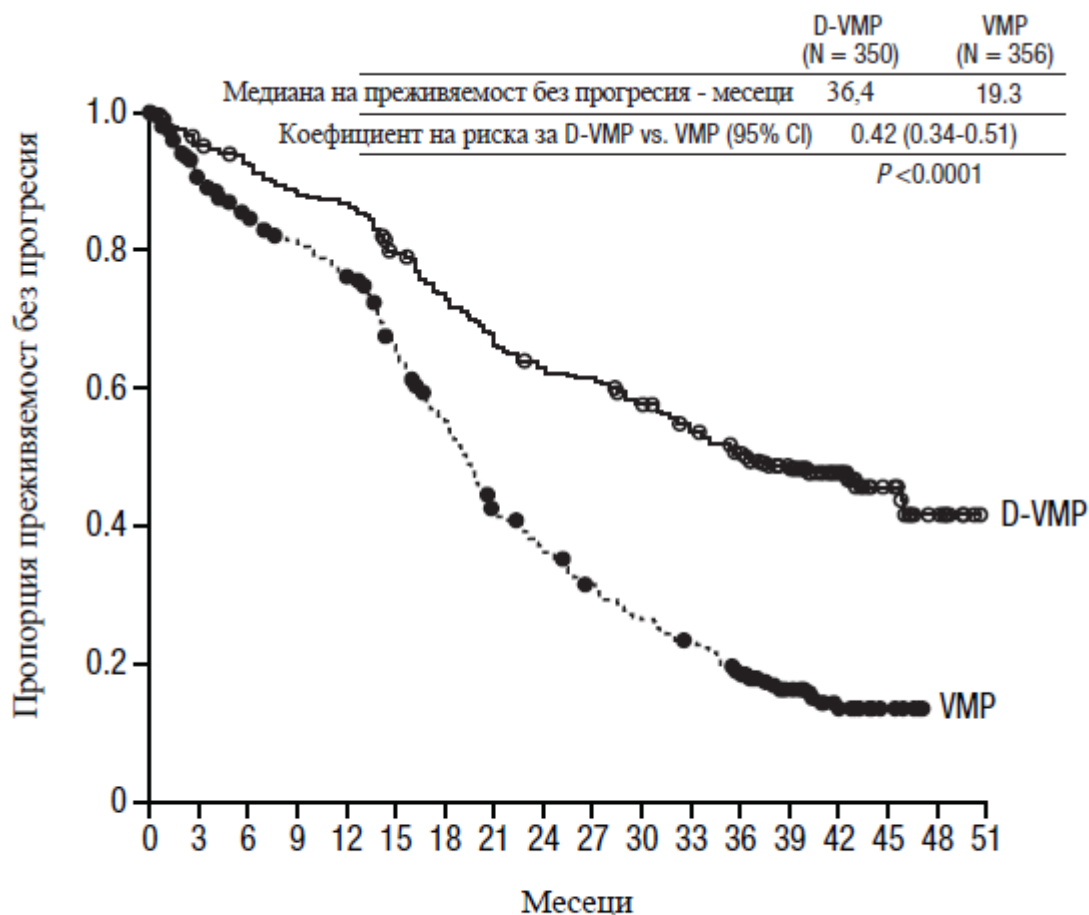
Рандомизирани са общо 706 пациенти: 350 в рамото на D-VMP и 356 в рамото на VMP.

Изходните демографски данни и характеристики на заболяването са подобни в двете групи на лечение. Медианата на възрастта е 71 (диапазон: 40-93) години, като 30% от пациентите са ≥75-годишна възраст. Повечето са от бялата раса (85%), жени (54%), 25% имат функционален скор по ECOG 0, 50% имат скор по ECOG 1, а 25% имат скор по ECOG 2. Пациентите имат IgG/IgA/лековерижен миелом в 64%/22%/10% от случаите, 19% имат заболяване ISS стадий I, 42% имат ISS стадий II, 38% имат ISS стадий III, а 84% имат цитогенетични изследвания със стандартен риск. Ефикасността е оценена чрез PFS въз основа на критериите на IMWG и на общата преживяемост (OS).

При медиана на проследяване от 16,5 месеца първичният анализ на PFS в Проучване ММУ3007 показва подобрене в рамото на D-VMP в сравнение с рамото с VMP; медианата на PFS не е достигната в рамото на D-VMP и е 18,1 месеца в рамото на VMP (HR=0,5; 95% CI: 0,38; 0,65; p<0,0001). Резултатите от актуализиран анализ на PFS след медиана на проследяване от 40 месеца продължават да показват подобрене на PFS при пациентите в рамото на D-VMP в

сравнение с рамото с VMP. Медианата на PFS е 36,4 месеца в рамото на D-VMP и 19,3 месеца в рамото на VMP (HR=0,42; 95% CI: 0,34, 0,51;  $p<0,0001$ ), което представлява 58% намаление на риска от прогресия на заболяването или смърт при пациентите, лекувани с D-VMP.

**Фигура 3: Крива на Kaplan-Meier на PFS в Проучване ММУ3007**

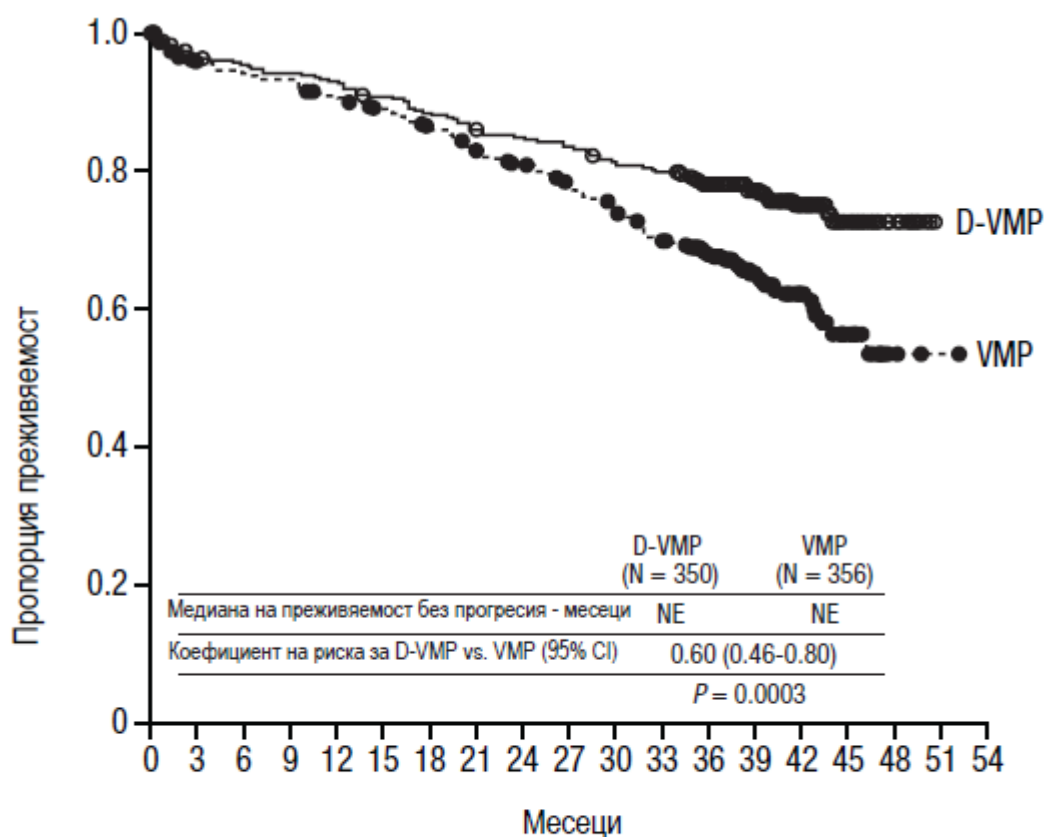


Пациенти в риск

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

След медиана на проследяване от 40 месеца D-VMP показва предимство по отношение на общата преживяемост (OS) в сравнение с рамото с VMP (HR=0,60; 95% CI: 0,46, 0,80;  $p=0,0003$ ), което представлява 40% намаление на риска от смърт при пациентите, лекувани в рамото на D-VMP. Медианата на OS не е достигната и в двете рамена.

Фигура 4: Крива на Карпан-Меиер на OS в Проучване ММУ3007



Пациенти в риск

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
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

Допълнителни резултати за ефикасност от Проучване ММУ3007 са представени в Таблица 12 по-долу.

Таблица 12: Допълнителни резултати за ефикасност от Проучване ММУ3007<sup>a</sup>

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Общ отговор (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
р-стойност <sup>б</sup>	<0,0001	
Неоспорим пълен отговор (sCR) [n(%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Пълен отговор (CR) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Много добър частичен отговор (VGPR) [n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Частичен отговор (PR) [n(%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
Честота на отрицателно MRD (95% CI) <sup>в</sup> (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Съотношение на шансовете с 95% CI <sup>г</sup>	4,36 (2,64; 7,21)	
р-стойност <sup>д</sup>	<0,0001	

D-VMP=даратумумаб-бортезомиб-мелфалан-преднизон; VMP=бортезомиб-мелфалан-преднизон; MRD=минимално остатъчно заболяване; CI=доверителен интервал

<sup>a</sup> Въз основа на intent-to-treat популация

<sup>б</sup> р-стойност от хи-квадрат тест на Cochran Mantel-Haenszel

<sup>в</sup> Въз основа на праг  $10^{-5}$

<sup>г</sup> Използвано е изчисление по Mantel-Haenszel на общото съотношение на шансовете за стратифицирани таблици. Съотношение на шансовете > 1 показва предимство за D-VMP.

<sup>д</sup> р-стойност от точния тест на Fisher.

При респондерите медианата на времето до отговор е 0,79 месеца (диапазон: 0,4 до 15,5 месеца) в групата с D-VMP и 0,82 месеца (диапазон: 0,7 до 12,6 месеца) в групата с VMP. Медианата на

продължителност на отговора не е достигната в групата с D-VMP и е 21,3 месеца (диапазон: 18,4, не може да се оцени) в групата с VMP.

Извършен е анализ по подгрупи при пациентите на възраст най-малко 70 години или при пациентите на възраст 65-69 години с функционален скор по ECOG 2 или под 65-годишна възраст със значителни съпътстващи заболявания или функционален скор по ECOG 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Резултатите за ефикасност в тази подгрупа съответстват на общата популация. В тази подгрупа медианата на PFS не е достигната в групата с D-VMP и е 17,9 месеца в групата с VMP (HR=0,56; 95% CI: 0,42; 0,75);  $p < 0,0001$ ). Общата честота на отговор е 90% в групата с D-VMP и 74% в групата с VMP (честота на VGPR: 29% в групата с D-VMP и 26% в групата с VMP; CR: 22% в групата с D-VMP и 18% в групата с VMP; честота на sCR: 20% в групата с D-VMP и 7% в групата с VMP). Резултатите за безопасност в тази подгрупа съответстват на общата популация. Освен това, анализите за безопасност в подгрупата пациенти с функционален скор по ECOG 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84) също съответстват на общата популация.

Комбинирано лечение с бортезомиб, талидомид и дексаметазон (VTd) при пациенти, подходящи за автоложна трансплантация на стволови клетки (ASCT):  
Проучване ММУ3006 е открито, рандомизирано, активно-контролирано проучване фаза III в две части. Част 1 сравнява индукционно и консолидиращо лечение с даратумумаб за интравенозно приложение 16 mg/kg в комбинация с бортезомиб, талидомид и дексаметазон (D-VTd) с лечение с бортезомиб, талидомид и дексаметазон (VTd) при пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом, подходящи за ASCT. Фазата на консолидиращо лечение започва минимум 30 дни след ASCT, когато пациентът се е възстановил достатъчно и приемането на присадката е пълно. В част 2, участниците, които са с поне частичен отговор (PR) до ден 100 след трансплантация са повторно рандомизирани в съотношение 1:1, на поддържащо лечение с даратумумаб или само наблюдавани. По-долу са описани само резултати от Част 1.

Бортезомиб се прилага чрез подкожна или интравенозна инжекция в доза 1,3 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност два пъти седмично в продължение на две седмици (Дни 1, 4, 8 и 11) от повтарящите се 28-дневни (4-седмични) цикли на индукционно лечение (Цикли 1-4) и два консолидиращи цикъла (Цикли 5 и 6) след ASCT след Цикъл 4. Талидомид се прилага перорално в доза 100 mg дневно по време на шестте цикъла с бортезомиб. Дексаметазон (перорален или интравенозен) се прилага в доза 40 mg в Дни 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 и 23 от Цикли 1 и 2 и в доза 40 mg в Дни 1-2 и 20 mg в последващите дни на приложение (Дни 8, 9, 15, 16) от Цикли 3-4. Дексаметазон 20 mg се прилага в Дни 1, 2, 8, 9, 15, 16 от Цикли 5 и 6. В дните на инфузия на даратумумаб за интравенозно приложение дозата на дексаметазон се прилага интравенозно като лекарствен продукт, прилаган преди инфузията. Корекции на дозите на бортезомиб, талидомид и дексаметазон се правят съгласно кратката характеристика на продукта, представена от производителя.

Рандомизирани са общо 1085 пациенти: 543 в рамото на D-VTd и 542 в рамото на VTd. Изходните демографски данни и характеристики на заболяването са подобни между двете групи на лечение. Медианата на възрастта е 58 (диапазон: 22 до 65) години. Всички пациенти са ≤ 65 години: 43% са във възрастовата група ≥ 60-65 години, 41% са във възрастовата група ≥ 50-60 години и 16% са на възраст под 50 години. Повечето са мъже (59%), 48% имат функционален скор по ECOG 0, 42% имат функционален скор по ECOG 1 и 10% имат функционален скор по ECOG 2. Четиридесет процента имат заболяване в стадий I по Международната система за стадиране (International Staging System, ISS), 45% имат стадий II по ISS и 15% имат стадий III по ISS.

Ефикасността е оценявана по честота на неоспорим пълен отговор (sCR) в Ден 100 след трансплантацията и преживяемостта без прогресия (PFS).

**Таблица 13: Резултати за ефикасност от Проучване ММУ3006<sup>a</sup>**

	<b>D-VTd (n=543)</b>	<b>VTd (n=542)</b>	<b>P-стойност <sup>б</sup></b>
Оценка на отговора в Ден 100 след трансплантацията			
Неоспорим пълен отговор (sCR)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010
CR или по-добър (sCR+CR)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	<0,0001
Много добър частичен отговор или по-добър (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
Отрицателно MRD <sup>б, г</sup> n (%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	<0,0001
95% CI (%)	(59,5%; 67,8%)	(39,3%; 47,8%)	
Съотношение на шансовете с 95% CI <sup>д</sup>	2,27 (1,78; 2,90)		
Отрицателно MRD в комбинация с CR или по-добро <sup>б</sup> n(%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	<0,0001
95% CI (%)	(29,7%; 37,9%)	(16,6%; 23,5%)	
Съотношение на шансовете с 95% CI <sup>д</sup>	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd=даратумумаб-бортезомиб-талидомид-дексаметазон; VTd=бортезомиб-талидомид-дексаметазон; MRD=минимално остатъчно заболяване; CI=доверителен интервал

<sup>a</sup> Въз основа на intent-to-treat популация

<sup>б</sup> p-стойност от хи-квадрат тест на Cochran Mantel-Haenszel.

<sup>в</sup> Въз основа на праг 10<sup>-5</sup>

<sup>г</sup> Независимо от отговора по критериите на IMWG

<sup>д</sup> Използвано е изчисление по Mantel-Haenszel на общото съотношение на шансовете за стратифицирани таблици.

Резултатите от анализа на PFS чрез цензуриране на пациенти, които са рандомизирани за поддържащо лечение с даратумумаб при втората рандомизация, показват HR=0,50; 95% CI: 0,34, 0,75; p=0,0005 към датата на втората рандомизация.

#### *Рецидивирал/рефрактерен мултиплен миелом*

##### Монотерапия

Клиничната ефикасност и безопасност на монотерапията с даратумумаб за интравенозно приложение при лечение на възрастни пациенти с рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом, чиято предишна терапия включва протеазомен инхибитор и имуномодулаторно средство и които са показали прогресия на заболяването при последната терапия, са демонстрирани в две открити проучвания.

В Проучване ММУ2002, 106 пациенти с рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом получават 16 mg/kg даратумумаб за интравенозно приложение до прогресия на заболяването. Медианата на възрастта на пациентите е 63,5 години (диапазон от 31 до 84 години), 11% от пациентите са ≥75 години, 49% са мъже и 79% са от европейска раса. Пациентите получават средно 5 предшестващи линии терапия. Осемдесет процента от пациентите са подложени на предходна автоложна трансплантация на стволови клетки (ASCT). Предшестващите терапии включват бортезомиб (99%), леналидомид (99%), помалидомид (63%) и карфилзомиб (50%). На изходно ниво 97% от пациентите са рефрактерни на последната линия на лечение, 95% са рефрактерни както на протеазомен инхибитор (PI), така и на имуномодулиращо средство (IMiD), 77% са рефрактерни на алкилиращи средства, 63% са рефрактерни на помалидомид и 48% от пациентите са рефрактерни на карфилзомиб.

Резултатите за ефикасност от предварително планирания междинен анализ, въз основа на оценка на Комитет за независим преглед (Independent Review Committee, IRC) са представени в таблица 14 по-долу.

**Таблица 14: Оценени от IRC резултати за ефикасност от проучване ММУ2002**

Крайна точка за ефикасност	Даратумумаб за интравенозно приложение 16 mg/kg N=106
Обща степен на отговор <sup>1</sup> (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)] 95% CI (%)	31 (29,2) (20,8, 38,9)
Неоспорим пълен отговор (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Пълен отговор (CR) [n]	0
Много добър частичен отговор (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Частичен отговор (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Степен на клинична полза (ORR+MR) [n(%)]	36 (34,0)
Средна продължителност на отговора [месеци (95% CI)]	7,4 (5,5, NE)
Средно време до отговор [месеци (диапазон)]	1 (0,9; 5,6)

<sup>1</sup> Първична крайна точка за ефикасност (критерии на International Myeloma Working Group)  
CI=доверителен интервал; NE=не е оценено; MR=минимален отговор

Общата степен на отговор (ORR) в ММУ2002 е сходна независимо от типа предходна антимиеломна терапия.

При актуализация на данните за преживяемост при средна продължителност на проследяване 14,7 месеца, средната обща преживяемост (OS) е 17,5 месеца (95% CI: 13,7, не е оценена).

При проучване GEN501, 42 пациенти с рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом получават 16 mg/kg даратумумаб за интравенозно приложение до прогресия на заболяването. Медианата на възрастта на пациентите е 64 години (диапазон от 44 до 76 години), 64% са мъже и 76% са от европейска раса. Пациентите в проучването получават средно 4 предшестващи линии терапия. Седемдесет и четири процента от пациентите получават предходна ASCT. Предшестващите терапии включват бортезомиб (100%), леналидомид (95%), помалидомид (36%) и карфилзомиб (19%). На изходно ниво 76% от пациентите са рефрактерни на последната линия на лечение, 64% са рефрактерни както на PI, така и на IMiD, 60% са рефрактерни на алкилиращи средства, 36% са рефрактерни на помалидомид и 17% са рефрактерни на карфилзомиб.

Предварително планираният междинен анализ показва, че лечението с даратумумаб 16 mg/kg води до 36% ORR с 5% CR и 5% VGPR. Средното време до отговор е 1 месец (диапазон от 0,5 до 3,2). Средната продължителност на отговор не е постигната (95% CI: 5,6 месеца, не е оценена).

При актуализация на данните за преживяемост при средна продължителност на проследяване 15,2 месеца, средната OS не е постигната (95% CI: 19,9 месеца, не е оценена), със 74% все още живи пациенти.

Комбинирано лечение с леналидомид

Проучване ММУ3003, открито, рандомизирано, клинично изпитване фаза III с активна контрола, сравнява лечение с даратумумаб за интравенозно приложение 16 mg/kg в комбинация с леналидомид и ниска доза дексаметазон (DRd) с лечение с леналидомид и ниска доза дексаметазон (Rd) при пациенти с рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом, които са получили най-малко една предшестваща терапия. Леналидомид (25 mg веднъж дневно перорално в дни 1-21 от повтарящите се 28-дневни [4-седмични] цикли) е даван с ниска доза дексаметазон 40 mg/седмица (или намалена доза от 20 mg/седмица при пациенти >75 години или BMI <18,5). В дните на инфузия на даратумумаб за интравенозно приложение 20 mg от дозата на дексаметазон се прилага като лекарствен продукт, прилаган преди инфузията, а останалата част се дава в деня след инфузията. Лечението продължава в двете рамена до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

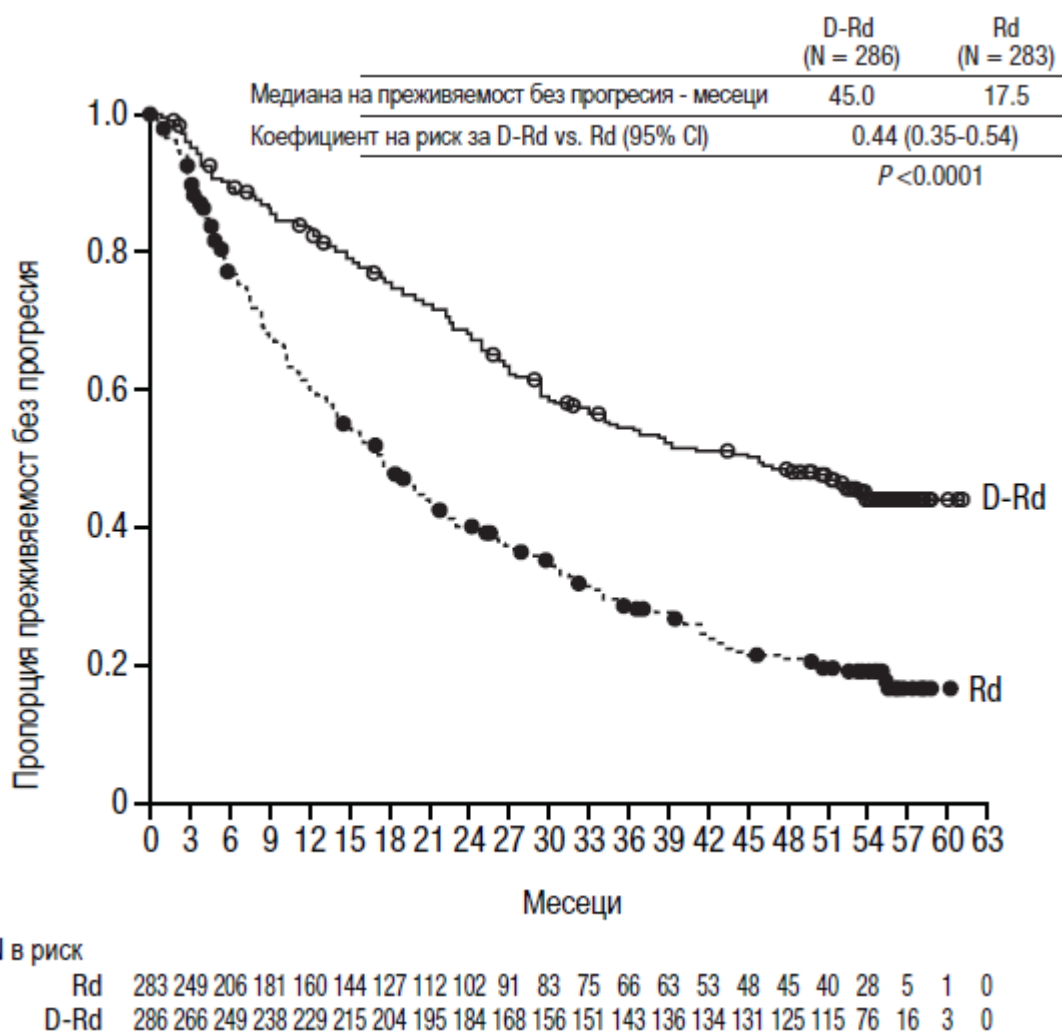
Рандомизирани са общо 569 пациенти; 286 в рамото на DRd и 283 в рамото на Rd. Изходните демографски данни и характеристиките на заболяването са подобни между рамото на



даратумумаб за интравенозно приложение и контролното рамо. Медианата на възрастта на пациентите е 65 години (диапазон 34 до 89 години), като 11% са  $\geq 75$  години. Повечето пациенти (86%) са получавали преди това PI, 55% от пациентите са получавали преди това IMiD, включително 18% от болните, които са получавали преди това леналидомид, а 44% от пациентите са получавали преди това PI, и IMiD. На изходно ниво 27% от пациентите са рефрактерни към последната линия на лечение. Осемнадесет процента (18%) от пациентите са рефрактерни само към PI, а 21% са рефрактерни към бортезомиб. Рефрактерните към леналидомид пациенти са изключвани от проучването.

При медиана на проследяване от 13,5 месеца първичният анализ на PFS впроучване MMY3003 показва подобрене в рамото на DRd в сравнение с рамото с Rd; медианата на PFS не е достигната в рамото на DRd и е 18,4 месеца в рамото на Rd (HR=0,37; 95% CI: 0,27, 0,52;  $p < 0,0001$ ). Резултатите от актуализиран анализ на PFS след медиана на проследяване от 55 месеца продължават да показват подобрене на PFS при пациентите в рамото на DRd в сравнение с рамото на Rd. Медианата на PFS е 45,0 месеца в рамото на DRd и 17,5 месеца в рамото на Rd (HR=0,44; 95% CI: 0,35, 0,54;  $p < 0,0001$ ), което представлява 56% намаление на риска от прогресия на заболяването или смърт при пациенти, лекувани с DRd (вж. Фигура 5).

**Фигура 5: Крива на Kaplan-Meier за PFS в Проучване MMY3003**



Допълнителни резултати за ефикасност от Проучване MMY3003 са представени в Таблица 15 по-долу.

**Таблица 15: Допълнителни резултати за ефикасност от Проучване ММУ3003**

Бр. пациенти с отговор, подходящ за оценка	DRd (n = 281)	Rd (n = 276)
Общ отговор (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-стойност <sup>a</sup>	< 0,0001	
Неоспорим пълен отговор (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Пълен отговор (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Много добър частичен отговор (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Частичен отговор (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Медиана на времето до отговор [месеци (95% CI)]	1,0 (1,0, 1,1)	1,3 (1,1, 1,9)
Медиана на продължителността на отговора [месеци (95% CI)]	NE (NE, NE)	17,4 (17,4, NE)
Отрицателно MRD (95% CI) <sup>б</sup> (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Съотношение на шансовете с 95% CI <sup>в</sup>	9,31 (4,31; 20,09)	
P-стойност <sup>г</sup>	< 0,0001	

DRd=даратумумаб-леналидомид-дексаметазон; Rd=леналидомид-дексаметазон; MRD=минимално остатъчно заболяване; CI=доверителен интервал; NE=не може да се оцени.

<sup>a</sup> p-стойност от Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared тест.

<sup>б</sup> Въз основа на intent-to-treat популация и праг от 10<sup>-5</sup>

<sup>в</sup> Използвано е изчисление по Mantel-Haenszel на общото съотношение на шансовете. Съотношение на шансовете >1 показва преимущество на DRd.

<sup>г</sup> p-стойността е от точния тест на Fisher.

Медианата на OS не се достига в никоя група на лечение. При обща медиана на проследяване от 13,5 месеца коефициентът на риска за OS е 0,64 (95% CI: 0,40, 1,01; p = 0,0534).

#### Комбинирано лечение с бортезомиб

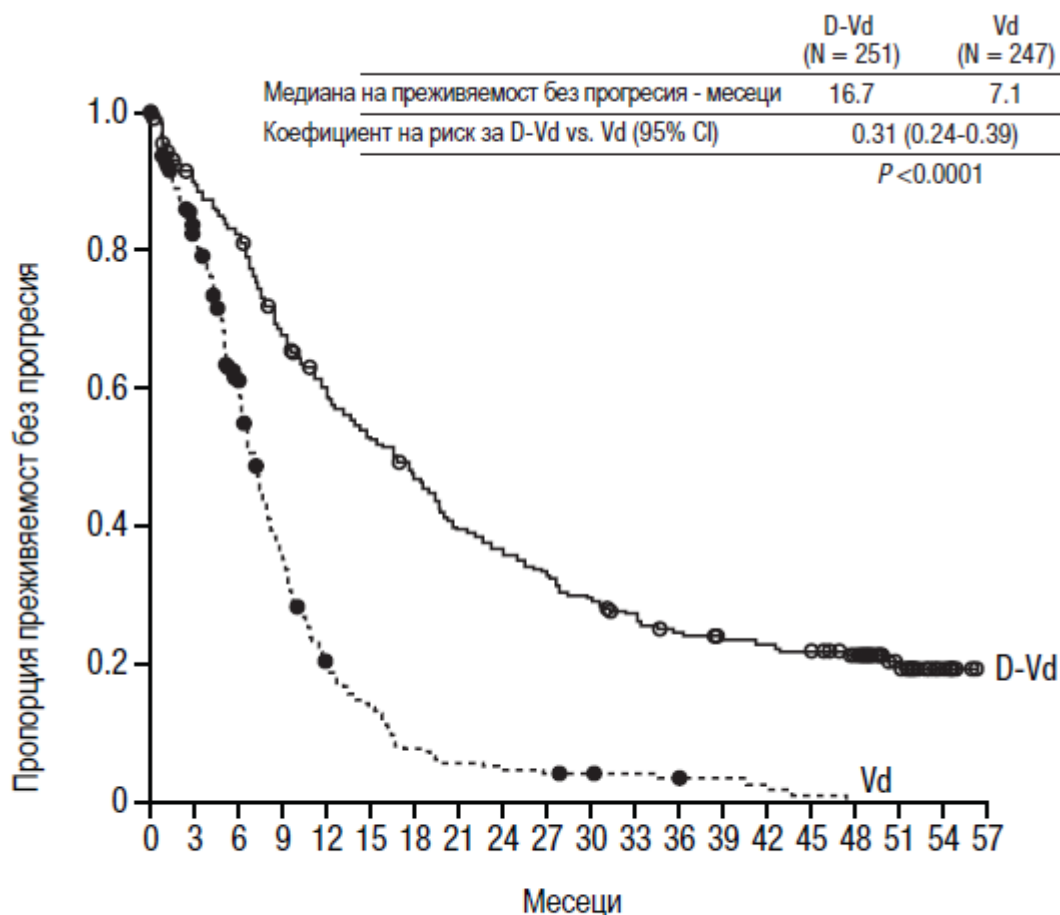
Проучване ММУ3004, открито, рандомизирано, клинично изпитване фаза III с активна контрола, сравнява лечение с даратумумаб за интравенозно приложение 16 mg/kg в комбинация с бортезомиб и дексаметазон (DVd) с лечение с бортезомиб и дексаметазон (Vd) при пациенти с рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом, които са получили най-малко една предишна терапия. Бортезомиб е прилаган чрез подкожна или интравенозна инжекция в доза 1,3 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност два пъти седмично в продължение на две седмици (Дни 1, 4, 8 и 11) от повтарящите се 21-дневни (3-седмични) цикли на лечение за общо 8 цикъла. Дексаметазон е прилаган перорално в доза 20 mg в Дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 от всеки от 8-те цикъла с бортезомиб (80 mg/седмица в две от три седмици на цикъла с бортезомиб) или намалена доза от 20 mg/седмица при пациенти >75 години, BMI < 18,5, болни с лошо контролиран захарен диабет или предишна непоносимост към стероидна терапия. В дните на инфузия на даратумумаб за интравенозно приложение, доза от 20 mg дексаметазон е прилагана като лекарствен продукт, прилаган преди инфузията. Лечението с даратумумаб за интравенозно приложение продължава до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Рандомизирани са общо 498 пациенти; 251 в рамото на DVd и 247 в рамото на Vd. Изходните демографски данни и характеристиките на заболяването са подобни между рамото с даратумумаб за интравенозно приложение и контролното рамо. Медианата на възрастта на пациентите е 64 години (граница 30 до 88 години), като 12% са ≥ 75 години. Шестдесет и девет процента (69%) от пациентите са получавали преди това PI (66% са получавали бортезомиб), а 76% от пациентите са получавали IMiD (42% са получавали леналидомид). На изходно ниво 32% от пациентите са рефрактерни към последната линия на лечение. Тридесет и три процента (33%) от пациентите са рефрактерни само към IMiD, а 28% са рефрактерни към леналидомид. Рефрактерните към бортезомиб пациенти са изключвани от проучването.

При медиана на проследяване от 7,4 месеца първичният анализ на PFS в проучване ММУ3004 показва подобрене в рамото на DVd в сравнение с рамото с Vd; медианата на PFS не е достигната в рамото на DVd и е 7,2 месеца в рамото на Vd (HR [95% CI]: 0,39 [0,28, 0,53]; p-стойност < 0.0001). Резултатите от актуализиран анализ на PFS след медиана на проследяване от 50 месеца продължават да показват подобрене на PFS при пациентите в рамото на DVd в сравнение с рамото с Vd. Медианата на PFS е 16,7 месеца в рамото на DVd и 7,1 месеца в

рамото на Vd (HR [ 95% CI]: 0,31 [0,24, 0,39]; p-стойност <0,0001), което представлява 69% намаление на риска от прогресия на заболяването или смърт при пациенти, лекувани с DVd, спрямо Vd (вж. Фигура 6).

**Фигура 6: Крива на Kaplan-Meier за PFS в Проучване ММУ3004**



N в риск	
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

Допълнителни резултати за ефикасност от Проучване ММУ3004 са представени в Таблица 16 по-долу.

**Таблица 16: Допълнителни резултати за ефикасност от Проучване ММУ3004**

Бр. пациенти с отговор, подходящ за оценка	DVd (n = 240)	Vd (n = 234)
Общ отговор (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	199 (82,9)	148 (63,2)
p-стойност <sup>a</sup>	< 0,0001	
Неоспорим пълен отговор (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Пълен отговор (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Много добър частичен отговор (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Частичен отговор (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Медиана на времето до отговор [месеци (границы)]	0,9 (0,8, 1,4)	1,6 (1,5, 2,1)
Медиана на продължителността на отговора [месеци (95% CI)]	NE (11,5, NE)	7,9 (6,7, 11,3)
Отрицателно MRD (95% CI) <sup>b</sup>	8,8% (5,6%, 13,0%)	1,2% (0,3%, 3,5%)
Odds ratio с 95% CI <sup>b</sup>	9,04 (2,53, 32,21)	
P-стойност <sup>c</sup>	0,0001	

---

DVd=даратумумаб-бортезомиб-дексаметазон; Vd=бортезомиб-дексаметазон; MRD=минимално остатъчно заболяване; CI=доверителен интервал; NE=не може да се оцени.

<sup>a</sup> p-стойност от Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared тест.

<sup>б</sup> Въз основа на intent-to-treat популация и праг от  $10^{-5}$

<sup>в</sup> Използвано е изчисление по Mantel-Haenszel на общото съотношение на шансовете. Съотношение на шансовете  $>1$  показва преимущество на DVd.

<sup>г</sup> p-стойността е от точния тест на Fisher.

Медианата на OS не се достига в никоя група на лечение. При обща медиана на проследяване от 7,4 месеца (95% CI: 0,0, 14,9) коефициентът на риска за OS е 0,77 (95% CI: 0,47, 1,26;  $p=0,2975$ ).

### Сърдечна електрофизиология

Малка е вероятността даратумумаб, като високомолекулен протеин, да взаимодейства директно с йонните канали. Ефектът на даратумумаб върху QTc интервала е оценен в едно открито проучване при 83 пациенти (Проучване GEN501) с рецидивирал или рефрактерен мултиплен миелом след инфузии с даратумумаб (4 до 24 mg/kg). Линеини смесени PK-PD анализи не показват голямо увеличение на средния QTcF интервал (т.е. по-голямо от 20 ms) при  $C_{max}$  на даратумумаб.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с DARZALEX във всички подгрупи на педиатричната популация при мултиплен миелом (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

При пациентите с мултиплен миелом експозицията на даратумумаб в проучване с монотерапия след приложение на препоръчителната доза 1 800 mg DARZALEX за подкожно приложение (веднъж седмично в продължение на 8 седмици, веднъж на две седмици в продължение на 16 седмици, след което веднъж месечно) в сравнение с 16 mg/kg даратумумаб за интравенозно приложение при същата схема на прилагане, показва не по-малка ефикасност за съпървичната крайна точка максимална  $C_{trough}$  (Цикъл 3 Ден 1 преди прилагане на дозата) със средна стойност  $\pm$  SD  $593 \pm 306$  микрограма/ml в сравнение с  $522 \pm 226$  микрограма/ml за даратумумаб за интравенозно приложение при средно геометрично съотношение 107,93% (90% CI: 95,74-121,67).

В едно проучване, AMY3001, с комбинирана терапия при пациенти с AL амилоидоза максималната  $C_{trough}$  (Цикъл 3 Ден 1 преди приложението) е подобна на тази при мултиплен миелом със средна стойност  $\pm$  SD  $597 \pm 232$   $\mu$ g/ml след приложение на препоръчителната доза 1800 mg DARZALEX за подкожно приложение (веднъж седмично в продължение на 8 седмици, веднъж на две седмици в продължение на 16 седмици, след което веднъж месечно).

След препоръчителната доза 1 800 mg DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение максималните концентрации ( $C_{max}$ ) се повишават 4,8 пъти, а общата експозиция ( $AUC_{0-7}$  дни) се повишава 5,4 пъти от първата доза до последната доза при приложение веднъж седмично (8-та доза). Най-високата стойност на най-ниските концентрации на DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение обикновено се наблюдава в края на схемите на лечение с приложение веднъж седмично както при монотерапията, така и при комбинираната терапия.

При пациентите с мултиплен миелом симулираните най-ниски концентрации след 6 дози 1 800 mg DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение веднъж седмично при комбинирана терапия са подобни на монотерапия с 1 800 mg DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение.

При пациентите с мултиплен миелом експозицията на даратумумаб в проучване с комбинирана терапия с помалидомид и дексаметазон (Проучване MMY3013) е подобна на тази при

монотерапия със средна стойност на максималната  $C_{trough}$  (Цикъл 3 Ден 1 преди приложението)  $\pm$  SD  $537 \pm 277$   $\mu\text{g/ml}$  след приложение на препоръчителната доза 1800 mg DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение (веднъж седмично в продължение на 8 седмици, веднъж на две седмици в продължение на 16 седмици, след което веднъж месечно).

#### Абсорбция и разпределение

При препоръчителната доза 1 800 mg при пациенти с мултиплен миелом абсолютната бионаличност на DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение е 69% със скорост на абсорбция  $0,012 \text{ час}^{-1}$ , като пикови концентрации се наблюдават след 70 до 72 h ( $T_{max}$ ). При препоръчителната доза 1 800 mg при пациенти с AL амилоидоза абсолютната бионаличност не е оценявана, скоростната константа на абсорбция е  $0,77 \text{ ден}^{-1}$  (8,31% CV), а пикова концентрация се наблюдава след 3 дни.

При моделиране прогнозната средна изчислена стойност на обема на разпределение за централния компартимент е 5,25 l (36,9% CV), а за периферния компартимент ( $V_2$ ) е 3,78 l при монотерапия с даратумумаб, а моделираната средна изчислена стойност на обема на разпределение за  $V_1$  е 4,36 l (28,0% CV), а за  $V_2$  е 2,80 l, когато даратумумаб се прилага в комбинация с помалидомид и дексаметазон при пациенти с мултиплен миелом. При пациенти с AL амилоидоза изчислената по модел стойност на привидния обем на разпределение след подкожно приложение е 10,8 l (3,1% CV). Тези резултати показват, че даратумумаб се локализира предимно в съдовата система с ограничено екстраваскуларно тъканно разпределение.

#### Метаболизъм и елиминиране

Даратумумаб показва фармакокинетика, зависима и от концентрацията, и от времето, с успоредно линейно и нелинейно (с насищане) елиминиране, което е характерно за таргет-медиацията клирънс. Чрез популационния ФК модел е изчислена средна стойност на клирънса на даратумумаб 4,96 ml/h (58,7% CV) при монотерапия с даратумумаб и 4,32 ml/h (43,5% CV), когато даратумумаб се прилага в комбинация с помалидомид и дексаметазон при пациенти с мултиплен миелом. При пациенти с AL амилоидоза видимият клирънс след подкожно приложение е 210 ml/ден (4,1% CV). При моделирането средно геометричната стойност на полуживота, свързан с линейното елиминиране, е 20,4 дни (22,4% CV) при монотерапия с даратумумаб, 19,7 дни (15,3% CV), когато даратумумаб се прилага в комбинация с помалидомид и дексаметазон при пациенти с мултиплен миелом, и 27,5 дни (74,0% CV) при пациенти с AL амилоидоза. При схема на лечение с монотерапия и при комбинирана терапия стационарно състояние се достига след приблизително 5 месеца приложение през 4 седмици при препоръчителната доза и схема (1 800 mg; веднъж седмично в продължение на 8 седмици, на всеки 2 седмици в продължение на 16 седмици и на всеки 4 седмици след това).

Проведен е популационен ФК анализ при използване на данни от проучвания с мултиплен миелом с монотерапия и комбинирана терапия с DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение и данните за прогнозната ФК експозиция са обобщени в Таблица 17.

**Таблица 17: Експозиция на даратумумаб след приложение на DARZALEX за подкожно приложение (1 800 mg) или монотерапия с даратумумаб за интравенозно приложение (16 mg/kg) при пациенти с мултиплен миелом**

ФК показатели	Цикли	Даратумумаб за подкожно приложение медиана (5-ти; 95-ти персентил)	Даратумумаб за интравенозно приложение медиана (5-ти; 95-ти персентил)
$C_{trough}$ (микрограма/ml)	Цикъл 1, 1-ва седмична доза	123 (36; 220)	112 (43; 168)
	Цикъл 2, последна седмична доза (Цикъл 3 Ден 1 $C_{trough}$ )	563 (177; 1063)	472 (144; 809)
$C_{max}$ (микрограма/ml)	Цикъл 1, 1-ва седмична доза	132 (54; 228)	256 (173; 327)
	Цикъл 2, последна седмична доза	592 (234; 1114)	688 (369; 1061)

AUC <sub>0-7 дни</sub> (микрограма/ml•ден)	Цикъл 1, 1-ва седмична доза	720 (293; 1274)	1 187 (773; 1619)
	Цикъл 2, последна седмична доза	4 017 (1515; 7564)	4 019 (1740; 6370)

Проведен е един популационен ФК анализ, който използва данни от 211 пациенти с AL амилоидоза на комбинирана терапия с DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение. При препоръчителната доза 1 800 mg прогнозните концентрации на даратумумаб са малко по-високи, но обикновено са в рамките на същия диапазон в сравнение с пациентите с мултиплен миелом.

**Таблица 18: Експозиция на даратумумаб след приложение на DARZALEX за подкожно приложение (1 800 mg) при пациенти с AL амилоидоза**

ФК показатели	Цикли	даратумумаб за подкожно приложение Медиана (5-ти; 95-ти перцентил)
C <sub>trough</sub> (µg/ml)	Цикъл 1, 1-ва седмична доза	138 (86; 195)
	Цикъл 2, последна седмична доза (Цикъл 3 Ден 1 C <sub>trough</sub> )	662 (315; 1037)
C <sub>max</sub> (µg/ml)	Цикъл 1, 1-ва седмична доза	151 (88; 226)
	Цикъл 2, последна седмична доза	729 (390; 1105)
AUC <sub>0-7 дни</sub> (µg/ml•ден)	Цикъл 1, 1-ва седмична доза	908 (482; 1365)
	Цикъл 2, последна седмична доза	4 855 (2562; 7522)

#### Специални популации

##### *Възраст и пол*

Въз основа на популационни ФК анализи при пациенти (33-92 години), получаващи монотерапия или различни комбинирани терапии, възрастта няма статистически значим ефект върху ФК на даратумумаб. Не е необходимо индивидуализиране на лечението при пациентите въз основа на възрастта.

Полът има статистически значим ефект върху ФК параметри при пациенти с мултиплен миелом, но не и при пациенти с AL амилоидоза. Наблюдавана е малко по-висока експозиция при жените отколкото при мъжете, но разликата в експозицията не се счита клинично значима. Не е необходимо индивидуализиране на лечението при пациентите въз основа на пола.

##### *Бъбречно увреждане*

Не са провеждани официални проучвания на DARZALEX за подкожно приложение при пациенти с бъбречно увреждане. Проведени са популационни ФК анализи въз основа на вече налични данни за бъбречната функция при пациенти с мултиплен миелом, получаващи монотерапия с DARZALEX за подкожно приложение или различни комбинирани терапии при пациенти с мултиплен миелом или с AL амилоидоза. Не са наблюдавани клинично значими разлики в експозицията на даратумумаб между пациенти с бъбречно увреждане и тези с нормална бъбречна функция.

##### *Чернодробно увреждане*

Не са провеждани официални проучвания на DARZALEX за подкожно приложение при пациенти с чернодробно увреждане.

Проведени са популационни ФК анализи при пациенти с мултиплен миелом, получаващи монотерапия с DARZALEX за подкожно приложение или различни комбинирани терапии при пациенти с мултиплен миелом и с AL амилоидоза. Не са наблюдавани клинично значими разлики в експозицията на даратумумаб между пациенти с нормална чернодробна функция и леко чернодробно увреждане. Пациентите с умерено и тежко чернодробно увреждане са твърде малко, за да се направят значими заключения за тези популации.

### *Раса*

Въз основа на популационните ФК анализи при пациенти, получаващи монотерапия с DARZALEX за подкожно приложение или различни комбинирани терапии, експозицията на даратумумаб е подобна между расите.

### *Телесно тегло*

Приложението на фиксирана доза DARZALEX за подкожно приложение 1 800 mg като монотерапия постига адекватна експозиция при всички подгрупи по телесно тегло. При пациенти с мултиплен миелом средната  $C_{trough}$  в Цикъл 3 Ден 1 в подгрупата с по-ниско телесно тегло ( $\leq 65$  kg) е с 60% по-висока, а в подгрупата с по-високо телесно тегло ( $> 85$  kg) с 12% по-ниска отколкото в подгрупата с интравенозен даратумумаб. При някои пациенти с телесно тегло  $> 120$  kg се наблюдава по-ниска експозиция, което може да доведе до намалена ефикасност. Това наблюдение обаче се основава на ограничен брой пациенти.

При пациенти с AL амилоидоза не са наблюдавани значими разлики на  $C_{trough}$  при различни стойности на телесното тегло.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Токсикологични данни са получени от проучвания с даратумумаб при шимпанзета и със сурогатно анти-CD38 антитяло при дългоопашати макаци. Не са провеждани проучвания за хронична токсичност.

Не са провеждани проучвания върху животни за установяване на канцерогенния потенциал на даратумумаб.

Не са провеждани проучвания при животни за оценяване на потенциалните ефекти на даратумумаб върху репродукцията или развитието или за определяне на потенциалните ефекти върху фертилитета при мъжките или женските.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност, генотоксичност или проучвания за фертилитета за рекомбинантната човешка хиалуронидаза. Не се наблюдават ефекти върху репродуктивните тъкани и функция и липсва системна експозиция на хиалуронидаза при маймуни, третирани с 22 000 U/kg/седмица подкожно (доза 12 пъти по-висока от дозата при хора) в продължение на 39 седмици. Тъй като хиалуронидазата е рекомбинантна форма на ендогенната хиалуронидаза при хора, не се очаква канцерогенност, мутагенност или ефекти върху фертилитета.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20)

L-хистидин

L-хистидинов хидрохлорид монохидрат

L-метионин

Полисорбат 20

Сорбитол (E420)

Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се използва с други материали с изключение на посочените в точка 6.6.

### 6.3 Срок на годност

#### Неотворен флакон

1 година

В срока на годност продуктът в непробитите флакони може да се съхранява на стайна температура ( $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ) за еднократен период до 24 часа. След като продуктът се извади от хладилника, той не трябва да се връща обратно в хладилника (вж. точка 6.6).

#### Приготвена спринцовка

Химическа и физическа стабилност в периода на използване в спринцовката е доказана в продължение на 4 часа на стайна температура до  $30^{\circ}\text{C}$  ( $86^{\circ}\text{F}$ ) и на стайна светлина. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно, освен ако начинът на отваряне изключва риска от микробно замърсяване. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение в периода на използване са отговорност на потребителя.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник ( $2^{\circ}\text{C}$ - $8^{\circ}\text{C}$ ).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на отворения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

15 ml разтвор във флакон от стъкло тип 1 с еластомерна запушалка и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче, съдържащ 1 800 mg даратумумаб. Опаковка от 1 флакон.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение е само за еднократна употреба и е готов за приложение.

DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение трябва да бъде бистър до опалесцентен и безцветен до жълт разтвор. Не използвайте при наличие на непрозрачни частици, промяна на цвета или други чужди частици.

DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение е съвместим със спринцовка от полипропилен или полиетилен; набори за подкожна инфузия от полипропилен, полиетилен или поливинилхлорид (PVC); и игли за изтегляне на разтвора и инжектиране от неръждаема стомана.

Извадете флакон DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение от хладилника ( $2^{\circ}\text{C}$ - $8^{\circ}\text{C}$ ) и го оставете да достигне стайна температура ( $15^{\circ}\text{C}$ - $30^{\circ}\text{C}$ ). Непробитият флакон може да се съхранява на стайна температура и на стайна светлина за максимално 24 часа в оригиналната картонена кутия, за да се предпази от светлина. Да не се съхранява на пряка слънчева светлина. Да не се разклаща.

Пригответе спринцовката при контролирани и валидирани асептични условия. След изтегляне от флакона в спринцовката съхранявайте DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение в продължение на до 4 часа на стайна температура и на стайна светлина (вж. точка 6.3).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/16/1101/004

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 20 май 2016 г.  
Дата на последно подновяване: 24 април 2017 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

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

Janssen Sciences Ireland UC  
Barnahely  
Ringaskiddy, Co. Cork  
Ирландия

Samsung Biologics Co, LTD  
300, Songdo bio-daero,  
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,  
Република Корея

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Alle 1  
Hillerod, 3400  
Дания (DNK)

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

### **• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на DARZALEX (даратумумаб) във всяка държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува формата и съдържанието на обучителните материали, целящи да повишат осведомеността относно значимостта на идентифицираният риск от „влияние при типизиране на кръвта (слаб антиген) (позитивен индиректен тест на Coombs)” и предоставяне на насоки за управлението му.

ПРУ трябва да осигури достъп/да предостави изброените по-долу материали на всички медицински специалисти и пациенти, които се очаква да предписват, отпускат и получават този лекарствен продукт, във всяка държава членка, където DARZALEX (даратумумаб) е пуснат на пазара.

**Обучителните материали за медицински специалисти и кръвни банки,** трябва да съдържат следните основни елементи:

- Ръководство за медицински специалисти и кръвни банки, с указания за риска от влияние при типизиране на кръвта и как да се сведе до минимум;
- Сигнална карта на пациента.

**Ръководството за медицинските специалисти и кръвните банки** трябва да съдържа следните основни елементи:

- Всички пациенти трябва да бъдат типизирани и скринирани преди да започнат лечение с даратумумаб; като алтернатива може да се помисли и за фенотипиране;
- Медирираният от даратумумаб положителен индиректен тест на Coombs (с влияние при кръстосана проба за кръвногруппова съвместимост) може да персистира до 6 месеца след последната инфузия с лекарствения продукт, затова медицинският специалист трябва да посъветва пациента да носи сигналната карта на пациента до 6 месеца след края на лечението;
- Свързаният с червените кръвни клетки (RBCs) даратумумаб може да маскира откриването на антитела срещу слаби антигени в серума на пациента;
- Определянето на АВ0 и Rh на пациента не се повлияват;
- Методите за намаляване на влиянието включват третиране на еритроцитите с реагент дитиотреитол (ДТТ), за да се разкъса връзката с даратумумаб, или други локално валидирани методи. Тъй като определянето на кръвна група по системата Kell също е чувствително към третиране с ДТТ, след изключване или идентифициране на алоантитела, когато се използват RBCs, третирани с ДТТ, трябва да бъдат доставени Kell-отрицателни единици. Като алтернатива може да се помисли за генотипиране;

- Ако се налага спешно кръвопреливане, могат да бъдат преливани нетествани по кръстосан метод за АВ0/RhD-съвместимост RBCs, съгласно практиките на локалните кръвни банки;
- В случай на планирана хемотрансфузия, медицинските специалисти трябва да уведомят хемотрансфузионните центрове за влиянието при индиректен антиглобулинов тест;
- Да се посочи необходимостта от справка с кратката характеристика на продукта (КХП);
- Да се посочи необходимостта от предоставяне на сигнална карта на пациента и да се препоръча справка с листовката (Л).

**Сигналната карта на пациента, трябва да съдържа следните основни елементи:**

- Предупредително съобщение за медицинските специалисти, лекуващи пациента по всяко време, включително при спешни случаи, че пациентът използва DARZALEX (даратумумаб) и че това лечение е свързано с важен идентифициран риск от влияние при типизиране на кръвта (слаб антиген) (положителен индиректен тест на Coombs), който може да персистира до 6 месеца след последната инфузия с лекарствения продукт, и ясна препоръка, че пациентът трябва да продължи да носи тази карта до 6 месеца след края на лечението;
- Данни за контакт на предписващия DARZALEX (даратумумаб);
- Да се посочи необходимостта от справка с листовката (Л).
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
<p>Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): За да се оцени допълнително ефикасността на даратумумаб за подкожно приложение в комбинация с циклофосфамид, бортезомиб и дексаметазон за лечение на възрастни пациенти с новодиагностицирана системна лековерижна (AL) амилоидоза, ПРУ трябва да представи окончателните резултати за общата преживяемост (OS) от проучването AMY3001.</p>	<p>Q3 2025 г.</p>

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ОПАКОВКА ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО, СЪСТАВЕНА ОТ 11 ОПАКОВКИ (С BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

DARZALEX 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
даратумумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон с концентрат 5 ml съдържа 100 mg даратумумаб (20 mg/ml).  
Всеки флакон с концентрат 20 ml съдържа 400 mg даратумумаб (20 mg/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: ледена оцетна киселина, манитол (E421), полисорбат 20, натриев ацетат трихидрат, натриев хлорид, вода за инжекции. Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор  
Опаковка за започване на лечението: 11 флакона (6 x 5 ml флакона + 5 x 20 ml флакона)

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За интравенозно приложение след разтваряне.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Да не се разклаща.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.



Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/16/1101/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ (100 mg/400 mg) ЗА 1 ФЛАКОН, КАТО КОМПОНЕНТ НА МЕЖДИННА ОПАКОВКА/КОМПОНЕНТ НА ОПАКОВКА ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО (БЕЗ BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

DARZALEX 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
даратумумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон с концентрат 5 ml съдържа 100 mg даратумумаб (20 mg/ml).  
Всеки флакон с концентрат 20 ml съдържа 400 mg даратумумаб (20 mg/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: ледена оцетна киселина, манитол (E421), полисорбат 20, натриев ацетат трихидрат, натриев хлорид, вода за инжекции. Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор  
1 флакон, 100 mg/5 ml  
1 флакон, 400 mg/20 ml  
Компонент на опаковка за започване на лечението, не се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За интравенозно приложение след разтваряне.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Да не се разклаща.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/16/1101/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ (100 mg/400 mg) (С BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

DARZALEX 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
даратумумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон с концентрат 5 ml съдържа 100 mg даратумумаб (20 mg/ml).  
Всеки флакон с концентрат 20 ml съдържа 400 mg даратумумаб (20 mg/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: ледена оцетна киселина, манитол (E421), полисорбат 20, натриев ацетат трихидрат, натриев хлорид, вода за инжекции. Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор  
1 флакон, 100 mg/5 ml  
1 флакон, 400 mg/20 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За интравенозно приложение след разтваряне.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Да не се разклаща.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

DARZALEX 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
даратумумаб  
За интравенозно приложение след разтваряне.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

100 mg/5 ml  
400 mg/20 ml

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

DARZALEX 1 800 mg инжекционен разтвор  
даратумумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един флакон 15 ml съдържа 1 800 mg даратумумаб (120 mg/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20), L-хистидин, L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, L-метионин, полисорбат 20, сорбитол, вода за инжекции. Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор  
1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
**Само за подкожно приложение**

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО НЕОБХОДИМО**

Да не се разклаща.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.  
Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/16/1101/004

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

DARZALEX 1 800 mg инжекционен разтвор  
даратумумаб  
Подкожно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

15 ml

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### DARZALEX 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор даратумумаб (daratumumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява DARZALEX и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен DARZALEX
3. Как се прилага DARZALEX
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате DARZALEX
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява DARZALEX и за какво се използва

##### Какво представлява DARZALEX

DARZALEX е противораково лекарство, което съдържа активното вещество даратумумаб. То принадлежи към група лекарства, наречени „моноклонални антители“. Моноклоналните антители са протеини, които са разработени така, че да разпознават и да се прикрепят към специфични мишени в организма. Даратумумаб е разработен да се прикрепя към специфични ракови клетки във Вашия организъм, така че имунната Ви система да може да ги унищожи.

##### За какво се използва DARZALEX

DARZALEX се използва при пациенти на възраст 18 години или по-възрастни, които имат вид рак, наречен "мултиплен миелом". Това е рак на костния мозък.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен DARZALEX

##### Не трябва да използвате DARZALEX

- ако сте алергични към даратумумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Не използвайте DARZALEX, ако горното се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да използвате DARZALEX.

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да използвате DARZALEX:

##### Реакции, свързани с инфузията

DARZALEX се прилага под формата на инфузия (капково) във вена. Преди и след всяка инфузия с DARZALEX ще Ви бъдат дадени лекарства, които помагат да се намали вероятността от реакции, свързани с инфузията (вижте "Лекарства, прилагани по време на

лечение с DARZALEX в точка 3). Тези реакции могат да се появят по време на инфузията или в рамките на 3 дни след инфузията.

В някои случаи може да получите тежка алергична реакция, която може да включва подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото, затруднено преглъщане или дишане или сърбящ обрив (уртикария). Някои сериозни алергични реакции и други тежки реакции, свързани с инфузията, са довели до смърт.

Информирайте веднага Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някоя от реакциите, свързани с инфузията, изброени в началото на точка 4.

Ако получите реакции, свързани с инфузията, може да имате нужда от други лекарства, или може да се наложи инфузията да се забави или спре. Когато тези реакции отзвучат или състоянието Ви се подобри, инфузията може да се започне отново. Тези реакции е най-вероятно да се появят при първата инфузия. Ако веднъж сте имали реакция, свързана с инфузията, малко вероятно е тя да се появи отново. Вашият лекар може да реши да не използва DARZALEX, ако имате тежка реакция, свързана с инфузията.

#### Намален брой кръвни клетки

DARZALEX може да намали броя на белите кръвни клетки, които помагат в борбата с инфекциите, и кръвните клетки, наречени тромбоцити, които помагат при съсирването на кръвта. Кажете на медицински специалист, ако развиете някакви симптоми на инфекция като повишена температура или някакви симптоми на намален брой тромбоцити като например насиняване или кървене.

#### Кръвопреливане

Ако имате нужда от кръвопреливане, ще Ви бъде направен кръвен тест за установяване на Вашата кръвна група.

DARZALEX може да повлияе резултатите от това изследване на кръвта. Информирайте този, който прави изследването, че използвате DARZALEX.

#### Хепатит В

Уведомете Вашия лекар, ако някога сте имали или е възможно да имате инфекция с хепатит В. Това е защото DARZALEX може да предизвика активирание на вируса на хепатит В. Вашият лекар ще Ви изследва и преглежда за признаци на тази инфекция преди, по време и след лечението с DARZALEX. Незабавно уведомете Вашия лекар ако имате влошаваща се лесна уморемост или пожълтяване на кожата, или на бялата част на очите.

#### **Деца и юноши**

Не давайте DARZALEX на деца или юноши на възраст под 18 години, защото не е известно как ще им повлияе лекарството.

#### **Други лекарства и DARZALEX**

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Това включва лекарства без рецепта, както и билкови лекарства.

#### **Бременност**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или медицинска сестра преди употребата на DARZALEX.

Ако забременеете докато се лекувате с това лекарство, незабавно информирайте Вашия лекар или медицинска сестра. Вие и Вашият лекар ще решите дали ползата от това лекарство е по-голяма от риска за Вашето бебе.

#### **Контрацепция**

Жените, на които се прилага DARZALEX, трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 3 месеца след лечението.

## **Кърмене**

Вие и Вашият лекар ще прецените дали ползата от кърменето е по-голяма от риска за Вашето бебе. Това е така, защото лекарството може да премине в кърмата и не е известно как това ще се отрази на бебето.

## **Шофиране и работа с машини**

Вие може да се чувствате уморени след прием на DARZALEX, което може да повлияе способността Ви да шофирате или да работите с машини.

## **DARZALEX съдържа натрий**

Това лекарство съдържа 9,3 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон от 5 ml. Това количество е еквивалентно на 0,46% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

Това лекарство съдържа 37,3 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон от 20 ml. Това количество е еквивалентно на 1,86% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

## **3. Как се прилага DARZALEX**

### **Какво количество се прилага**

Вашият лекар ще определи Вашата доза и схема на лечение с DARZALEX. Дозата на DARZALEX ще зависи от Вашето телесно тегло.

Препоръчителната начална доза DARZALEX е 16 mg/kg телесно тегло. DARZALEX може да се приложи самостоятелно или заедно с други лекарства, използвани за лечение на мултиплен миелом.

Когато се прилага самостоятелно, DARZALEX се прилага както следва:

- веднъж седмично за първите 8 седмици
- след това веднъж на 2 седмици в продължение на 16 седмици
- след това веднъж на 4 седмици, докато Вашето състояние не се влоши.

Когато DARZALEX се прилага заедно с други лекарства, Вашият лекар може да променя времето между дозите, както и броя на лекарствата, които ще получавате:

През първата седмица Вашият лекар може да раздели дозата Ви DARZALEX в два последователни дни.

### **Как се прилага това лекарство**

DARZALEX ще Ви бъде приложен от лекар или медицинска сестра. Прилага се чрез капково вливане във вената (интравенозна инфузия) в продължение на няколко часа.

### **Лекарства, прилагани по време на лечение с DARZALEX**

Може да Ви бъдат прилагани лекарства за намаляване на вероятността от развитие на херпес зостер.

Преди всяка инфузия DARZALEX ще Ви бъдат прилагани лекарства, които ще Ви помогнат за намаляване на вероятността от получаване на реакции, свързани с инфузията. Те могат да включват:

- лекарства за алергична реакция (антихистамини)
- лекарства за възпаление (кортикостероиди)
- лекарства за треска (като парацетамол).

След всяка инфузия DARZALEX ще Ви бъдат прилагани лекарства (като кортикостероиди) за намаляване на вероятността от получаване на реакции, свързани с инфузията.

### **Хора с дихателни проблеми**

Ако имате дихателни проблеми, като астма или хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), ще Ви бъдат прилагани лекарства за инхалиране, които ще помогнат за Вашите дихателни проблеми:

- лекарства за разширяване на бронхиалните пътища на белите дробове (бронходилататори)
- лекарства за намаляване на отока и дразненето в белите дробове (кортикостероиди)

### **Ако сте получили повече от необходимата доза DARZALEX**

Това лекарство ще бъде приложено от Вашия лекар или медицинска сестра. В малко вероятния случай на прилагане на твърде много лекарство (предозиране), Вашият лекар ще Ви наблюдава за нежелани реакции.

### **Ако сте пропуснали посещение за приложение на DARZALEX**

Много е важно да спазвате всички Ваши посещения, за да осигурите ефект от лечението. Ако сте пропуснали едно посещение, направете друго възможно най-скоро.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

### **Реакции, свързани с инфузията**

Уведомете веднага Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някой от следните признаци на реакция, свързана с инфузията, по време или в рамките на 3 дни след инфузията. Може да се наложи да приемете други лекарства или инфузията да се забави или спре.

Тези реакции включват следните симптоми:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- студени тръпки
- възпалено гърло, кашлица
- гадене
- повръщане
- сърбеж в носа, хрема или запушен нос
- задух или други дихателни проблеми.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- дискомфорт в гърдите
- замайване или световъртеж (хипотония)
- сърбеж
- хриптене.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- тежка алергична реакция, която може да включва подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото, затруднено преглъщане или дишане или сърбящ обрив (уртикария). Вижте точка 2.

Ако получите някоя от реакциите, свързани с инфузията, описани по-горе, уведомете веднага Вашия лекар или медицинска сестра.

### **Други нежелани реакции**

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- треска
- силна умора
- диария
- запек
- намален апетит
- главоболие
- увреждане на нервите, което може да причини изтръпване, мравучкане или болка
- високо кръвно налягане
- мускулни спазми
- подуване на ръцете, глезените или стъпалата
- чувство на отпадналост
- болки в гърба
- студени тръпки
- инфекция на белите дробове (пневмония)
- бронхит
- инфекции на дихателните пътища - като носа, синусите или гърлото
- нисък брой на червените кръвни клетки, които пренасят кислород в кръвта (анемия)
- нисък брой на белите кръвни клетки, които помагат в борбата с инфекции (неутропения, лимфопения, левкопения)
- нисък брой на кръвни клетки, наречени тромбоцити, които помагат за съсирването на кръвта (тромбоцитопения)
- необичайно усещане по кожата (като мравучкане или усещане за лазене).

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- неритмична сърдечна дейност (предсърдно мъждене)
- събиране на течност в белите дробове, което Ви причинява задух
- грип
- инфекция на пикочните пътища
- тежка инфекция на целия организъм (сепсис)
- дехидратация
- припадане
- високо ниво на кръвна захар
- ниско ниво на калций в кръвта
- възпален панкреас
- вид херпес-вирусна инфекция (цитомегалвирусна инфекция).

**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души)

- възпален черен дроб (хепатит).

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате DARZALEX**

DARZALEX ще се съхранява в болница или в клиника.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след "Годен до:" и "EXP". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа DARZALEX**

- Активното вещество е даратумумаб. Един ml концентрат съдържа 20 mg даратумумаб. Всеки флакон с концентрат 5 ml съдържа 100 mg даратумумаб. Всеки флакон с концентрат 20 ml съдържа 400 mg даратумумаб.
- Другите съставки са ледена оцетна киселина, манитол (E421), полисорбат 20, натриев ацетат трихидрат, натриев хлорид, вода за инжекции (вижте "DARZALEX съдържа натрий" в точка 2).

### **Как изглежда DARZALEX и какво съдържа опаковката**

DARZALEX е концентрат за инфузионен разтвор и представлява безцветна до жълта течност. DARZALEX се доставя в картонени опаковки, съдържащи един стъклен флакон. DARZALEX се предлага също и като опаковка за започване на лечението, съдържаща 11 флакона: (6 x 5 ml флакона + 5 x 20 ml флакона).

### **Притежател на разрешението за употреба**

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

### **Производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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



**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.**

#### **Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

-----

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба.

Подгответе инфузионния разтвор, използвайки следната асептична техника:

- Изчислете дозата (mg), необходимия общ обем (ml) разтвор DARZALEX и броя на необходимите флакони DARZALEX въз основа на теглото на пациента.
- Проверете дали разтворът DARZALEX е безцветен до жълт. Да не се използва при наличието на непрозрачни частици, промяна в цвета или други чужди частици.
- Чрез асептична техника, отстранете обем от 0,9% от разтвор на натриев хлорид от инфузионния сак/контейнера, който е равен на необходимия обем разтвор DARZALEX.
- Изтеглете необходимото количество разтвор DARZALEX и го разреждете до съответния обем чрез добавяне към инфузионния сак/контейнера, съдържащ 0,9% разтвор на натриев хлорид. Инфузионните сакове/контейнери трябва да бъдат изработени от поливинилхлорид (PVC), полипропилен (PP), полиетилен (PE) или полиолефин (PP+PE). Разреждайте при подходящи асептични условия. Изхвърлете всяко неизползвано количество, останало във флакона.
- Внимателно обърнете сака/контейнера, за да смесите разтвора. Да не се разклаща.
- Прегледайте визуално парентералния лекарствен продукт за наличие на видими частици и промяна в цвета преди приложение. В разредения разтвор може да се образуват много малки, прозрачни до бели белтъчни частици, тъй като даратумумаб е протеин. Да не се използва, ако се наблюдават видимо непрозрачни частици, промяна в цвета или чужди частици.
- Тъй като DARZALEX не съдържа консервант, разредените разтвори трябва да се приложат в рамките на 15 часа (включително времето за инфузия), при стайна температура (15°C-25°C) и на стайна светлина.
- Ако не се използва веднага, разреденият разтвор може да се съхранява преди приложение за срок до 24 часа в хладилник (2°C-8°C) и защитен от светлина. Да не се замразява.
- Приложете разредения разтвор чрез интравенозна инфузия с помощта на инфузионен комплект, снабден с регулатор на дебита и със стерилен, апирирогенен, ниско протеин-свързващ полиетерсулфонов (PES) филтър, (размер на порите 0,22 или 0,2 микрометра). Трябва да се използват полиуретан (PU), полибутадиен (PBD), PVC, PP или PE комплекти за приложение.
- Не вливайте DARZALEX едновременно с други средства чрез една и съща интравенозна система.
- Не съхранявайте неизползвани количества от инфузионния разтвор за повторна употреба. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложеният продукт трябва ясно да се записват.

## Листовка: информация за пациента

### DARZALEX 1 800 mg инжекционен разтвор даратумумаб (daratumumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява DARZALEX и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен DARZALEX
3. Как се прилага DARZALEX
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате DARZALEX
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява DARZALEX и за какво се използва

##### Какво представлява DARZALEX

DARZALEX е лекарство, което съдържа активното вещество даратумумаб. То принадлежи към група лекарства, наречени „моноклонални антитела“. Моноклоналните антитела са протеини, които са разработени така, че да разпознават и да се прикрепят към специфични мишени в организма. Даратумумаб е разработен да се прикрепя към специфични, болестно променени, клетки в кръвта във Вашия организъм, така че имунната Ви система да може да ги унищожи.

##### За какво се използва DARZALEX

DARZALEX се използва при пациенти на възраст 18 години или по-възрастни, които имат вид рак, наречен "мултиплен миелом". Това е рак на костния мозък.

DARZALEX се използва също и при възрастни на 18 или повече години, които имат вид нарушение на кръвта, наречено „AL амилоидоза“. При AL амилоидоза болестно променени кръвни клетки образуват прекомерни количества изменени протеини, които се отлагат в различни органи, което пречи на правилното функциониране на тези органи.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен DARZALEX

##### Не трябва да използвате DARZALEX

- ако сте алергични към даратумумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Не използвайте DARZALEX, ако горното се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да използвате DARZALEX.

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да използвате DARZALEX:

### Реакции, свързани с инфузията

DARZALEX се прилага като подкожна инжекция с малка игла за инжектиране на лекарството под кожата. Преди и след всяка инжекция ще Ви се прилагат лекарства, които ще помогнат за понижаване на вероятността от поява на реакции, свързани с инфузията (вижте „Лекарства, прилагани по време на лечение с DARZALEX“ в точка 3).

Най-вероятно е тези реакции да настъпят при първата инжекция, като повечето реакции възникват в деня на инжектирането. Ако вече сте имали реакция, свързана с инфузията, по-малко вероятно е това да се случи отново. Реакции от забавен тип обаче може да настъпят до 3-4 дни след инжекцията. Вашият лекар може да реши да не прилага DARZALEX, ако имате тежка реакция след инжектирането.

В някои случаи може да получите тежка алергична реакция, която може да включва подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото, затруднено преглъщане или дишане или сърбящ обрив (уртикария). Вижте точка 4.

Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някоя от реакциите, свързани с инфузията, изброени в началото на точка 4. Ако получите реакции, свързани с инфузията, може да се нуждаете от други лекарства за лечение на симптомите или може да се наложи инжекциите да се спрат. Когато тези реакции отзвучат или се подобрят, инжектирането може да се възобнови.

### Намален брой кръвни клетки

DARZALEX може да намали броя на белите кръвни клетки, които помагат в борбата с инфекциите, и кръвните клетки, наречени тромбоцити, които помагат при съсирването на кръвта. Кажете на медицински специалист, ако получите симптоми на инфекция, като напр. повишена температура, или симптоми на намален брой тромбоцити, като напр. насиняване или кървене.

### Кръвопреливане

Ако имате нужда от кръвопреливане, ще Ви бъде направен кръвен тест за установяване на Вашата кръвна група.

DARZALEX може да повлияе резултатите от това изследване на кръвта. Информирайте този, който прави изследването, че използвате DARZALEX.

### Хепатит В

Уведомете Вашия лекар, ако някога сте имали или е възможно да имате инфекция с хепатит В. Това е защото DARZALEX може да предизвика активиране на вируса на хепатит В. Вашият лекар ще Ви изследва и преглежда за признаци на тази инфекция преди, по време и след лечението с DARZALEX. Незабавно уведомете Вашия лекар ако имате влошаваща се лесна уморемост или пожълтяване на кожата, или на бялата част на очите.

### **Деца и юноши**

Не давайте DARZALEX на деца или юноши на възраст под 18 години, защото не е известно как ще им повлияе лекарството.

### **Други лекарства и DARZALEX**

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Това включва лекарства без рецепта, както и билкови лекарства.

### **Бременност**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или медицинска сестра преди употребата на DARZALEX.

Ако забременеете докато се лекувате с това лекарство, незабавно информирайте Вашия лекар или медицинска сестра. Вие и Вашият лекар ще решите дали ползата от това лекарство е по-голяма от риска за Вашето бебе.

### **Контрацепция**

Жените, на които се прилага DARZALEX, трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 3 месеца след лечението.

### **Кърмене**

Вие и Вашият лекар ще прецените дали ползата от кърменето е по-голяма от риска за Вашето бебе. Това е така, защото лекарството може да премине в кърмата и не е известно как това ще се отрази на бебето.

### **Шофиране и работа с машини**

Вие може да се чувствате уморени след прием на DARZALEX, което може да повлияе способността Ви да шофирате или да работите с машини.

### **DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в 15 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение съдържа сорбитол**

Сорбитолът е източник на фруктоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари или Ви е поставена диагноза наследствена непоносимост към фруктоза, рядко генетично заболяване, при което хората не могат да разграждат фруктоза, говорете с Вашия лекар преди да Ви бъде приложено това лекарство.

## **3. Как се прилага DARZALEX**

### **Какво количество се прилага**

Дозата на DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение е 1 800 mg.

DARZALEX може да се приложи самостоятелно или заедно с други лекарства, използвани за лечение на мултиплен миелом, или с други лекарства за лечение на AL амилоидоза.

DARZALEX обикновено се прилага както следва:

- веднъж седмично за първите 8 седмици
- след това веднъж на 2 седмици в продължение на 16 седмици
- след това веднъж на 4 седмици, докато Вашето състояние не се влоши.

Когато DARZALEX се прилага заедно с други лекарства, Вашият лекар може да променя времето между дозите, както и броя на лекарствата, които ще получавате:

### **Как се прилага това лекарство**

DARZALEX ще Ви се прилага от лекар или медицинска сестра като инжекция под кожата (подкожна инжекция) в продължение на приблизително 3 до 5 минути. Той се прилага в областта на стомаха (корема), не на други места на тялото и не в участъци на корема, където кожата е зачервена, насинена, чувствителна, втвърдена или има белези.

Ако изпитате болка по време на инжекцията, лекарят или медицинската сестра може да прекъснат инжектирането и да поставят останалата част от инжекцията в друг участък на корема.

### **Лекарства, прилагани по време на лечение с DARZALEX**

Може да Ви бъдат прилагани лекарства за намаляване на вероятността от развитие на херпес зостер.

Преди всяка инжекция DARZALEX ще Ви бъдат прилагани лекарства, които ще Ви помогнат за намаляване на вероятността от получаване на реакции, свързани с инфузията. Те могат да включват:

- лекарства за алергична реакция (антихистамини)

- лекарства за възпаление (кортикостероиди)
- лекарства за треска (като парацетамол).

След всяка инжекция DARZALEX ще Ви бъдат прилагани лекарства (като кортикостероиди) за намаляване на вероятността от получаване на реакции, свързани с инфузията.

#### **Хора с дихателни проблеми**

Ако имате дихателни проблеми, като астма или хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), ще Ви бъдат прилагани лекарства за инхалиране, които ще помогнат за Вашите дихателни проблеми:

- лекарства за разширяване на бронхиалните пътища на белите дробове (бронходилататори)
- лекарства за намаляване на отока и дразненето в белите дробове (кортикостероиди)

#### **Ако сте получили повече от необходимата доза DARZALEX**

Това лекарство ще бъде приложено от Вашия лекар или медицинска сестра. В малко вероятния случай на прилагане на твърде много лекарство (предозиране), Вашият лекар ще Ви наблюдава за нежелани реакции.

#### **Ако сте пропуснали посещение за приложение на DARZALEX**

Много е важно да спазвате всички Ваши посещения, за да осигурите ефект от лечението. Ако сте пропуснали едно посещение, направете друго възможно най-скоро.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

#### **Реакции, свързани с инфузията**

Уведомете веднага Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някой от следните симптоми в рамките на 3-4 дни след инжекцията. Може да се наложи да приемете други лекарства или инжектирането да бъде прекъснато или спряно.

Тези реакции включват следните симптоми:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- студени тръпки
- възпалено гърло, кашлица
- гадене
- повръщане
- сърбеж в носа, хрема или запушен нос
- задух или други дихателни проблеми.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- дискомфорт в гърдите
- замайване или световъртеж (хипотония)
- сърбеж
- хриптене.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- тежка алергична реакция, която може да включва подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото, затруднено преглъщане или дишане или сърбящ обрив (уртикария). Вижте точка 2.

Ако получите някоя от реакциите, свързани с инфузията, описани по-горе, уведомете веднага Вашия лекар или медицинска сестра.

### **Реакции на мястото на инжектиране**

Кожни реакции на или близо до мястото на инжектиране (локални), включително реакции на мястото на инжектиране, може да настъпят с DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение. Тези реакции са чести (може да засегнат до 1 на 10 души). Симптомите на мястото на инжектиране може да включват зачервяване на кожата, сърбеж, подуване, болка, насиняване, обрив, кървене.

### **Други нежелани реакции**

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- треска
- силна умора
- диария
- запек
- намален апетит
- безсъние
- главоболие
- увреждане на нервите, което може да причини изтръпване, мравучкане или болка
- обрив
- мускулни спазми
- ставна болка
- подуване на ръцете, глезените или стъпалата
- чувство на отпадналост
- болки в гърба
- инфекция на белите дробове (пневмония)
- бронхит
- инфекции на дихателните пътища - като носа, синусите или гърлото
- нисък брой на червените кръвни клетки, които пренасят кислород в кръвта (анемия)
- нисък брой на белите кръвни клетки, които помагат в борбата с инфекции (неутропения, лимфопения, левкопения)
- нисък брой на кръвни клетки, наречени тромбоцити, които помагат за съсирването на кръвта (тромбоцитопения)

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- неритмична сърдечна дейност (предсърдно мъждене)
- събиране на течност в белите дробове, което Ви причинява задух
- инфекция на пикочните пътища
- тежка инфекция на целия организъм (сепсис)
- дехидратация
- високо ниво на кръвна захар
- ниско ниво на калций в кръвта
- замайване
- припадане
- болка в гръдните мускули
- грип
- студени тръпки
- сърбеж
- необичайно усещане по кожата (като напр. изтръпване или мравучкане)
- възпален панкреас
- високо кръвно налягане.



**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души)

- възпален черен дроб (хепатит)
- вид херпес-вирусна инфекция (цитомегалвирусна инфекция).

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате DARZALEX**

DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение ще се съхранява в болница или в клиника.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след "Годен до:" и "EXP". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда

### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

#### **Какво съдържа DARZALEX**

- Активното вещество е даратумумаб. Един ml от разтвора съдържа 120 mg даратумумаб. Един флакон 15 ml инжекционен разтвор съдържа 1 800 mg даратумумаб.
- Другите съставки са рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20), L-хистидин, L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, L-метионин, полисорбат 20, сорбитол (E420) и вода за инжекции (вижте „DARZALEX съдържа натрий и сорбитол“ в точка 2).

#### **Как изглежда DARZALEX и какво съдържа опаковката**

DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение е безцветна до жълта течност. DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение се доставя в картонена опаковка, съдържаща 1 едnodозов стъклен флакон.

#### **Притежател на разрешението за употреба**

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

#### **Производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение трябва да се приложи от медицински специалист.

За да се предотвратят лекарствени грешки, е важно да се проверяват етикетите на флаконите, за да е сигурно, че се прилага подходящата лекарствена форма (за интравенозно или за подкожно приложение) и че на пациента се прилага предписаната доза. DARZALEX инжекционен разтвор трябва да се прилага само чрез подкожна инжекция в указаната доза. DARZALEX за подкожно приложение не е предназначен за интравенозно приложение.

DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение е само за еднократна употреба и е готов за приложение.

- DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение е съвместим със спринцовка от полипропилен или полиетилен; с набори за подкожна инфузия от полипропилен, полиетилен или поливинилхлорид (PVC) и с игли за изтегляне на разтвора и инжектиране от неръждаема стомана.
- DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение трябва да бъде бистър до опалесцентен и безцветен до жълт разтвор. Не използвайте при наличие на непрозрачни частици, промяна на цвета или други чужди частици.
- Извадете флакон с DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение от хладилника (2°C-8°C) и го оставете да достигне стайна температура (15°C-30°C). Непробитият флакон може да се съхранява на стайна температура и на стайна светлина за максимално 24 часа в оригиналната картонена кутия, за да се предпази от светлина. Да не се съхранява на пряка слънчева светлина. Да не се разклаща.
- Пригответе спринцовката при контролирани и валидирани асептични условия.

- За да се избегне запушване на иглата, прикрепете хиподермалната инжекционна игла или набора за подкожна инфузия към спринцовката непосредствено преди инжектирането.

#### Съхранение на приготвената спринцовка

- Ако спринцовката, съдържаща DARZALEX, не се използва незабавно, съхранявайте разтвора DARZALEX до 4 часа на стайна температура и на стайна светлина.

#### Приложение

- Инжектирайте 15 ml DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение в подкожната тъкан на корема приблизително 7,5 cm вдясно или вляво от пъпа в продължение на приблизително 3-5 минути. Не инжектирайте DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение на други места на тялото поради липса на данни.
- Места на инжектиране трябва да се редуват при последователните инжекции.
- DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение не трябва никога да се инжектира в участъци, където кожата е зачервена, насинена, чувствителна, втвърдена, или в участъци с белези.
- Ако пациентът изпитва болка, прекъснете за малко или забавете скоростта на инжектиране. В случай че болката не се облекчи от забавяне на инжекцията, може да се избере второ място на инжектиране от другата страна на корема, за да се инжектира останалата доза.
- По време на лечение с DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение не прилагайте други лекарствени продукти за подкожно приложение на същото място.
- Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.