

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica od 5 ml sadrži 100 mg daratumumaba (20 mg daratumumaba po ml).

Jedna bočica od 20 ml sadrži 400 mg daratumumaba (20 mg daratumumaba po ml).

Daratumumab je humano monoklonsko IgG1 κ protutijelo protiv CD38 antigena proizvedeno u staničnoj liniji sisavaca (jajnik kineskog hrčka [engl. *chinese hamster ovary*, CHO]) tehnologijom rekombinantne DNK.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna bočica lijeka DARZALEX od 5 ml sadrži 0,4 mmol (9,3 mg) natrija, a jedna bočica od 20 ml sadrži 1,6 mmol (37,3 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Otopina je bezbojna do žuta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

DARZALEX je indiciran:

- u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom ili bortezomibom, melfalanom i prednizonom za liječenje odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji nisu prikladni za autolognu transplantaciju matičnih stanica.
- u kombinaciji s bortezomibom, talidomidom i deksametazonom za liječenje odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji su prikladni za autolognu transplantaciju matičnih stanica.
- u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom, ili bortezomibom i deksametazonom, za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju.
- kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim i refrakternim multiplim mijelomom čija je prethodna terapija uključivala inhibitor proteasoma i imunomodulator i kojima je bolest progredirala tijekom posljednje terapije.

4.2 Doziranje i način primjene

DARZALEX mora primijeniti zdravstveni radnik u okruženju u kojem je dostupna oprema za reanimaciju.

Prije i nakon infuzije potrebno je primijeniti lijekove za smanjivanje rizika od reakcija na infuziju daratumumaba. Vidjeti odlomke „Preporučeni lijekovi za istodobnu primjenu” i „Zbrinjavanje reakcija na infuziju” u nastavku te dio 4.4.

Doziranje

Raspored primjene u kombinaciji s lenalidomidom (režim 4-tjednog ciklusa) i u monoterapiji
Preporučena doza lijeka DARZALEX je 16 mg/kg tjelesne težine, a primjenjuje se kao intravenska infuzija prema sljedećem rasporedu primjene navedenom u Tablici 1.

Tablica 1: Raspored primjene lijeka DARZALEX u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom (Rd) (režim doziranja 4-tjednog ciklusa) i u monoterapiji

Tjedan	Raspored
1. – 8. tjedan	Svaki tjedan (ukupno 8 doza)
9. – 24. tjedan ^a	Svaka dva tjedna (ukupno 8 doza)
25. tjedan i nadalje do progresije bolesti ^b	Svaka četiri tjedna

^a Prva doza iz rasporeda primjene svaka 2 tjedna daje se u 9. tjednu

^b Prva doza iz rasporeda primjene svaka 4 tjedna daje se u 25. tjednu

Deksametazon treba primjenjivati u dozi od 40 mg tjedno (ili u sniženoj dozi od 20 mg tjedno za bolesnike u dobi od > 75 godina).

Za dozu i raspored primjene lijekova primijenjenih s lijekom DARZALEX, pogledajte dio 5.1 i odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka.

Raspored doziranja u kombinaciji s bortezomibom, melfalanom i prednisonom (režimi 6-tjednog ciklusa)

Preporučena doza lijeka DARZALEX je 16 mg/kg tjelesne težine, a primjenjuje se kao intravenska infuzija prema sljedećem rasporedu primjene navedenom u Tablici 2.

Tablica 2: Raspored primjene lijeka DARZALEX u kombinaciji s bortezomibom, melfalanom i prednisonom ([VMP]; režim doziranja 6-tjednog ciklusa)

Tjedan	Raspored
1. – 6. tjedan	Svaki tjedan (ukupno 6 doza)
7. – 54. tjedan ^a	Svaka tri tjedna (ukupno 16 doza)
55. tjedan i nadalje do progresije bolesti ^b	Svaka četiri tjedna

^a Prva doza iz rasporeda primjene svaka 3 tjedna daje se u 7. tjednu

^b Prva doza iz rasporeda primjene svaka 4 tjedna daje se u 55. tjednu

Bortezomib se daje dva puta tjedno u 1., 2., 4. i 5. tjednu tijekom prvog 6-tjednog ciklusa, nakon čega slijedi primjena **jedanput** tjedno u 1., 2., 4. i 5. tjednu još osam 6-tjednih ciklusa. Za informacije o VMP dozi i rasporedu doziranja kada se primjenjuje s lijekom DARZALEX, vidjeti dio 5.1.

Raspored doziranja u kombinaciji s bortezomibom, talidomidom i deksametazonom (režimi 4-tjednog ciklusa) za liječenje novodijagnosticiranih bolesnika prikladnih za transplantaciju autolognih matičnih stanica (engl. autologous stem cell transplant, ASCT)

Preporučena doza lijeka DARZALEX je 16 mg/kg tjelesne težine, a primjenjuje se kao intravenska infuzija prema sljedećem rasporedu primjene, navedenom u Tablici 3.

Tablica 3: Raspored primjene lijeka DARZALEX u kombinaciji s bortezomibom, talidomidom i deksametazonom ([VTd]; režim doziranja 4-tjednog ciklusa)

Faza liječenja	Tjedni	Raspored
Uvodno liječenje	1. – 8. tjedan	Svaki tjedan (ukupno 8 doza)
	9. – 16. tjedan ^a	Svaka dva tjedna (ukupno 4 doze)
Prekinuti liječenje radi primjene visokodozne kemoterapije i ASCT-a		
Konsolidacija	1. – 8. tjedan ^b	Svaka dva tjedna (ukupno 4 doze)

^a Prva doza iz rasporeda primjene svaka 2 tjedna daje se u 9. tjednu

^b Prva doza iz rasporeda primjene svaka 2 tjedna daje se u 1. tjednu nakon ponovnog uvođenja liječenja poslije ASCT-a

Deksametazon u 1. i 2. ciklusu liječenja treba primijeniti u dozi od 40 mg 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. i 23. dana, a u 3. i 4. ciklusu u dozi od 40 mg 1. i 2. dana i zatim u dozi od 20 mg pri sljedećim primjenama (8., 9., 15. i 16. dana). U 5. i 6. ciklusu liječenja deksametazon treba primijeniti u dozi od 20 mg 1., 2., 8., 9., 15. i 16. dana.

Za dozu i raspored primjene lijekova koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom DARZALEX vidjeti dio 5.1 i odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka.

Raspored primjene kod kombinacije s bortezomibom (režim 3-tjednog ciklusa)

Preporučena doza lijeka DARZALEX je 16 mg/kg tjelesne težine primijenjeno kao intravenska infuzija prema sljedećem rasporedu primjene navedenom u Tablici 4.

Tablica 4: Raspored primjene lijeka DARZALEX kod kombinacije s bortezomibom i deksametazonom (Vd) (režim doziranja 3-tjednog ciklusa)

Tjedan	Raspored
1. – 9. tjedan	Svaki tjedan (ukupno 9 doza)
10. – 24. tjedan ^a	Svaka tri tjedna (ukupno 5 doza)
25. tjedan i nadalje do progresije bolesti ^b	Svaka četiri tjedna

^a Prva doza iz rasporeda primjene svaka 3 tjedna daje se u 10. tjednu

^b Prva doza iz rasporeda primjene svaka 4 tjedna daje se u 25. tjednu

Deksametazon u prvih 8 ciklusa liječenja bortezomibom treba primijeniti u dozi od 20 mg 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. dana ili u sniženoj dozi od 20 mg tjedno za bolesnike u dobi od > 75 godina, bolesnike male tjelesne težine (ITM < 18,5), bolesnike s loše kontroliranom šećernom bolešću ili one koji nisu podnosili prethodnu terapiju steroidima.

Za dozu i raspored primjene lijekova primijenjenih s lijekom DARZALEX, pogledajte dio 5.1 i odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka.

Brzine infuzije

Nakon razrijeđivanja, infuziju lijeka DARZALEX treba primijeniti intravenski uz početnu brzinu navedenu u Tablici 5 u nastavku. Postupno povećavanje brzine infuzije treba razmotriti samo ako nisu prisutne reakcije na infuziju.

Kako bi se olakšala primjena, prva propisana doza od 16 mg/kg u 1. tjednu može se podijeliti kroz dva uzastopna dana, tj. 8 mg/kg 1. dan odnosno 2. dan, pogledati Tablicu 5 niže.

Tablica 5: Brzina infuzije lijeka DARZALEX (16 mg/kg)

	Volumen razrijeđene otopine	Početna brzina (prvi sat)	Povećanje brzine ^a	Najveća brzina
Infuzija u 1. tjednu				
<i>1. opcija (Infuzija s jednom dozom)</i>				
1. tjedan, 1. dan (16 mg/kg)	1000 ml	50 ml/sat	50 ml/sat svakih sat vremena	200 ml/sat

<i>2. opcija (Infuzija s podijeljenom dozom)</i>				
1. tjedan, 1. dan (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/sat	50 ml/sat svakih sat vremena	200 ml/sat
1. tjedan, 2. dan (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/sat	50 ml/sat svakih sat vremena	200 ml/sat
Infuzija u 2. tjednu (16 mg/kg)^b	500 ml	50 ml/sat	50 ml/sat svakih sat vremena	200 ml/sat
Sljedeće (3. tjedan i nadalje, 16 mg/kg) infuzije^c	500 ml	100 ml/sat	50 ml/sat svakih sat vremena	200 ml/sat

^a Postupno povećavanje brzine infuzije treba razmotriti samo ako nisu prisutne reakcije na infuziju.

^b Volumen razrijeđene otopine od 500 ml za dozu od 16 mg/kg treba koristiti samo ako prethodni tjedan nije bilo reakcija povezanih s infuzijom. Inače, koristite volumen razrijeđene otopine od 1000 ml.

^c Promijenjenu početnu brzinu (100 ml/sat) za sljedeće infuzije (tj. 3. tjedan i ostale nakon nje) treba koristiti samo ako nije bilo reakcija povezanih s infuzijom tijekom prethodne infuzije. U suprotnom, nastavite pratiti upute naznačene u tablici za brzinu infuzije u 2. tjednu.

Zbrinjavanje reakcija na infuziju

Prije liječenja lijekom DARZALEX potrebno je primijeniti lijekove za smanjenje rizika od reakcija na infuziju.

U slučaju reakcije na infuziju bilo kojeg stupnja/težine, infuzija lijeka DARZALEX mora se odmah prekinuti, a simptomi zbrinuti.

Zbrinjavanje reakcija na infuziju može zahtijevati smanjenje brzine infuzije ili obustavu liječenja lijekom DARZALEX na način opisan u nastavku (vidjeti dio 4.4).

- Reakcija 1. ili 2. stupnja (blaga do umjerena): Nakon nestanka simptoma reakcije, infuziju treba nastaviti brzinom koja je najmanje upola manja od one pri kojoj je nastupila reakcija na infuziju. Ako se kod bolesnika ne pojave daljnji simptomi reakcije na infuziju, njezina se brzina može ponovo povećavati u koracima i intervalima koji su klinički prikladni, sve do najveće brzine od 200 ml/sat (Tablica 5).
- Reakcija 3. stupnja (teška): Nakon nestanka simptoma reakcije, može se razmotriti ponovno uvođenje infuzije, brzinom koja mora biti najmanje upola manja od one pri kojoj je nastupila reakcija. Ako se kod bolesnika ne pojave dodatni simptomi, brzina infuzije može se ponovo povećavati u prikladnim koracima i intervalima (Tablica 5). Prethodno opisan postupak treba ponoviti u slučaju ponovnog nastupa simptoma 3. stupnja. Nakon trećeg ponavljanja reakcije na infuziju 3. ili većeg stupnja, liječenje lijekom DARZALEX mora se trajno obustaviti.
- Reakcija 4. stupnja (opasna po život): Trajno obustaviti liječenje lijekom DARZALEX.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti planiranu dozu lijeka DARZALEX, ona se mora primijeniti što je prije moguće, a raspored primjene potrebno je sukladno tome prilagoditi kako bi se održao potreban razmak između doza.

Promjene doze

Smanjenja doza lijeka DARZALEX se ne preporučuju. U slučaju hematološke toksičnosti može biti potrebna odgoda primjene radi oporavka broja krvnih stanica (vidjeti dio 4.4). Informacije o lijekovima koji se daju u kombinaciji s lijekom DARZALEX, pogledajte u odgovarajućem sažetku opisa svojstava lijeka.

Preporučeni lijekovi za istodobnu primjenu

Lijekovi koji se primjenjuju prije infuzije

1-3 sata prije svake infuzije lijeka DARZALEX, svim se bolesnicima moraju primijeniti lijekovi za smanjenje rizika od reakcija na infuziju, kako slijedi:

- Kortikosteroid (dugodjelujući ili srednje dugog djelovanja)
 - Monoterapija:
Metilprednizolon 100 mg ili ekvivalent, primijenjen intravenski. Nakon druge infuzije, doza kortikosteroida može biti snižena (60 mg metilprednizolona peroralno ili intravenski).
 - Kombinirana terapija:
Deksametazon 20 mg (ili ekvivalent), primijenjen prije svake infuzije lijeka DARZALEX. Kad se deksametazon primjenjuje kao specifični kortikosteroid osnovnog režima, terapijska doza deksametazona će umjesto toga poslužiti kao premedikacija prije infuzije na dane primjene infuzije lijeka DARZALEX (vidjeti dio 5.1).
Deksametazon se daje intravenski prije prve infuzije lijeka DARZALEX te se može razmotriti peroralna primjena deksametazona prije sljedećih infuzija. Dodatni specifični kortikosteroid osnovnog režima (npr. prednizon) ne smije se uzimati na dane primjene infuzije lijeka DARZALEX kada su bolesnici primili deksametazon kao premedikaciju prije infuzije.
- Antipiretici (paracetamol 650 do 1000 mg peroralno)
- Antihistaminik (25 do 50 mg difenhidramina ili ekvivalent peroralno ili intravenski).

Lijekovi koji se primjenjuju nakon infuzije

Radi smanjenja rizika odgođenih reakcija na infuziju, bolesnicima se moraju dati lijekovi koji se primjenjuju nakon infuzije sukladno uputama u nastavku:

Monoterapija:

Bolesnicima se prva dva dana nakon svake infuzije (počevši s danom nakon infuzije) mora dati oralni kortikosteroid (20 mg metilprednizolona ili ekvivalentna doza kortikosteroida srednje dugog djelovanja ili dugodjelujućeg kortikosteroida, u skladu s lokalnim standardima).

Kombinirana terapija:

Razmotrite primjenu niske doze metilprednizolona peroralno (≤ 20 mg) ili ekvivalenta dan nakon infuzije lijeka DARZALEX. Međutim, ako se specifični kortikosteroid (npr. deksametazon, prednizon) osnovnog režima primjenjuje dan nakon infuzije lijeka DARZALEX, možda neće biti potrebni dodatni lijekovi koji se primjenjuju nakon infuzije (vidjeti dio 5.1).

Osim toga, u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti u anamnezi potrebno je razmotriti postinfuzijsku primjenu kratkodjelujućih i dugodjelujućih bronhodilatatora te inhalacijskih kortikosteroida. Ako bolesnik ne doživi veću reakciju na infuziju nakon prve četiri infuzije, liječnik može odlučiti prekinuti primjenu tih inhalacijskih lijekova nakon infuzije.

Profilaksa reaktivacije herpes zoster virusa

Potrebno je razmotriti antivirusnu profilaksu radi sprječavanja reaktivacije herpes zoster virusa.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena formalna ispitivanja daratumumaba u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. S obzirom na rezultate populacijskih farmakokinetičkih analiza, nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena formalna ispitivanja daratumumaba u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. S obzirom na rezultate populacijskih farmakokinetičkih analiza, nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka DARZALEX u djece mlađe od 18 godina još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

DARZALEX se primjenjuje intravenski. Lijek se primjenjuje kao intravenska infuzija nakon razrjeđivanja otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%). Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije na infuziju

DARZALEX može uzrokovati ozbiljne reakcije na infuziju (engl. *infusion-related reactions*, IRRs), uključujući anafilaktičke reakcije (vidjeti dio 4.8). Te reakcije mogu biti opasne po život, a prijavljeni su i smrtni ishodi.

Tijekom trajanja infuzije sve je bolesnike potrebno nadzirati na pojavu reakcija na infuziju. Bolesnike kod kojih se pojave reakcije na infuziju, bilo kojeg stupnja, nastavite pratiti nakon infuzije dok se simptomi ne povuku.

U kliničkim ispitivanjima reakcije na infuziju prijavljene su u približno polovici svih bolesnika liječenih lijekom DARZALEX.

Većina reakcija na infuziju nastupila je tijekom prve infuzije i bile su 1. do 2. stupnja (vidjeti dio 4.8). Četiri posto (4%) svih bolesnika doživjelo je reakciju na infuziju tijekom više od jedne infuzije. Pojavile su se teške reakcije, uključujući bronhospazam, hipoksiju, dispneju, hipertenziju, edem larinksa i plućni edem. Simptomi su pretežno uključivali kongestiju nosa, kašalj, nadraženost grla, zimicu, povraćanje i mučninu. Manje česti simptomi bili su piskanje u plućima, alergijski rinitis, pireksija, nelagoda u prsnoj koži, pruritus i hipotenzija (vidjeti dio 4.8).

Radi smanjenja rizika od reakcije na infuziju, prije liječenja lijekom DARZALEX bolesnici moraju primiti premedikaciju antihistaminicima, antipireticima i kortikosteroidima. Infuziju lijeka DARZALEX potrebno je privremeno prekinuti u slučaju nastupa reakcije na infuziju bilo koje težine i po potrebi treba uvesti medicinsko zbrinjavanje/potporno liječenje reakcija na infuziju. Za bolesnike s reakcijama na infuziju 1., 2. ili 3. stupnja, potrebno je smanjiti brzinu infuzije pri njenom ponovnom uvođenju. Ukoliko se pojavi anafilaktička ili po život opasna reakcija na infuziju (4. stupnja), odmah je potrebno započeti s prikladnom reanimacijom za hitne slučajeve te se liječenje lijekom DARZALEX mora odmah trajno obustaviti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Radi smanjenja rizika odgođenih reakcija na infuziju, svim se bolesnicima nakon infuzije lijeka DARZALEX moraju dati oralni kortikosteroidi. Osim toga, u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti u anamnezi potrebno je razmotriti postinfuzijsku primjenu lijekova (npr. inhalacijskih kortikosteroida, kratkodjelujućih i dugodjelujućih bronhodilatatora) za zbrinjavanje respiratornih komplikacija, ako se pojave (vidjeti dio 4.2).

Neutropenija/trombocitopenija

DARZALEX može pogoršati neutropeniju i trombocitopeniju induciranu osnovnim liječenjem (vidjeti dio 4.8).

Tijekom liječenja treba periodično kontrolirati kompletnu krvnu sliku prema uputama proizvođača lijekova za osnovnu terapiju. Bolesnike s neutropenijom treba nadzirati zbog moguće pojave znakova infekcije. Možda će biti potrebno odgoditi primjenu lijeka DARZALEX radi oporavka broja krvnih

stanica. Ne preporučuje se smanjenje doze lijeka DARZALEX. Potrebno je razmotriti primjenu potpornih mjera poput transfuzije ili faktora rasta.

Interferencija s indirektnim antiglobulinskim testom (indirektan Coombsov test)

Daratumumab se veže za CD38, koji se u malim količinama nalazi na crvenim krvnim stanicama (eritrocitima) te može dovesti do pozitivnog nalaza indirektnog Coombsova testa. Pozitivan nalaz indirektnog Coombsova testa uzrokovan djelovanjem daratumumaba može potrajati do 6 mjeseci nakon posljednje infuzije daratumumaba. Treba napomenuti da daratumumab vezan za eritrocite može otežati detekciju protutijela na manje značajne antigene u bolesnikovu serumu. Nema utjecaja na određivanje bolesnikove krvne grupe (ABO) ni Rh faktora.

Prije početka liječenja daratumumabom treba učiniti tipizaciju i probir bolesnika. Prema lokalnoj praksi prije početka liječenja daratumumabom može se uzeti u obzir fenotipizacija. Daratumumab ne utječe na genotipizaciju eritrocita, te se ona može provesti u svakom trenutku.

U slučaju planirane transfuzije, potrebno je obavijestiti centre za transfuziju krvi o toj interferenciji s nalazima indirektnog antiglobulinskog testa (vidjeti dio 4.5). Ako je potrebna hitna transfuzija, mogu se primijeniti ABO/RhD-kompatibilni eritrociti za koje nije provedena križna proba, u skladu s praksom lokalne banke krvi.

Interferencija s određivanjem potpunog odgovora

Daratumumab je humano IgG kapa monoklonsko protutijelo koje se može otkriti i testom elektroforeze serumskih proteina (SPE) i testom imunofiksacije (IFE), koji se koriste za kliničko praćenje endogenih M proteina (vidjeti dio 4.5). Ova interferencija može utjecati na određivanje potpunog odgovora i progresiju bolesti u nekih bolesnika s IgG kapa mijeloma proteinom.

Reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV)

U bolesnika liječenih lijekom DARZALEX prijavljena je reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV), u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom. Prije početka liječenja lijekom DARZALEX u svih je bolesnika potrebno provesti probir na HBV.

Bolesnike s pozitivnim nalazom serološkog testiranja na HBV treba nadzirati zbog moguće pojave kliničkih i laboratorijskih znakova reaktivacije HBV-a tijekom liječenja lijekom DARZALEX i još najmanje 6 mjeseci po njegovu završetku. Bolesnike je potrebno zbrinuti sukladno trenutno važećim kliničkim smjernicama. Razmotrite potrebu za konzultiranjem sa specijalistom za liječenje hepatitisa prema kliničkim indikacijama.

U bolesnika kod kojih je došlo do reaktivacije HBV-a tijekom liječenja lijekom DARZALEX treba prekinuti liječenje lijekom DARZALEX i započeti odgovarajuću terapiju. O nastavku liječenja lijekom DARZALEX u bolesnika kod kojih je reaktivacija HBV-a dovoljno dobro kontrolirana treba razgovarati s liječnicima specijaliziranim za liječenje HBV-a.

Pomoćne tvari

Jedna bočica lijeka DARZALEX od 5 ml sadrži 0,4 mmol (9,3 mg) natrija, a jedna bočica od 20 ml sadrži 1,6 mmol (37,3 mg) natrija. To odgovara 0,46% odnosno 1,86% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Budući da je daratumumab IgG1 κ monoklonsko protutijelo, nije vjerojatno da će izlučivanje daratumumaba u neizmijenjenu obliku putem bubrega i njegov metabolizam posredovan jetrenim enzimima činiti važne putove eliminacije. Stoga se ne očekuje da će varijacije enzima koji metaboliziraju lijekove utjecati na eliminaciju daratumumaba. Zbog velikog afiniteta vezanja za jedinstven epitop na proteinu CD38, ne očekuje se da će daratumumab izmijeniti enzime koji metaboliziraju lijekove.

Kliničke farmakokinetičke procjene daratumumaba u kombinaciji s lenalidomidom, pomalidomidom, talidomidom, bortezomibom i deksametazonom nisu pokazale klinički značajnu interakciju lijek-lijek između daratumumaba i ovih malomolekulskih lijekova.

Interferencija s indirektnim antiglobulinskim testom (indirektan Coombsov test)

Daratumumab se veže za CD38 na eritrocitima i utječe na testove kompatibilnosti, uključujući probir na protutijela i križne probe (vidjeti dio 4.4). Metode za ublažavanje interferencije daratumumaba uključuju tretiranje reagentnih eritrocita ditiotreitolum (DTT-om) kako bi se prekinulo vezanje daratumumaba ili druge lokalno validirane metode. Budući da je Kell sustav krvnih grupa također osjetljiv na tretiranje DTT-om, nakon isključivanja ili identificiranja aloprotutijela uz pomoć eritrocita tretiranih DTT-om potrebno je uvesti Kell-negativne jedinice. S druge strane, mogu se također uzeti u obzir fenotipiziranje ili genotipiziranje (vidjeti dio 4.4).

Interferencija s testovima elektroforeze serumskih proteina i imunofiksacije

Daratumumab se može otkriti testovima elektroforeze serumskih proteina (SPE) i imunofiksacije (IFE) koji se koriste za praćenje bolesti putem monoklonskih imunoglobulina (M proteina). Ovo može dovesti do lažno pozitivnih rezultata testova SPE i IFE u bolesnika s IgG kapa mijeloma proteinom koji utječu na početnu procjenu potpunog odgovora prema kriterijima Međunarodne radne skupine za mijelom. U bolesnika s trajnim vrlo dobrim djelomičnim odgovorom, kada se sumnja na interferenciju daratumumabom, u obzir uzmete korištenje validiranih IFE analiza specifičnih na daratumumab, kako biste razlikovali daratumumab od bilo kojeg endogenog M proteina preostalog u bolesnikovom serumu, kako bi se omogućilo određivanje potpunog odgovora.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 3 mjeseca nakon prestanka liječenja daratumumabom.

Trudnoća

Nema podataka prikupljenih u ljudi ili životinja na temelju kojih bi se mogao ocijeniti rizik od primjene daratumumaba tijekom trudnoće. Poznato je da IgG1 monoklonska protutijela prolaze kroz posteljicu nakon prvog tromjesečja trudnoće. Stoga se daratumumab ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako se ne smatra da korist liječenja za ženu nadmašuje mogući rizik za plod. Ako bolesnica zatrudni dok uzima ovaj lijek, mora je se upozoriti na mogući rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se daratumumab u mlijeko ljudi ili životinja.

U ljudi se majčin IgG izlučuje u mlijeko, ali ne ulazi u krvotok novorođenčeta i dojenčeta u znatnijoj količini jer se razgrađuje u probavnom sustavu i ne apsorbira.

Učinak daratumumaba na novorođenčad/dojenčad nije poznat. Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za majku, potrebno je donijeti odluku o tome hoće li se prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom DARZALEX.

Plodnost

Nema dostupnih podataka na temelju kojih bi se odredili mogući učinci daratumumaba na plodnost muškaraca ili žena (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

DARZALEX ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, u bolesnika koji uzimaju daratumumab zabilježen je umor i to se mora uzeti u obzir prilikom upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja ($\geq 20\%$ bolesnika) bile su reakcije na infuziju, umor, mučnina, proljev, konstipacija, pireksija, dispneja, kašalj, neutropenija, trombocitopenija, anemija, periferni edem, astenija, periferna senzorna neuropatija i infekcija gornjih dišnih putova. Ozbiljne nuspojave bile su sepsa, pneumonija, bronhitis, infekcija gornjih dišnih putova, plućni edem, gripa, pireksija, dehidracija, proljev i atrijska fibrilacija.

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 6 sažeto se navode nuspojave koje su se javile u bolesnika liječenih lijekom DARZALEX. Podaci prikazuju izloženost lijeku DARZALEX (pri dozi od 16 mg/kg) u 2066 bolesnika s multiplim mijelomom, uključujući 1910 bolesnika koji su primali DARZALEX u kombinaciji s osnovnim režimima i 156 bolesnika koji su primali DARZALEX u monoterapiji. Uključene su također i nuspojave koje su se javile nakon stavljanja lijeka u promet.

U ispitivanju MMY3006 prinos CD34+ stanica bio je brojčano manji u skupini koja je primala D-VTd nego u onoj koja je primala VTd (medijan: D-VTd: $6,3 \times 10^6/\text{kg}$; VTd $8,9 \times 10^6/\text{kg}$), a među bolesnicima kod kojih je mobilizacija dovršena broj onih koji su primali pleriksafor bio je veći u skupini liječenoj kombinacijom D-VTd nego u onoj koja je primala VTd (D-VTd: 21,7%; VTd: 7,9%). Stope usađivanja i ponovne uspostave hematopoeze bile su slične među ispitanicima podvrgnutima transplantaciji u skupini koja je primala D-VTd i onoj koja je primala VTd (D-VTd: 99,8%; VTd: 99,6%; utvrđeno na temelju oporavka broja neutrofila na vrijednost $> 0,5 \times 10^9/\text{l}$, broja leukocita na vrijednost $> 1,0 \times 10^9/\text{l}$ i broja trombocita na vrijednost $> 50 \times 10^9/\text{l}$ bez transfuzije).

Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake skupine učestalosti, gdje je svrsishodno, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 6: Nuspojave u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih lijekom DARZALEX u dozi od 16 mg/kg

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost	Incidencija (%)	
			Svi stupnjevi	3. ili 4. stupanj
Infekcije i infestacije	infekcija gornjih dišnih putova ^a	vrlo često	41	3
	bronhitis ^a		17	2
	pneumonija ^a		16	10
	infekcija mokraćnih putova	često	8	1
	gripa		5	1*
	sepsa ^a		4	4
	citomegalovirusna infekcija ^a		1	<1*
	reaktivacija virusa hepatitisa B ^b	manje često	-	-
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija ^a	vrlo često	44	39
	trombocitopenija ^a		31	19
	anemija ^a		27	12
	limfopenija ^a		14	11
	leukopenija ^a		12	6
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktička reakcija ^b	rijetko	-	-

Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen tek	vrlo često	12	1
	hiperglikemija	često	7	3
	hipokalcijemija		6	1
	dehidracija		3	1*
Poremećaji živčanog sustava	periferna senzorna neuropatija	vrlo često	32	3
	glavobolja		12	< 1*
	parestezija		11	< 1
	sinkopa	često	2	2*
Srčani poremećaji	atrijska fibrilacija	često	4	1
Krvožilni poremećaji	hipertenzija ^a	vrlo često	10	5
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	kašalj ^a	vrlo često	25	< 1*
	dispneja ^a		21	3
	plućni edem ^a	često	1	< 1
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija	vrlo često	33	1
	proljevi		32	4
	mučnina		26	2*
	povraćanje		16	1*
	pankreatitis ^a	često	1	1
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u leđima	vrlo često	18	2
	mišićni spazmi		14	< 1*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	vrlo često	26	4
	periferni edem ^a		26	1
	pireksija		23	2
	astenija		21	2
	zimica	često	9	< 1*
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	reakcija na infuziju ^c	vrlo često	40	4

* Nije bilo 4. stupnja

^a Ukazuje na grupiranje termina

^b Nuspojave iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet

^c Reakcije na infuziju uključuju pojmove za koje je ispitivač utvrdio da su povezani s infuzijom, vidjeti u nastavku

Opis odabranih nuspojava

Reakcije na infuziju

U kliničkim ispitivanjima (monoterapija i kombinirana liječenja; N=2066) incidencija reakcija na infuziju bilo kojeg stupnja bila je 37% uz prvu (16 mg/kg, 1. tjedan) infuziju lijeka DARZALEX, 2% uz infuziju u 2. tjednu i kumulativno 6% sa sljedećim infuzijama. Manje od 1% bolesnika imalo je reakciju na infuziju 3./4. stupnja kod infuzije u 2. tjednu ili sljedećih infuzija.

Medijan vremena do nastupa reakcije iznosio je 1,5 sati (raspon: 0 do 72,8 sati). Incidencija modifikacija infuzije zbog reakcija bila je 36%. Medijan trajanja (16 mg/kg) infuzija za 1. tjedan, 2. tjedan i sljedeće infuzije iznosio je približno 7, 4 odnosno 3 sata.

Teške reakcije na infuziju uključile su bronhospazam, dispneju, edem larinksa, plućni edem, hipoksiju i hipertenziju. Ostale nuspojave povezane s infuzijom uključile su kongestiju nosa, kašalj, zimicu, nadraženost grla, povraćanje i mučninu (vidjeti dio 4.4).

Kada je primjena lijeka DARZALEX bila prekinuta radi ASCT-a (ispitivanje MMY3006) tijekom medijana od 3,75 mjeseci (raspon: 2,4; 6,9), incidencija reakcija na infuziju nakon ponovnog uvođenja lijeka DARZALEX iznosila je 11% kod prve infuzije nakon ASCT-a. Brzina infuzije / volumen razrijeđene otopine nakon ponovnog uvođenja liječenja odgovarali su onima kod posljednje infuzije lijeka DARZALEX prije prekida njegove primjene radi ASCT-a. Reakcije na infuziju koje su se javile kod ponovnog uvođenja lijeka DARZALEX nakon ASCT-a po simptomima i težini (3/4. stupanj:

<1%) odgovarale su onima prijavljenima u prethodnim ispitivanjima kod infuzije u 2. tjednu ili sljedećih infuzija.

U ispitivanju MMY1001, bolesnicima koji su primali kombinirano liječenje daratumumabom (n=97) prva doza daratumumaba od 16 mg/kg primijenjena je u 1. tjednu podijeljena kroz dva dana, tj. 8 mg/kg 1. dan odnosno 2.dan. Incidencija reakcija povezanih s infuzijom bilo kojeg stupnja bila je 42%, s time da je 36% bolesnika doživjelo reakcije povezane s infuzijom 1. dan 1. tjedna, 4% 2. dan 1. tjedna te 8% tijekom sljedećih infuzija. Medijan vremena do nastupanja reakcije bio je 1,8 sati (raspon: 0,1 do 5,4 sata). Incidencija prekidanja infuzija zbog reakcija bila je 30%. Medijan trajanja infuzija bio je 4,2 h za 1. tjedan-1. dan, 4,2 sata za 1. tjedan-2. dan i 3,4 sata za sljedeće infuzije.

Infekcije

U bolesnika koji su primali kombiniranu terapiju lijekom DARZALEX, infekcije stupnja 3. i 4. bile su prijavljene kako slijedi:

Ispitivanja u bolesnika s relapsnom/refraktornom bolešću: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd: 28%.

Ispitivanja u bolesnika s novodijagnosticiranom bolešću: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.

U ispitivanjima je pneumonija bila najčešće prijavljena teška infekcija (stupanj 3. ili 4.). U ispitivanjima kontroliranim aktivnim lijekom prekidi liječenja zbog infekcija pojavili su se u 1-4% bolesnika. Infekcije sa smrtnim ishodom prvenstveno su bile posljedica pneumonije i sepse.

U bolesnika koji su primali kombiniranu terapiju lijekom DARZALEX, infekcije sa smrtnim ishodom (stupanj 5) bile su prijavljene kako slijedi:

Ispitivanja u bolesnika s relapsnom/refraktornom bolešću: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%

Ispitivanja u bolesnika s novodijagnosticiranom bolešću: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%.

Kratice: D=daratumumab; Vd=bortezomib-deksametazon; Rd=lenalidomid-deksametazon; Pd=pomalidomid-deksametazon; VMP=bortezomib-melfalan-prednizon; VTd=bortezomib-talidomid-deksametazon.

Hemoliza

Postoji teorijski rizik od hemolize. Ovaj sigurnosni signal bit će kontinuirano praćen u kliničkim ispitivanjima i iz sigurnosnih podataka nakon stavljanja lijeka u promet.

Druge posebne populacije

U ispitivanju faze III MMY3007, koje je usporedilo D-VMP liječenje s VMP liječenjem u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom kod kojih nije prikladna autologna transplantacija matičnih stanica, sigurnosna analiza podskupine bolesnika s ECOG funkcionalnim statusom 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), bila je u skladu s onom u ukupnoj populaciji (vidjeti dio 5.1).

Stariji bolesnici

Od 2459 bolesnika koji su primali lijeka DARZALEX u preporučenoj dozi, 38% bilo je starosti 65 do 75 godina, a 15% starosti 75 godina ili starije. Na temelju dobi, nisu zabilježene sveukupne razlike u učinkovitosti. Incidencija ozbiljnih nuspojava bila je viša u starijih u odnosu na mlađe bolesnike. Među bolesnicima s relapsom ili refraktornim multiplim mijelomom (n=1213), najčešće ozbiljne nuspojave koje su se češće javile kod stariji (≥ 65 godina starosti) bile su pneumonija i sepsa. Među bolesnicima s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom za koji nije prikladna autologna transplantacija matičnih stanica (n=710), najčešća ozbiljna nuspojava koja se pojavila češće kod starijih (≥ 75 godina starosti) bila je pneumonija.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Preoziranje

Simptomi i znakovi

Nema iskustva s preoziranjem u kliničkim ispitivanjima. U jednom su se kliničkom ispitivanju intravenski primjenjivale doze do 24 mg/kg.

Liječenje

Nema poznatog specifičnog protulijeka za preoziranje daratumumabom. U slučaju preoziranja, bolesnika treba nadzirati zbog moguće pojave znakova ili simptoma štetnih učinaka te odmah uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, monoklonska protutijela, ATK oznaka: L01XC24

Mehanizam djelovanja

Daratumumab je IgG1k humano monoklonsko protutijelo koje se veže za protein CD38, koji se u velikoj mjeri eksplicira na površini tumorskih stanica multiplog mijeloma, a u različitoj mjeri i na drugim vrstama stanica i tkiva. Protein CD38 ima više funkcija, kao što su receptorom posredovana adhezija, signalizacija i enzimski aktivnost.

Pokazalo se da daratumumab *in vivo* snažno inhibira rast tumorskih stanica koje ekspliciraju CD38. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da daratumumab može koristiti veći broj izvršnih (efektorskih) funkcija, što dovodi do imunološki posredovane smrti tumorske stanice. Ta ispitivanja ukazuju na to da kod zloćudnih tumora koji ekspliciraju CD38 daratumumab može inducirati lizu tumorske stanice putem citotoksičnosti ovisne o komplementu, stanično posredovane citotoksičnosti ovisne o protutijelima i stanične fagocitoze ovisne o protutijelima. Podskupina supresorskih stanica mijeloidnog porijekla (CD38+MDSCs), regulatornih T stanica (CD38+T_{regs}) i B stanica (CD38+B_{regs}) smanjile su se za daratumumabom posredovanu lizu stanica. Poznato je da T-stanice (CD3+, CD4+ i CD8+) također ekspliciraju CD38 ovisno o stupnju razvoja i razini aktivacije. Kod liječenja daratumumabom primijećena su značajna povećanja apsolutnog broja CD4+ i CD8+ T-stanica i postotka limfocita u perifernoj punoj krvi i koštanoj srži. Uz to, sekvenciranje DNK za receptor T-stanica potvrdilo je da se kod liječenja daratumumabom povećava klonalnost T-stanica, što ukazuje na imunomodulacijske učinke koji bi mogli pridonijeti kliničkom odgovoru.

Daratumumab je inducirao apoptozu *in vitro* nakon križnog povezivanja posredstvom Fc receptora. Uz to, daratumumab je modulirao enzimski aktivnost proteina CD38 inhibirajući aktivnost enzima ciklaze i stimulirajući aktivnost hidrolaze. Značaj tih učinaka *in vitro* u kliničkim uvjetima i njihove implikacije na rast tumora nisu dobro razjašnjene.

Farmakodinamički učinci

Broj NK stanica i T-stanica

Poznato je da NK (engl. *natural killer*) stanice ekspliciraju velike količine proteina CD38 i da su osjetljive na staničnu lizu pod djelovanjem daratumumaba. Kod liječenja daratumumabom primijećeno je smanjenje apsolutnog broja i postotka ukupnog broja NK stanica (CD16+CD56+) i aktiviranih (CD16+CD56^{dim}) NK stanica u perifernoj punoj krvi i koštanoj srži. Međutim, nije primijećena povezanost između početnog broja NK stanica i kliničkog odgovora.

Imunogenost

U bolesnika liječenih s intravenskim daratumumabom u kliničkim ispitivanjima, protutijela na daratumumab koja su se razvila tijekom liječenja razvila su se u manje od 1% bolesnika.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Novodijagnosticirani multipli mijelom

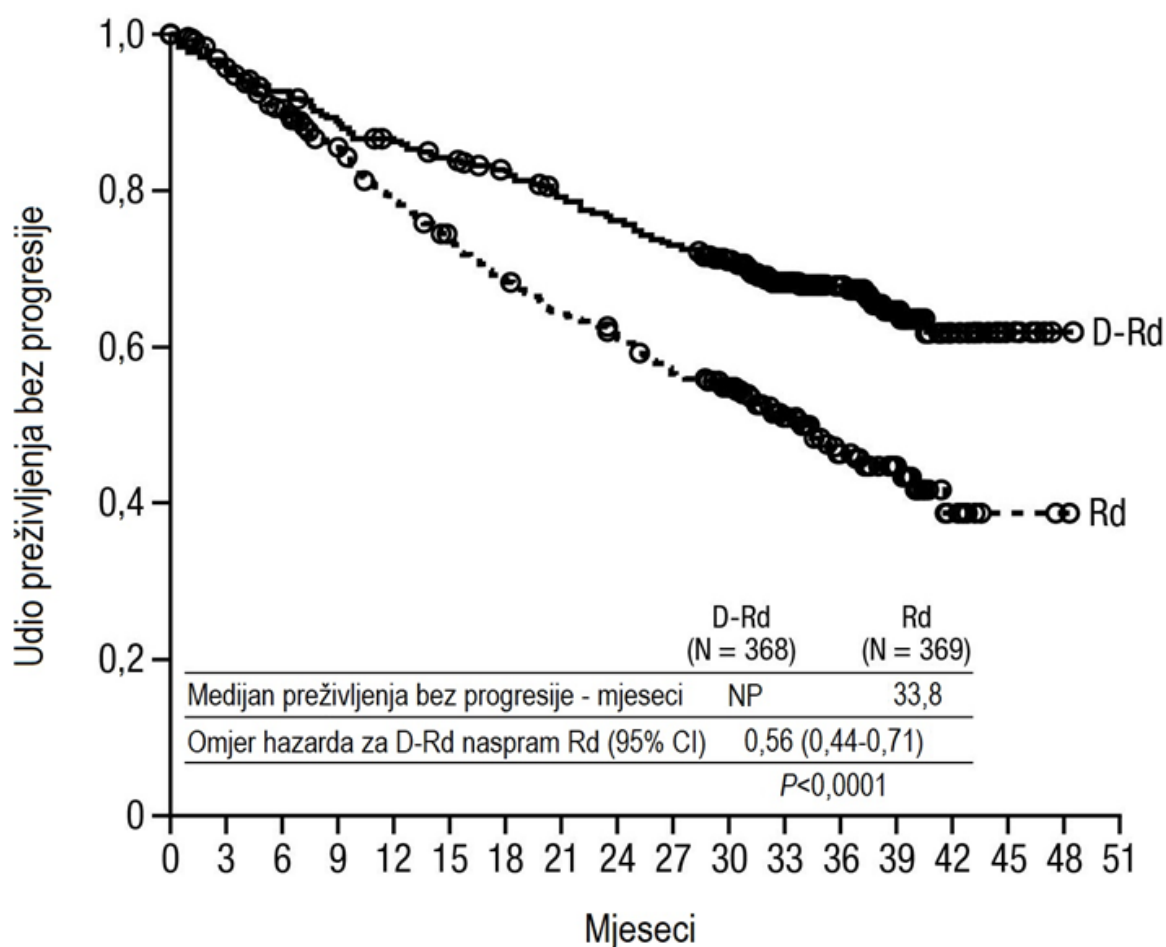
Kombinirano liječenje s lenalidomidom i deksametazonom u bolesnika kod kojih nije prikladna autologna transplantacija matičnih stanica:

Ispitivanje MMY3008, otvoreno, randomizirano, aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje faze III, usporedilo je liječenje lijekom DARZALEX 16 mg/kg u kombinaciji s lenalidomidom i niskom dozom deksametazona (DRd) s liječenjem lenalidomidom i niskom dozom deksametazona (Rd) u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom. Lenalidomid (25 mg jedanput na dan peroralno 1.-21. dan ponavljanih 28-dnevnih [4-tjednih] ciklusa) primijenjen je s niskom dozom oralnog ili intravenskog deksametazona od 40 mg tjedno (ili sniženom dozom od 20 mg tjedno za bolesnike u dobi od > 75 godina ili s indeksom tjelesne mase [ITM] < 18,5). U dane infuzije lijeka DARZALEX doza deksametazona primijenila se kao premedikacija prije infuzije. Doze lenalidomida i deksametazona prilagođavale su se u skladu s proizvođačevim informacijama o lijeku. Liječenje se nastavilo u obje skupine do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Ukupno je randomizirano 737 bolesnika: 368 u DRd skupinu i 369 u Rd skupinu. Početne demografske značajke i karakteristike bolesti bile su slične u obje liječene skupine. Medijan dobi bio je 73 godine (raspon: 45-90 godina), 44% bolesnika imalo je ≥ 75 godina. Većina bolesnika bili su bijelci (92%) i muškarci (52%), 34% imalo je ECOG funkcionalni status 0 (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG), 49,5% imalo je ECOG funkcionalni status 1, a 17% ECOG funkcionalni status ≥ 2 . Dvadeset i sedam posto (27%) imalo je stadij I bolesti prema ISS klasifikaciji (engl. *International Staging System*), 43% imalo je ISS stadij II, a 29% ISS stadij III. Djelotvornost je bila procijenjena pomoću preživljenja bez progresije bolesti (engl. *Progression Free Survival*, PFS) temeljenog na IMWG (engl. *International Myeloma Working Group*) kriterijima.

Ispitivanje MMY3008 pokazalo je poboljšanje preživljenja bez progresije bolesti (PFS) u DRd skupini u usporedbi s Rd skupinom; medijan PFS-a nije dosegnut u DRd skupini, dok je u Rd skupini bio 31,9 mjeseci (omjer hazarda [HR]=0,56; 95% CI: 0,43; 0,73; $p<0,0001$), što predstavlja 44%-tno smanjenje rizika progresije bolesti ili smrti u bolesnika liječenih DRd-om. Rezultati ažurirane analize PFS-a približno 9 mjeseci nakon izvornog prekida prikupljanja kliničkih podataka (engl. *cutoff*), nastavili su pokazivati poboljšanje PFS-a za bolesnike u DRd skupini u usporedbi s Rd skupinom. Medijan PFS-a nije bio dosegnut u DRd skupini, dok je u Rd skupini iznosio 33,8 mjeseci (HR=0,56; 95% CI: 0,44; 0,71; $p<0,0001$).

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a u ispitivanju MMY3008



Bolesnici s rizikom

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

Dodatni rezultati djelotvornosti iz ispitivanja MMY3008 prikazani su u Tablici 7 niže.

Tablica 7: Dodatni rezultati djelotvornosti iz ispitivanja MMY3008^a

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Ukupni odgovor (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) ^a	342 (92,9%)	300 (81,3%)
p-vrijednost ^b	<0,0001	
Striktan potpuni odgovor (sCR)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Potpuni odgovor (CR)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Vrlo dobar djelomičan odgovor (VGPR)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Djelomičan odgovor (PR)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
CR ili bolje (sCR + CR)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
p-vrijednost ^b	<0,0001	
VGPR ili bolje (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
p-vrijednost ^b	<0,0001	
MRD negativna stopa ^{a, c} , n (%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
95% CI (%)	(19,9%; 28,9%)	(4,9%; 10,5%)
Omjer izgleda s 95%-tnim CI ^d	4,04 (2,55; 6,39)	
p-vrijednost ^e	<0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomid-deksametazon; Rd=lenalidomid-deksametazon; MRD=minimalna rezidualna bolest; CI=interval pouzdanosti

- ^a Temeljeno na populaciji predviđenoj za liječenje
- ^b p-vrijednost iz Cochran Mantel-Haenszelovog hi-kvadrat testa.
- ^c Temeljeno na pragu od 10^{-5}
- ^d Korištena je Mantel-Haenszelova procjena omjera izgleda za nestratificirane tablice. Omjer izgleda > 1 ukazuje na prednost za DRd.
- ^e p-vrijednost iz Fisherovog egzaktnog testa.

Kod bolesnika koji su odgovorili na liječenje, medijan vremena do odgovora iznosio je 1,05 mjeseci (raspon: 0,2 do 12,1 mjesec) u DRd skupini i 1,05 mjeseci (raspon: 0,3 do 15,3 mjeseca) u Rd skupini. Medijan trajanja odgovora nije bio dosegnut u DRd skupini, dok je u Rd skupini iznosio 34,7 mjeseci (95% CI: 30,8; nije se moglo procijeniti).

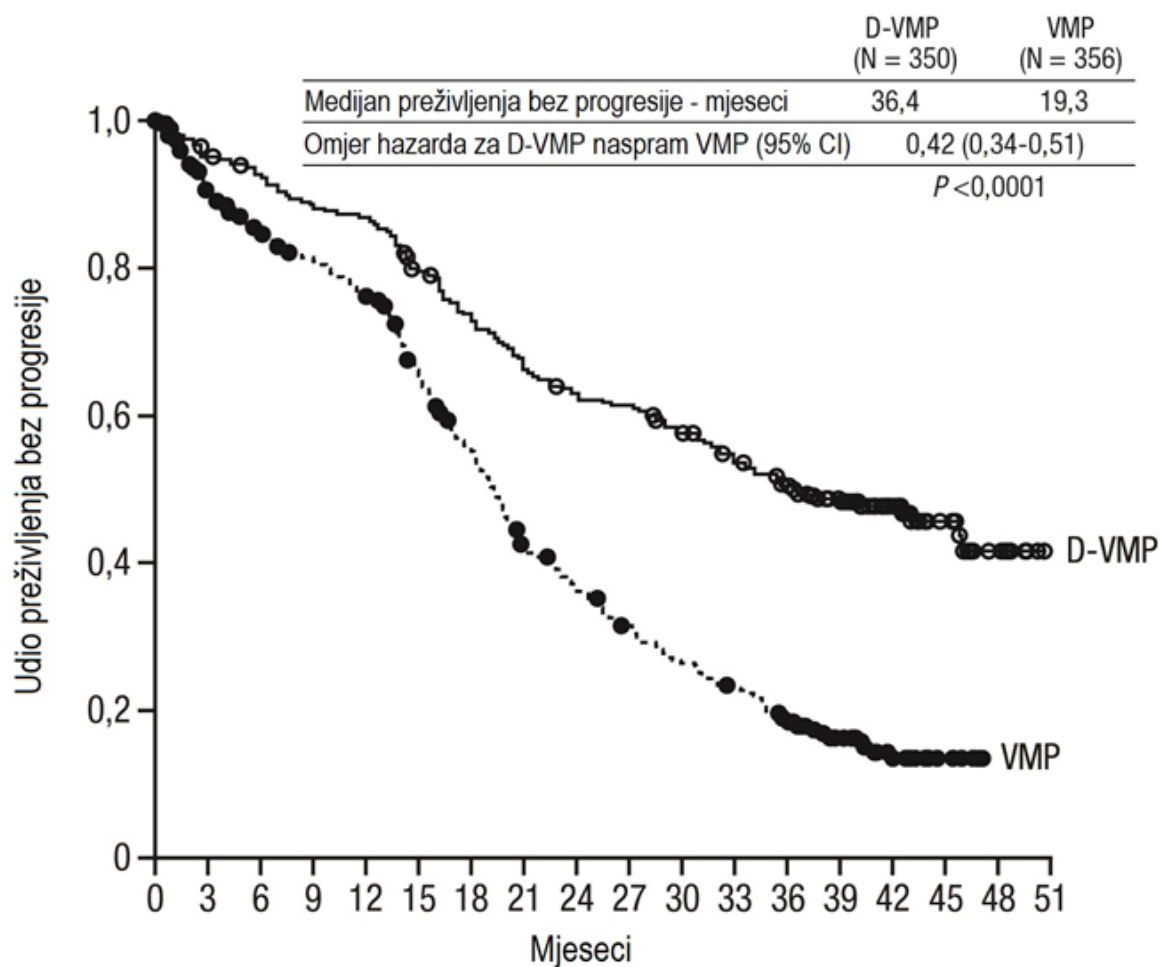
Kombinirano liječenje s bortezomibom, melfalanom i prednizonom (VMP) u bolesnika kod kojih nije prikladna autologna transplantacija matičnih stanica:

Ispitivanje MMY3007, otvoreno, randomizirano, aktivno kontrolirano ispitivanje faze III, usporedilo je liječenje lijekom DARZALEX 16 mg/kg u kombinaciji s bortezomibom, melfalanom i prednizonom (D-VMP), s VMP liječenjem u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom. Bortezomib je bio primijenjen supkutanom injekcijom u dozi od $1,3 \text{ mg/m}^2$ tjelesne površine dva puta tjedno u 1., 2., 4. i 5. tjednu tijekom prvog 6-tjednog ciklusa (1. ciklus; 8 doza), nakon čega je uslijedila primjena jedanput tjedno 1., 2., 4. i 5. tjedan još osam 6-tjednih ciklusa (2.-9. ciklus; 4 doze po ciklusu). Melfalan u dozi od 9 mg/m^2 i prednizon u dozi od 60 mg/m^2 primijenjeni su peroralno od 1. do 4. dana u devet 6-tjednih ciklusa (1.-9. ciklus). Liječenje lijekom DARZALEX nastavilo se do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Ukupno 706 bolesnika bilo je randomizirano: 350 u D-VMP skupinu i 356 u VMP skupinu. Demografske karakteristike i karakteristike bolesti na početku bile su slične između dvije liječene skupine. Medijan dobi bio je 71 (raspon: 40-93) godina, s 30% bolesnika u dobi od ≥ 75 godina. Većina su bili bijelci (85%), žene (54%), 25% je imalo ECOG funkcionalni status 0, 50% je imalo ECOG funkcionalni status 1 i 25% je imalo ECOG funkcionalni status 2. Bolesnici su imali IgG/IgA/mijelom lakih lanaca u 64%/22%/10% slučajeva, 19% je imalo stadij I bolesti prema ISS klasifikaciji, 42% je imalo ISS stadij II, 38% je imalo ISS stadij III i 84% je imalo citogenetiku standardnog rizika. Djelotvornost je bila procijenjena pomoću PFS-a temeljenog na IMWG kriterijima i ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS).

Nakon medijana praćenja od 16,5 mjeseci, primarna analiza PFS-a u ispitivanju MMY3007 pokazala je poboljšanje u D-VMP skupini u usporedbi s VMP skupinom; medijan PFS-a nije bio postignut u D-VMP skupini, dok je u VMP skupini bio 18,1 mjesec (HR=0,5; 95% CI: 0,38; 0,65; $p<0,0001$). Rezultati ažurirane analize PFS-a nakon medijana praćenja od 40 mjeseci nastavili su pokazivati poboljšanje PFS-a među bolesnicima u D-VMP skupini u odnosu na one u VMP skupini. Medijan PFS-a iznosio je 36,4 mjeseca u D-VMP skupini te 19,3 mjeseca u VMP skupini (HR=0,42; 95% CI: 0,34; 0,51; $p<0,0001$), što predstavlja 58%-tno smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti u bolesnika liječenih D-VMP-om.

Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a u ispitivanju MMY3007

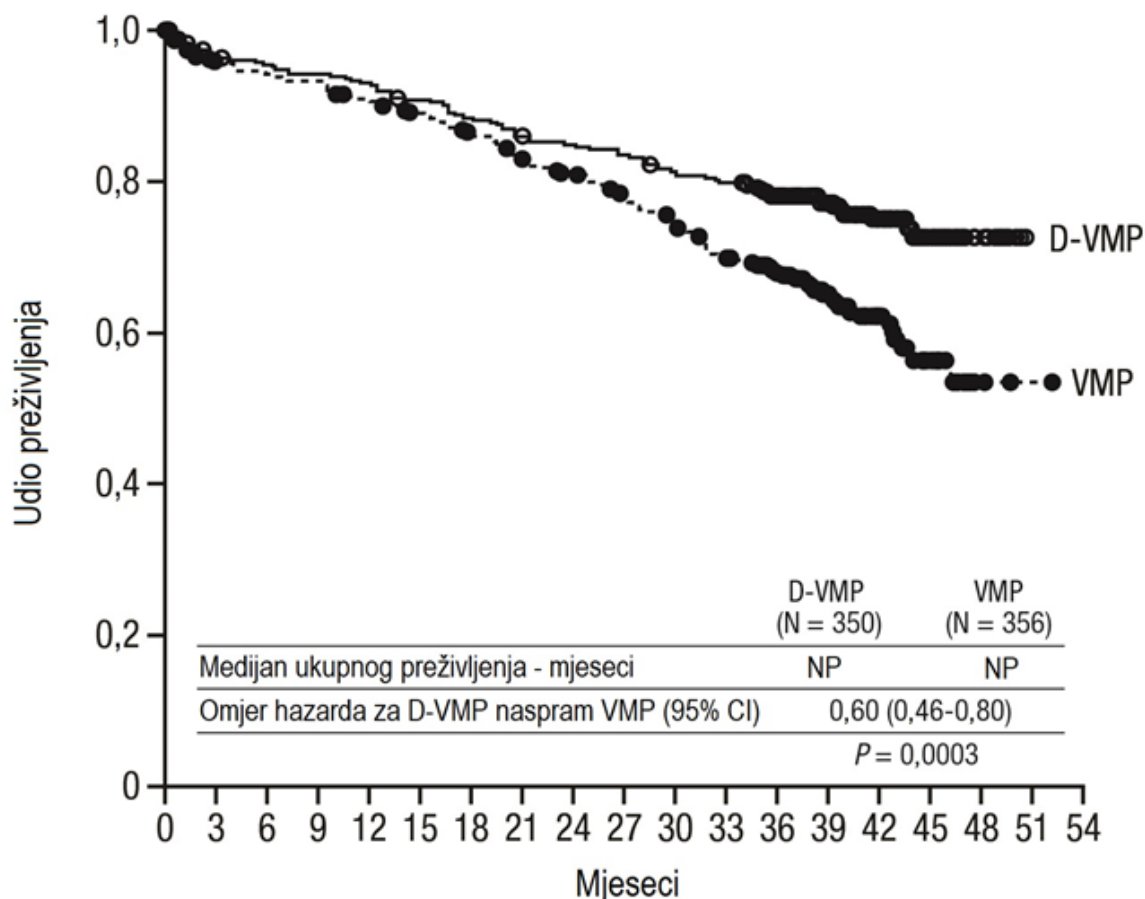


Bolesnici s rizikom

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

Nakon medijana praćenja od 40 mjeseci utvrđena je prednost D-VMP skupine u odnosu na VMP skupinu s obzirom na ukupno preživljenje (OS) (HR=0,60; 95% CI: 0,46; 0,80; p=0,0003), što predstavlja 40%-tno smanjenje rizika od smrti u bolesnika liječenih D-VMP-om. Medijan OS-a nije dosegnut ni u jednoj od dvije liječene skupine.

Slika 3: Kaplan-Meierova krivulja OS-a u ispitivanju MMY3007



Bolesnici s rizikom

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

Dodatni rezultati djelotvornosti iz ispitivanja MMY3007 prikazani su u tablici 8 niže.

Tablica 8: Dodatni rezultati djelotvornosti iz ispitivanja MMY3007^a

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Ukupni odgovor (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p-vrijednost ^b	<0,0001	
Striktan potpuni odgovor (sCR) [n(%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Potpuni odgovor (CR) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Vrlo dobar djelomičan odgovor (VGPR) [n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Djelomičan odgovor (PR) [n(%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
MRD negativna stopa (95% CI) ^c (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Omjer izgleda s 95%-tnim CI ^d	4,36 (2,64; 7,21)	
p-vrijednost ^e	<0,0001	

D-VMP=daratumumab-bortezomib-melfalan-prednizon; VMP=bortezomib-melfalan-prednizon; MRD=minimalna rezidualna bolest; CI=interval pouzdanosti

^a Temeljeno na populaciji predviđenoj za liječenje

^b p-vrijednost iz Cochran Mantel-Haenszelovog hi-kvadrat testa.

^c Temeljeno na pragu od 10⁻⁵

^d Korištena je Mantel-Haenszelova procjena običnog omjera izgleda (engl. *common odds ratio*) za stratificirane tablice. Omjer izgleda > 1 ukazuje na prednost za D-VMP.

^e p-vrijednost iz Fisherovog egzaktnog testa.

Kod bolesnika koji su odgovorili na liječenje, medijan vremena do odgovora bio je 0,79 mjeseci (raspon: 0,4 do 15,5 mjeseci) u D-VMP skupini i 0,82 mjeseca (raspon: 0,7 do 12,6 mjeseci) u VMP skupini. Medijan trajanja odgovora nije bio postignut u D-VMP skupini i bio je 21,3 mjeseca (raspon: 18,4, nije se moglo procijeniti) u VMP skupini.

Analiza podskupina bila je provedena na bolesnicima u dobi od najmanje 70 godina, na onima u dobi od 65-69 godina s ECOG funkcionalnim statusom 2, i na onima mlađima od 65 godina sa značajnim komorbiditetom ili ECOG funkcionalnim statusom 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Rezultati djelotvornosti u ovoj podskupini bili su u skladu s onima u ukupnoj populaciji. U ovoj podskupini, medijan PFS-a nije postignut u D-VMP skupini, a bio je 17,9 mjeseci u VMP skupini (HR=0,56; 95% CI: 0,42; 0,75); p<0,0001). Stopa ukupnog odgovora bila je 90% u D-VMP skupini i 74% u VMP skupini (VGPR stopa: 29% u D-VMP skupini i 26% u VMP skupini; CR: 22% u D-VMP skupini i 18% u VMP skupini; sCR stopa: 20% u D-VMP skupini i 7% u VMP skupini). Rezultati iz sigurnosti primjene u ovoj podskupini bili su u skladu s onima u ukupnoj populaciji. Nadalje, sigurnosna analiza podskupine bolesnika s ECOG funkcionalnim statusom 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), također je bila u skladu s onom u ukupnoj populaciji.

Kombinirano liječenje bortezomibom, talidomidom i deksametazonom (VTd) u bolesnika kod kojih je prikladna transplantacija autolognih matičnih stanica (ASCT):

Ispitivanje MMY3006 bilo je dvodijelno, otvoreno, randomizirano, aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje faze III. U prvom dijelu ispitivanja uspoređivalo se uvodno i konsolidacijsko liječenje lijekom DARZALEX 16 mg/kg u kombinaciji s bortezomibom, talidomidom i deksametazonom (D-VTd) s liječenjem bortezomibom, talidomidom i deksametazonom (VTd) u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom pogodnih za ASCT. Faza konsolidacijskog liječenja započela je najmanje 30 dana nakon ASCT-a, kada se bolesnik dovoljno oporavio, a usađivanje je bilo dovršeno. U drugom dijelu ispitivanja, ispitanici s najmanje djelomičnim odgovorom (engl. *partial response*, PR) do 100. dana nakon transplantacije bili su ponovo randomizirani u omjeru 1:1 na skupinu koja je primala terapiju održavanja daratumumabom ili skupinu koja nije primala lijek. U nastavku su opisani samo rezultati iz prvog dijela ispitivanja.

Bortezomib se primjenjivao supkutanom injekcijom ili intravenskom injekcijom u dozi od 1,3 mg/m² tjelesne površine dvaput tjedno tijekom 2 tjedna (1., 4., 8. i 11. dana) u sklopu ponovljenih 28-dnevnih (4-tjednih) ciklusa uvodnog liječenja (1. - 4. ciklus) te dvaju ciklusa konsolidacijskog liječenja (5. i 6. ciklus) nakon ASCT-a koji je proveden poslije 4. ciklusa liječenja. Talidomid se primjenjivao peroralno u dozi od 100 mg na dan tijekom šest ciklusa primjene bortezomiba. Deksametazon (peroralna ili intravenska formulacija) se u 1. i 2. ciklusu liječenja primjenjivao u dozi od 40 mg 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. i 23. dana, dok se u 3. i 4. ciklusu primjenjivao u dozi od 40 mg 1. i 2. dana, a zatim u dozi od 20 mg pri sljedećim primjenama (8., 9., 15. i 16. dana). U 5. i 6. ciklusu liječenja deksametazon se primjenjivao u dozi od 20 mg 1., 2., 8., 9., 15. i 16. dana. Na dane primjene infuzije lijeka DARZALEX doza deksametazona primjenjivala se intravenski prije infuzije. Doze bortezomiba, talidomida i deksametazona prilagođavale su se u skladu s proizvođačevim informacijama o lijeku.

Ukupno je randomizirano 1085 bolesnika: 543 u skupinu koja je primala D-VTd te 542 u skupinu koja je primala VTd. Početne demografske značajke i karakteristike bolesti bile su slične u obje liječene skupine. Medijan dobi iznosio je 58 godina (raspon: 22 - 65). Svi bolesnici imali su ≤65 godina: njih 43% bilo je u dobnoj skupini od ≥60 do 65 godina, njih 41% u dobnoj skupini od ≥50 do 60 godina, a njih 16% bilo je mlađe od 50 godina. Većina bolesnika bili su muškarci (59%), 48% bolesnika imalo je ECOG funkcionalni status 0, njih 42% ECOG funkcionalni status 1, a njih 10% ECOG funkcionalni status 2. Četrdeset posto (40%) bolesnika imalo je stadij I prema ISS klasifikaciji, njih 45% imalo je stadij II, a njih 15% stadij III.

Djelotvornost se ocjenjivala na temelju stope striktnog potpunog odgovora (engl. *stringent complete response*, sCR) 100. dana nakon transplantacije i poboljšanja preživljenja bez progresije bolesti (PFS).

Tablica 9: Rezultati za djelotvornost iz ispitivanja MMY3006^a

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	P vrijednost ^b
Ocjena odgovora 100. dana nakon transplantacije			
Striktan potpuni odgovor (sCR)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010
CR ili bolji odgovor (sCR+CR)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	<0,0001
Vrlo dobar djelomični ili bolji odgovor (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
Negativan nalaz na MRD ^{c, d} n(%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	<0,0001
95% CI (%)	(59,5%; 67,8%)	(39,3%; 47,8%)	
Omjer izgleda uz 95% CI ^e	2,27 (1,78; 2,90)		
Negativan nalaz na MRD u kombinaciji s CR ili boljim odgovorom ^c n(%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	<0,0001
95% CI (%)	(29,7%; 37,9%)	(16,6%; 23,5%)	
Omjer izgleda uz 95% CI ^e	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd=daratumumab-bortezomib-talidomid-deksametazon; VTd=bortezomib-talidomid-deksametazon; MRD=minimalna rezidualna bolest; CI=interval pouzdanosti

^a Temeljeno na populaciji predviđenoj za liječenje

^b p-vrijednost iz Cochran Mantel-Haenszelovog hi-kvadrat testa.

^c Temeljeno na pragu od 10⁻⁵

^d Bez obzira na IMWG odgovor

^e Korištena je Mantel-Haenszelova procjena običnog omjera izgleda za stratificirane tablice.

Rezultati PFS analize dobiveni cenzuriranjem bolesnika koji su bili randomizirani na terapiju održavanja daratumumabom u drugoj randomizaciji, u trenutku druge randomizacije bili su HR=0,50; 95% CI: 0,34; 0,75; p=0,0005.

Relapsni/refraktorni multipli mijelom

Monoterapija:

Klinička djelotvornost i sigurnost lijeka DARZALEX u monoterapiji u liječenju odraslih bolesnika s relapsnim i refrakternim multiplim mijelomom čija je prethodna terapija uključivala inhibitor proteasoma i imunomodulator i kod kojih je dokazana progresija bolesti pri zadnjoj terapiji, dokazane su u dva otvorena ispitivanja.

U ispitivanju MMY2002, 106 bolesnika s relapsnim i refrakternim multiplim mijelomom primalo je DARZALEX u dozi od 16 mg/kg do progresije bolesti. Medijan dobi bolesnika iznosio je 63,5 godina (raspon: 31 – 84 godine), 11% bolesnika imalo je ≥75 godina, 49% bolesnika bili su muškarci, a 79% bijelci. Medijan prethodnih terapijskih linija koje su bolesnici primili bio je 5. Osamdeset posto (80%) bolesnika prethodno je podvrgnuto presađivanju autolognih matičnih stanica (ASCT). Prethodne terapije uključivale su bortezomib (99%), lenalidomid (99%), pomalidomid (63%) i karfilzomib (50%). Na početku ispitivanja, 97% bolesnika bilo je refrakterni na posljednju liniju liječenja, njih 95% bilo je refrakterni i na inhibitor proteasoma i na imunomodulator, 77% ih je bilo refrakterni na alkilirajuće lijekove, 63% na pomalidomid, a 48% na karfilzomib.

Rezultati za djelotvornost iz unaprijed planirane interim analize na temelju ocjene neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva prikazani su u Tablici 10 u nastavku.

Tablica 10: Rezultati za djelotvornost iz ispitivanja MMY2002 prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva

Mjera ishoda za djelotvornost	DARZALEX 16 mg/kg N=106
Stopa ukupnog odgovora ¹ (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	31 (29,2)
95% CI (%)	(20,8; 38,9)
Striktan potpuni odgovor (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Potpuni odgovor (CR) [n]	0

Vrlo dobar djelomičan odgovor (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Djelomičan odgovor (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Stopa kliničke koristi (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Medijan trajanja odgovora [mjeseci (95% CI)]	7,4 (5,5; NP)
Medijan vremena do odgovora [mjeseci (raspon)]	1 (0,9; 5,6)

¹ Primarna mjera ishoda za djelotvornost (kriteriji Međunarodne radne skupine za mijelom)

CI (engl. *confidence interval*)=interval pouzdanosti; NP=ne može se procijeniti; MR (engl. *minimal response*)=minimalan odgovor

Stopa ukupnog odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) u ispitivanju MMY2002 bila je slična neovisno o vrsti prethodne terapije za mijelom.

U trenutku ažuriranja podataka o preživljenju nakon medijana praćenja od 14,7 mjeseci, medijan ukupnog preživljenja (OS) iznosio je 17,5 mjeseci (95% CI: 13,7; ne može se procijeniti).

U ispitivanju GEN501, 42 bolesnika s relapsnim i refrakternim multiplim mijelomom primala su DARZALEX u dozi od 16 mg/kg do progresije bolesti. Medijan dobi bolesnika iznosio je 64 godine (raspon: 44 – 76 godina), 64% bolesnika bili su muškarci, a 76% bijelci. Medijan prethodnih terapijskih linija koje su bolesnici primili bio je 4. Sedamdeset i četiri posto (74%) bolesnika prethodno je podvrgnuto ASCT-u. Prethodne terapije uključivale su bortezomib (100%), lenalidomid (95%), pomalidomid (36%) i karfilzomib (19%). Na početku ispitivanja, 76% bolesnika bilo je refrakterni na posljednju liniju liječenja, njih 64% bilo je refrakterni i na inhibitor proteasoma i na imunomodulator, 60% ih je bilo refrakterni na alkilirajuće lijekove, 36% na pomalidomid, a 17% na karfilzomib.

Unaprijed planirana interim analiza pokazala je da je liječenje daratumumabom u dozi od 16 mg/kg dovelo do ORR-a od 36%, uz CR od 5% i VGPR od 5%. Medijan vremena do odgovora iznosio je 1 mjesec (raspon: 0,5 – 3,2 mjeseca). Medijan trajanja odgovora nije dosegnut (95% CI: 5,6 mjeseci; ne može se procijeniti).

U trenutku ažuriranja podataka o preživljenju nakon medijana praćenja od 15,2 mjeseca, medijan OS-a nije bio dosegnut (95% CI: 19,9 mjeseci; ne može se procijeniti), a 74% bolesnika još je bilo živo.

Kombinirano liječenje s lenalidomidom:

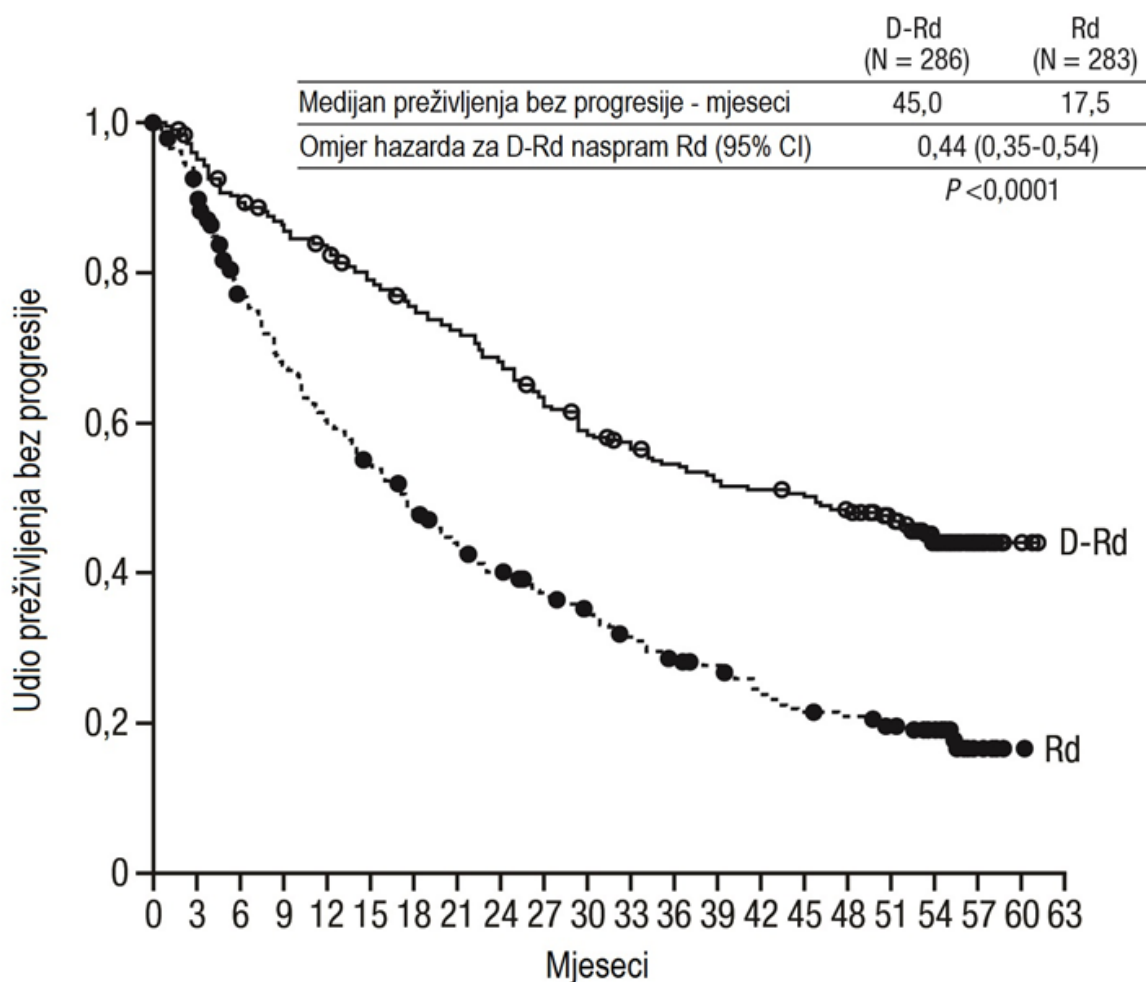
Ispitivanje MMY3003, otvoreno, randomizirano, aktivnim lijekom- kontrolirano ispitivanje faze III, usporedilo je liječenje s lijekom DARZALEX 16 mg/kg u kombinaciji s lenalidomidom i niskom dozom deksametazona (DRd) s liječenjem lenalidomidom i niskom dozom deksametazona (Rd) u bolesnika s relapsnim ili refrakternim multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju. Lenalidomid (25 mg jedanput na dan uzimano peroralno 1.-21. dan ponavljanih 28-dnevnih [4-tjednih] ciklusa) primijenjen je s niskom dozom deksametazona od 40 mg/tjedan (ili sniženom dozom od 20 mg/tjedno za bolesnike >75 godina ili s ITM-om < 18,5). U dane infuzije lijeka DARZALEX, primijenjena je doza od 20 mg deksametazona prije infuzije, a ostatak je primijenjen dan nakon infuzije. Liječenje se nastavilo u obje skupine do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Ukupno je randomizirano 569 bolesnika; 286 u DRd skupinu i 283 u Rd skupinu. Početne demografske vrijednosti i karakteristike bolesti bile su slične između skupine liječene lijekom DARZALEX i kontrolne skupine. Medijan dobi bolesnika bio je 65 godina (raspon 34 do 89 godina) i 11% je imalo ≥75 godina. Većina bolesnika (86%) prethodno je primilo inhibitor proteasoma (IP), 55% bolesnika prethodno je primilo imunomodulator, uključujući 18% bolesnika koji su prethodno primili lenalidomid; i 44% bolesnika koji su prethodno primili i inhibitor proteasoma i imunomodulator. Na početku, 27% bolesnika bilo je refrakterni na posljednju liniju liječenja. Osamnaest posto (18%) bolesnika bilo je refrakterni samo na inhibitore proteasoma, a 21% bilo je refrakterni na bortezomib. Bolesnici refrakterni na lenalidomid bili su isključeni iz ispitivanja.

Nakon medijana praćenja od 13,5 mjeseci, primarna analiza PFS-a u ispitivanju MMY3003 pokazala je poboljšanje u skupini daratumumab + lenalidomid + deksametazon (DRd) u usporedbi sa skupinom lenalidomid + deksametazon (Rd); medijan PFS-a nije postignut u DRd skupini, a bio je 18,4 mjeseca

u Rd skupini (HR=0,37; 95% CI: 0,27; 0,52; p<0,0001). Rezultati ažurirane analize PFS-a nakon medijana praćenja od 55 mjeseci nastavili su pokazivati poboljšanje PFS-a među bolesnicima u DRd skupini u odnosu na one u Rd skupini. Medijan PFS-a iznosio je 45,0 mjeseci u DRd skupini te 17,5 mjeseci u Rd skupini (HR=0,44; 95% CI: 0,35; 0,54; p<0,0001), što predstavlja 56%-tno smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti u bolesnika liječenih DRd-om (vidjeti Sliku 4).

Slika 4: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a u ispitivanju MMY3003



Bolesnici s rizikom

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

Dodatni rezultati djelotvornosti iz ispitivanja MMY3003 prikazani su u Tablici 11 u nastavku.

Tablica 11: Dodatni rezultati djelotvornosti iz ispitivanja MMY3003

Broj bolesnika s mogućnošću ocjene odgovora	DRd (n=281)	Rd (n=276)
Ukupni odgovor (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-vrijednost ^a	< 0,0001	
Striktan potpuni odgovor (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Potpuni odgovor (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Vrlo dobar djelomični odgovor (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Djelomičan odgovor (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Medijan vremena do odgovora [mjeseci (95% CI)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)

Medijan trajanja odgovora [mjeseci (95% CI)]	NP (NP, NP)	17,4 (17,4; NP)
MRD negativna stopa (95% CI) ^b (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Omjer izgleda s 95% CI ^c	9,31 (4,31; 20,09)	
P-vrijednost ^d	< 0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomid-deksametazon; Rd=lenalidomid-deksametazon; MRD=minimalna residualna bolest; CI=interval pouzdanosti; NP=nije procjenjivo.

^a p-vrijednost uz Cochran Mantel-Haenszel Hi-kvadrat test.

^b Na temelju populacije predviđene za liječenje i praga od 10^{-5}

^c Koristi se Mantel-Haenszelova procjena običnog omjera izgleda (engl. *common odds ratio*, OR). Omjer izgleda > 1 ukazuje na prednost za DRd.

^d p-vrijednost iz Fisherovog egzaktnog testa.

Medijan ukupnog preživljenja nije bio dostignut ni za jednu od liječenih skupina. S ukupnim medijanom praćenja od 13,5 mjeseci, omjer hazarda za ukupno preživljenje bio je 0,64 (95% CI: 0,40; 1,01; p=0,0534).

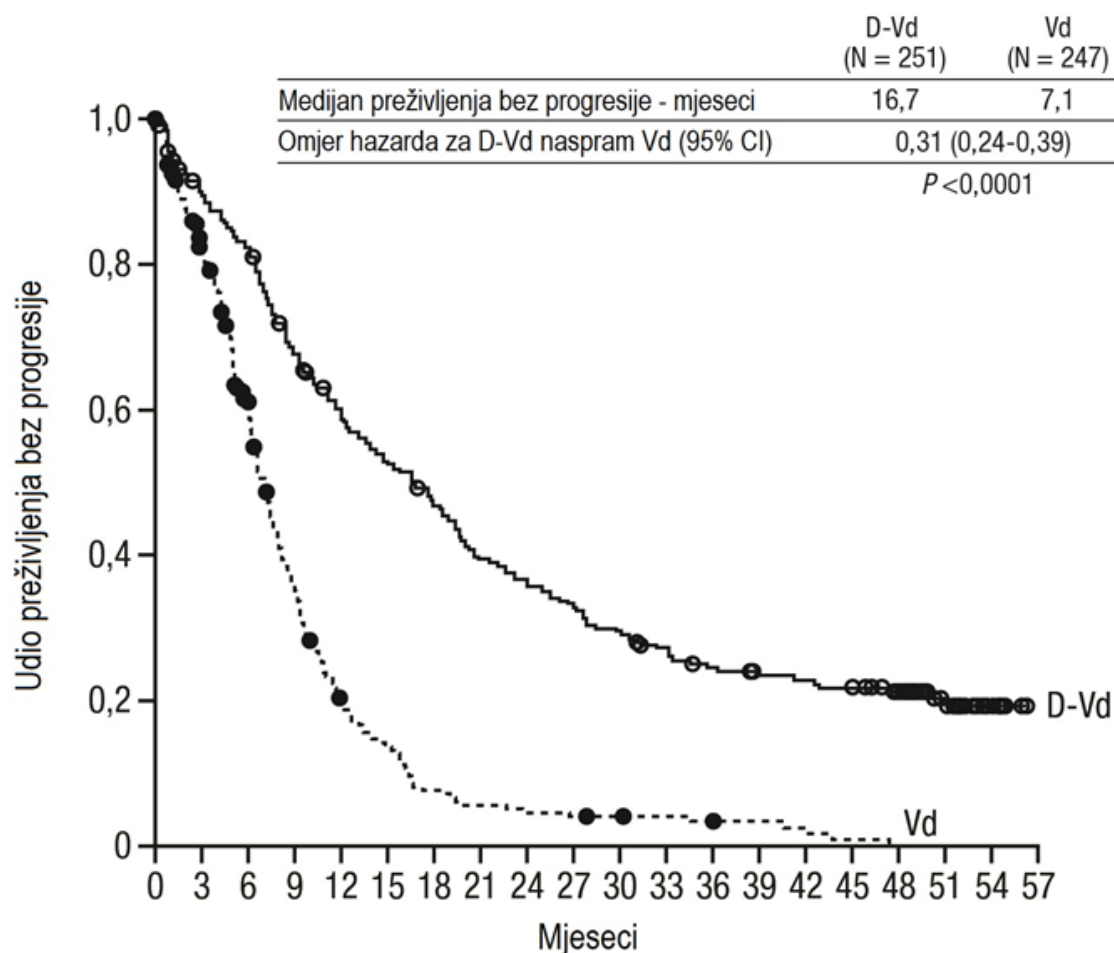
Kombinirano liječenje s bortezomibom:

Ispitivanje MMY3004, otvoreno, randomizirano, aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje faze III, usporedilo je liječenje s lijekom DARZALEX 16 mg/kg u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom (DVd), s liječenjem bortezomibom i deksametazonom (Vd) u bolesnika s relapsnim ili refrakternim multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju. Bortezomib je bio primijenjen supkutanom injekcijom ili intravenskom injekcijom u dozi od 1,3 mg/m² površine tijela dva puta tjedno tijekom dva tjedna (1., 4., 8. i 11. dan) u ponovljenim 21-dnevnim (3-tjednim) ciklusima liječenja, tijekom ukupno 8 ciklusa. Deksametazon je bio primijenjen peroralno u dozi od 20 mg 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. dan svakog od 8 ciklusa bortezomiba (80 mg/tjedan tijekom dva od tri tjedna ciklusa bortezomiba) li sniženom dozom od 20 mg/tjedan za bolesnike >75 godina, ITM <18,5, slabo kontroliranom šećernom bolešću ili prethodnim nepodnošenjem steroidnog terapije. U dane infuzije lijeka DARZALEX, 20 mg doze deksametazona bilo je primijenjeno kao lijek koji se primjenjuje prije infuzije. Liječenje lijekom DARZALEX nastavilo se do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Randomizirano je ukupno 498 bolesnika; 251 u skupinu DVd i 247 u Vd skupinu. Početne demografske značajke i karakteristike bolesti bile su slične između skupine liječene lijekom DARZALEX kontrolne skupine. Medijan dobi bolesnika bio je 64 godine (raspon 30 do 88 godina) i 12% imalo je ≥75 godina. Šezdeset i devet posto (69%) bolesnika prethodno je primilo inhibitor proteasoma (66% je primilo bortezomib) i 76% primilo je imunomodulator (42% je primilo lenalidomid). Na početku je 32% bolesnika bilo je refrakterni na posljednju liniju liječenja. Trideset i tri posto (33%) bolesnika bilo je refrakterni samo na imunomodulator, a 28% bilo je refrakterni na lenalidomid. Bolesnici refrakterni na bortezomib bili su isključeni iz ispitivanja.

Nakon medijana praćenja od 7,4 mjeseca, primarna analiza PFS-a u ispitivanju MMY3004 pokazala je poboljšanje u DVd skupini u usporedbi s Vd skupinom; medijan PFS-a nije postignut u DVd skupini, a bio je 7,2 mjeseca u Vd skupini (HR [95% CI]: 0,39 [0,28; 0,53]; p-vrijednost<0,0001). Rezultati ažurirane analize PFS-a nakon medijana praćenja od 50 mjeseci nastavili su pokazivati poboljšanje PFS-a među bolesnicima u DVd skupini u odnosu na one u Vd skupini. Medijan PFS-a iznosio je 16,7 mjeseci u DVd skupini te 7,1 mjesec u Vd skupini (HR [95% CI]: 0,31 [0,24; 0,39]; p-vrijednost<0,0001), što predstavlja 69%-tno smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti u bolesnika liječenih DVd-om u odnosu na one liječene Vd-om (vidjeti Sliku 5).

Slika 5: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a u ispitivanju MMY3004



Bolesnici s rizikom

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

Dodatni rezultati djelotvornosti iz ispitivanja MMY3004 prikazani su u Tablici 12 u nastavku.

Tablica 12: Dodatni rezultati djelotvornosti iz ispitivanja MMY3004

Broj bolesnika s mogućnošću procjene odgovora	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Ukupni odgovor (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	199 (82,9)	148 (63,2)
p-vrijednost ^a	< 0,0001	
Striktan potpuni odgovor (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Potpuni odgovor (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Vrlo dobar djelomični odgovor (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Djelomičan odgovor (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Medijan vremena do odgovora [mjeseci (raspon)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Medijan trajanja odgovora [mjeseci (95% CI)]	NP (11,5; NP)	7,9 (6,7; 11,3)
MRD negativna stopa (95% CI) ^b (%)	8,8% (5,6%; 13,0%)	1,2% (0,3%; 3,5%)
Omjer izgleda s 95% CI ^c	9,04 (2,53; 32,21)	
P-vrijednost ^d	0,0001	

DVd=daratumumab-bortezomib-deksametazon; Vd=bortezomib-deksametazon; MRD=minimalna rezidualna bolest; CI=interval pouzdanosti; NE=nije procjenjivo.

^a p-vrijednost uz Cochran Mantel-Haenszel Hi-kvadrat test.

^b Temeljeno na populaciji predviđenoj za liječenje i pragu od 10^{-5}

^c Koristi se Mantel-Haenszelova procjena običnog omjera izgleda. Omjer izgleda > 1 ukazuje na prednost za DVd.

^d p-vrijednost iz Fisherovog egzaktnog testa.

Medijan ukupnog preživljenja nije bio dostignut ni za jednu od liječenih skupina. S ukupnim medijanom praćenja od 7,4 mjeseci (95% CI: 0,0; 14,9), omjer hazarda za ukupno preživljenje bio je 0,77 (95% CI: 0,47; 1,26; $p=0,2975$).

Elektrofiziologija srca

Kao velik protein, daratumumab ima nisku vjerojatnost direktne interakcije s ionskim kanalima. Učinak daratumumaba na QTc interval procijenjen je u otvorenom ispitivanju s 83 bolesnika (ispitivanje GEN501) s relapsnim i refrakternim multiplim mijelomom nakon infuzija daratumumaba (4 - 24 mg/kg). Linearna miješana PK-PD analiza nije pokazala veliko povećanje srednjeg QTc intervala (tj. veće od 20 ms) kod C_{max} daratumumaba.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka DARZALEX u svim podskupinama pedijatrijske populacije za multipli mijelom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika daratumumaba nakon intravenske primjene monoterapije daratumumabom ocjenjivala se u bolesnika s relapsnim i refrakternim multiplim mijelomom pri razinama doza od 0,1 mg/kg do 24 mg/kg.

U kohortama koje su primale doze od 1 do 24 mg/kg, vršne serumske koncentracije (C_{max}) nakon prve doze povećavale su se približno proporcionalno dozi, a volumen distribucije bio je u skladu s početnom distribucijom u plazmatski odjeljak. Nakon posljednje infuzije kod primjene jednom na tjedan, C_{max} se povećao više nego proporcionalno dozi, što je u skladu s dispozicijom lijeka ovisnom o vezivanju za ciljno mjesto. Povećanja AUC-a bila su veća nego proporcionalna dozi, dok se klirens (CL) smanjivao s povećanjem doze. Navedena opažanja ukazuju na to da pri većim dozama možda dolazi do zasićenja CD38, nakon čega se minimizira utjecaj klirensa posredovanog vezivanjem za ciljno mjesto, a klirens daratumumaba približava se linearnom klirensu endogenog IgG1. Klirens se smanjio i kod primjene višestrukih doza, što bi moglo biti povezano sa smanjenjem tumorskog opterećenja.

Terminalni poluvijek povećava se s povećanjem doze i primjenom ponovljenih doza. Srednja procijenjena vrijednost (standardno odstupanje [engl. *standard deviation*, SD]) terminalnog poluvijeka daratumumaba nakon prve doze od 16 mg/kg iznosila je 9 (4,3) dana. Procijenjeni terminalni poluvijek daratumumaba nakon posljednje doze od 16 mg/kg se povećao, no nema dovoljno podataka za pouzdanu procjenu. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, srednja vrijednost (SD) poluvijeka koji se povezuje s nespecifičnom linearnom eliminacijom iznosila je približno 18 (9) dana; to je terminalni poluvijek koji se može očekivati nakon potpunog zasićenja klirensa posredovanog vezivanjem za ciljno mjesto i primjene ponovljenih doza daratumumaba.

Na kraju razdoblja primjene doze od 16 mg/kg jedanput na tjedan prema preporučenom rasporedu za monoterapiju, srednja vrijednost (SD) C_{max} u serumu iznosila je 915 (410,3) $\mu\text{g/ml}$, što je približno 2,9 puta više od vrijednosti zabilježene nakon prve infuzije. Srednja vrijednost (SD) serumske koncentracije prije primjene lijeka (najniža koncentracija) na kraju razdoblja primjene jedanput na tjedan iznosila je 573 (331,5) mikrograma/ml.

Četiri populacijske farmakokinetičke analize provedene su kako bi se opisala farmakokinetička svojstva daratumumaba i kako bi se procijenio utjecaj kovarijati na dispoziciju daratumumaba u

bolesnika s multiplim mijelomom; 1. analiza (n=223) u bolesnika koji primaju lijek DARZALEX u monoterapiji dok su 2. analiza (n=694), 3. analiza (n=352) i 4. analiza (n=355) bile provedene u bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili kombinirane terapije s daratumumabom. 2. analiza uključila je 694 bolesnika (n=326 za lenalidomid-deksametazon; n=246 za bortezomib-deksametazon; n=99 za pomalidomid-deksametazon; n=11 za bortezomib-melfalan-prednizon; i n=12 za bortezomib-talidomid-deksametazon), 3. analiza uključila je 352 bolesnika (bortezomib-melfalan-prednizon), a 4. analiza uključila je 355 bolesnika (lenalidomid-deksametazon).

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi daratumumaba u monoterapiji (1. analiza), daratumumab postiže stanje dinamičke ravnoteže približno 5 mjeseci nakon početka razdoblja primjene jedanput svaka 4 tjedna (do 21. infuzije), a srednja vrijednost (SD) omjera C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže i C_{max} nakon prve doze iznosila je 1,6 (0,5). Srednja vrijednost (SD) volumena distribucije u središnjem odjeljku iznosi 56,98 (18,07) ml/kg.

Tri dodatne populacijske farmakokinetičke analize (2. analiza, 3. analiza i 4. analiza) provedene su u bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili kombinirane terapije daratumumaba. Profili koncentracija-vrijeme za daratumumab bili su slični nakon monoterapije, odnosno kombiniranih terapija. Srednja vrijednost procijenjenog terminalnog poluvijeka povezanog s linearnim klirensom u kombiniranoj terapiji bila je približno 15-23 dana.

Na temelju četiri populacijske farmakokinetičke analize (1.-4. analiza), tjelesna težina identificirana je kao statistički značajna kovarijata za klirens daratumumaba. Stoga je doziranje na temelju tjelesne težine prikladna strategija doziranja za bolesnike s multiplim mijelomom.

Simulacija farmakokinetike daratumumaba bila je provedena za sve preporučene rasporede doziranja u 1309 bolesnika s multiplim mijelomom. Rezultati simulacije potvrdili su da podijeljeno doziranje i jednostruko doziranje prve doze imaju sličnu farmakokinetiku, s iznimkom farmakokinetičkog profila u prvom danu liječenja.

Posebne populacije

Dob i spol

Na temelju četiri zasebne populacijske farmakokinetičke analize (1.-4.) u bolesnika liječenih monoterapijom daratumumabom ili različitim kombiniranim liječenjima (1.-4. analiza), dob (raspon: 31 – 93 godine) nije imala klinički značajnog učinka na farmakokinetiku daratumumaba, a izloženost daratumumabu bila je slična u mlađih (dob <65 godina, n = 518) i starijih (dob ≥65 i <75 godina n=761; dob ≥75 godina, n=334)

Spol nije utjecao na izloženost daratumumabu u klinički značajnoj mjeri ni u jednoj farmakokinetičkoj analizi.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena formalna ispitivanja daratumumaba u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Četiri zasebne populacijske farmakokinetičke analize provedene su na temelju otprije postojećih podataka o bubrežnoj funkciji u bolesnika liječenih daratumumabom u monoterapiji, ili u različitim kombiniranim terapijama (1.-4. analiza) te su uključile ukupno 441 bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina [CrCl] ≥90 ml/min), 621 bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (CrCl <90 i ≥60 ml/min), 523 bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (CrCl <60 i ≥30 ml/min) i 27 bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ili u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (CrCl <30 ml/min). Nisu primijećene klinički značajne razlike u izloženosti daratumumabu između bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i onih s normalnom funkcijom bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena formalna ispitivanja daratumumaba u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Nije vjerojatno da će promjene jetrene funkcije imati učinka na eliminaciju daratumumaba jer se IgG1 molekule poput daratumumaba ne metaboliziraju jetrenim putovima.

Četiri zasebne populacijske farmakokinetičke analize bile su provedene u bolesnika koji su primali daratumumab u monoterapiji ili u različitim kombiniranim terapijama (1.-4. analiza) i uključile su ukupno 1404 bolesnika s normalnom funkcijom jetre (ukupni bilirubin [UB] i aspartat aminotransferaza [AST] \leq gornje granice normale [GGN]), 189 s blagim oštećenjem funkcije jetre (UB 1,0 x do 1,5 x GGN ili AST >GGN) i 8 bolesnika s umjerenim (UB > 1,5 x do 3,0 x GGN; n=7) ili teškim (UB > 3,0 x GGN; n=1) oštećenjem funkcije jetre. Nisu primijećene klinički značajne razlike u izloženosti daratumumabu između bolesnika s oštećenjem funkcije jetre i onih s normalnom jetrenom funkcijom.

Rasa

Na temelju četiri zasebne populacijske farmakokinetičke analize u bolesnika koji primaju bilo daratumumab u monoterapiji ili u različitim kombiniranim terapijama (1.-4. analiza), izloženost daratumumabu je bila slična u bijelaca (n=1371) i ispitanika drugih rasa (n=242).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološki podaci dobiveni su iz ispitivanja daratumumaba na čimpanzama te ispitivanja zamjenskog anti-CD38 protutijela na makaki majmunima. Nisu provedena ispitivanja kronične toksičnosti.

Kancerogenost i mutagenost

Nisu provedena ispitivanja na životinjama u svrhu utvrđivanja kancerogenog potencijala daratumumaba.

Reproduktivna toksičnost

Nisu provedena ispitivanja na životinjama kojima bi se ocijenili mogući učinci daratumumaba na reprodukciju ili razvoj.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja na životinjama kojima bi se utvrdili mogući učinci na plodnost mužjaka ili ženki.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

ledena acetatna kiselina
manitol (E421)
polisorbat 20
natrijev acetat trihidrat
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice

24 mjeseca

Nakon razrjeđivanja

S mikrobiološkog stanovišta, ako metoda otvaranja/razrjeđivanja ne isključuje rizik od mikrobnog onečišćenja, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika. Pripremljeni lijek ne smije se čuvati dulje od 24 sata u hladnjaku

(2°C – 8°C) zaštićeno od svjetlosti, a zatim 15 sati (uključujući vrijeme primjene infuzije) na sobnoj temperaturi (15°C-25°C) i sobnoj svjetlosti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

5 ml koncentrata u staklenoj bočici (staklo tipa 1) zatvorenoj elastomernim čepom i aluminijskim zaštitnim zatvaračem s *flip-off* kapicom, koja sadrži 100 mg daratumumaba. Veličina pakiranja: 1 bočica.

20 ml koncentrata u staklenoj bočici (staklo tipa 1) zatvorenoj elastomernim čepom i aluminijskim zaštitnim zatvaračem s *flip-off* kapicom, koja sadrži 400 mg daratumumaba. Veličina pakiranja: 1 bočica.

DARZALEX također dolazi u pakiranju za početak liječenja koje sadrži 11 bočica: (6 x bočice od 5 ml + 5 x bočice od 20 ml).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ovaj lijek namijenjen je samo za jednokratnu uporabu.

Korištenjem aseptične tehnike, pripremite otopinu za infuziju na sljedeći način:

- Izračunajte dozu (mg), ukupan volumen (ml) otopine lijeka DARZALEX koji je potreban i potreban broj bočica lijeka DARZALEX na temelju bolesnikove tjelesne težine.
- Provjerite je li otopina lijeka DARZALEX bezbojna do žuta. Nemojte je upotrijebiti ako sadrži neprozirne čestice, ako je promijenila boju ili ako primijetite bilo kakve druge strane čestice.
- Koristeći aseptičnu tehniku, iz infuzijske vrećice/spremnika izvucite volumen 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida za injekciju jednak potrebnom volumenu otopine lijeka DARZALEX koji će se dodati.
- Izvucite potreban volumen otopine lijeka DARZALEX iz bočica i razrijedite ga dodavanjem u istu infuzijsku vrećicu/spremnik koji sadrži 0,9%-tnu otopinu natrijeva klorida za injekciju (vidjeti dio 4.2). Infuzijske vrećice/spremnici moraju biti načinjeni od polivinilklorida (PVC), polipropilena (PP), polietilena (PE) ili poliolefinske mješavine (PP+PE). Razrjeđivanje provedite u odgovarajućim aseptičnim uvjetima. Bacite sav neupotrijebljen lijek koji je preostao u bočici.
- Nježno okrenite vrećicu/spremnik da biste promiješali otopinu. Nemojte je tresti.
- Prije uporabe, vizualno pregledajte lijekove za parenteralnu primjenu kako biste provjerili sadrže li čestice i jesu li promijenili boju. Budući da je daratumumab protein, u razrijeđenoj otopini mogu nastati vrlo male, prozirne do bijele proteinske čestice. Nemojte upotrijebiti otopinu ako sadrži vidljive neprozirne čestice, ako je promijenila boju ili ako primijetite bilo kakve druge strane čestice.
- Budući da DARZALEX ne sadrži konzervans, razrijeđenu otopinu treba primijeniti unutar 15 sati (što uključuje i vrijeme primjene infuzije) ako se čuva na sobnoj temperaturi (15°C-25°C) i sobnoj svjetlosti.
- Ako se ne primijeni odmah, razrijeđena otopina može se prije primjene čuvati do 24 sata u hladnjaku (2°C-8°C), zaštićena od svjetlosti. Ne zamrzavati.
- Primijenite razrijeđenu otopinu intravenskom infuzijom uz pomoć infuzijskog seta opremljenog regulatorom protoka i ugrađenim (*in-line*) sterilnim, apirogenim polietersulfonskim (PES) filtrom male sposobnosti vezanja proteina (veličina pora: 0,22 ili 0,2 mikrometra). Moraju se koristiti poliuretanski (PU), polibutadienski (PBD), PVC, PP ili PE setovi za primjenu.
- DARZALEX se ne smije infundirati istodobno s drugim lijekovima u istoj intravenskoj liniji.

- Preostala neupotrijebljena otopina za infuziju ne smije se čuvati za kasniju ponovnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. svibnja 2016.
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. travnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

DARZALEX 1800 mg otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica s 15 ml otopine za injekciju sadrži 1800 mg daratumumaba (120 mg daratumumaba po ml).

Daratumumab je humano monoklonsko IgG1 κ protutijelo protiv CD38 antigena proizvedeno u staničnoj liniji sisavaca (jajnik kineskog hrčka [engl. *Chinese hamster ovary*, CHO]) tehnologijom rekombinantne DNK.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna bočica s 15 ml otopine za injekciju sadrži 735,1 mg sorbitola (E420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Otopina je bistra do opalescentna, bezbojna do žuta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Multipli mijelom

DARZALEX je indiciran:

- u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom ili bortezomibom, melfalanom i prednizonom za liječenje odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji nisu prikladni za autolognu transplantaciju matičnih stanica.
- u kombinaciji s bortezomibom, talidomidom i deksametazonom za liječenje odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji su prikladni za autolognu transplantaciju matičnih stanica.
- u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom, ili bortezomibom i deksametazonom, za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju.
- u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu liniju liječenja koja je uključivala inhibitor proteasoma i lenalidomid i koji su bili refraktorni na lenalidomid ili koji su primili barem dvije prethodne linije liječenja koje su uključivale lenalidomid i inhibitor proteasoma i uz koje je došlo do progresije bolesti tijekom ili nakon zadnje terapije (vidjeti dio 5.1).
- kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom čija je prethodna terapija uključivala inhibitor proteasoma i imunomodulator i kojima je bolest progredirala tijekom posljednje terapije.

AL amiloidoza

DARZALEX je indiciran u kombinaciji s ciklofosfamidom, bortezomibom i deksametazonom za liječenje odraslih bolesnika s novodijagnosticiranom sistemskom amiloidozom lakih lanaca (AL amiloidozom).

4.2 Doziranje i način primjene

Supkutana formulacija lijeka DARZALEX nije namijenjena za intravensku primjenu i smije se primijeniti samo supkutanom injekcijom, u specificiranim dozama.

DARZALEX mora primijeniti zdravstveni radnik, a prvu dozu treba primijeniti u okruženju u kojem je dostupna oprema za reanimaciju.

Važno je provjeriti naljepnicu na bočici kako bi se osiguralo da se bolesniku primjenjuje odgovarajuća formulacija (intravenska ili supkutana) i doza, kako je propisao liječnik.

U bolesnika koji trenutno primaju intravensku formulaciju daratumumaba može se kao alternativa toj formulaciji koristiti DARZALEX otopina za supkutanu injekciju, počevši od sljedeće planirane doze.

Prije i nakon injekcije potrebno je primijeniti lijekove za smanjivanje rizika od reakcija na infuziju daratumumaba. Vidjeti odlomak „Preporučeni lijekovi za istodobnu primjenu” u nastavku te dio 4.4.

Doziranje

Multipli mijelom

Raspored primjene u kombinaciji s lenalidomidom ili pomalidomidom (režim 4-tjednog ciklusa) i u monoterapiji:

Preporučena doza DARZALEX otopine za supkutanu injekciju iznosi 1800 mg, a primjenjuje se tijekom približno 3 - 5 minuta prema sljedećem rasporedu primjene navedenom u Tablici 1.

Tablica 1: Raspored primjene lijeka DARZALEX u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom (Rd), pomalidomidom i deksametazonom (Pd) (režim doziranja 4-tjednog ciklusa) i u monoterapiji

Tjedan	Raspored
1. – 8. tjedan	Svaki tjedan (ukupno 8 doza)
9. – 24. tjedan ^a	Svaka dva tjedna (ukupno 8 doza)
25. tjedan i nadalje do progresije bolesti ^b	Svaka četiri tjedna

^a Prva doza iz rasporeda primjene svaka 2 tjedna daje se u 9. tjednu

^b Prva doza iz rasporeda primjene svaka 4 tjedna daje se u 25. tjednu

Deksametazon treba primjenjivati u dozi od 40 mg tjedno (ili u sniženoj dozi od 20 mg tjedno za bolesnike u dobi od > 75 godina).

Za dozu i raspored primjene lijekova primijenjenih s DARZALEX otopinom za supkutanu injekciju vidjeti dio 5.1 i odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka.

Raspored doziranja u kombinaciji s bortezomibom, melfalanom i prednizonom (režimi 6-tjednog ciklusa):

Preporučena doza DARZALEX otopine za supkutanu injekciju iznosi 1800 mg, a primjenjuje se tijekom približno 3 - 5 minuta prema sljedećem rasporedu primjene navedenom u Tablici 2.

Tablica 2: Raspored primjene lijeka DARZALEX u kombinaciji s bortezomibom, melfalanom i prednizonom ([VMP]; režim doziranja 6-tjednog ciklusa)

Tjedan	Raspored
1. – 6. tjedan	Svaki tjedan (ukupno 6 doza)
7. – 54. tjedan ^a	Svaka tri tjedna (ukupno 16 doza)
55. tjedan i nadalje do progresije bolesti ^b	Svaka četiri tjedna

^a Prva doza iz rasporeda primjene svaka 3 tjedna daje se u 7. tjednu

^b Prva doza iz rasporeda primjene svaka 4 tjedna daje se u 55. tjednu

Bortezomib se daje dva puta tjedno u 1., 2., 4. i 5. tjednu tijekom prvog 6-tjednog ciklusa, nakon čega slijedi primjena **jedanput** tjedno u 1., 2., 4. i 5. tjednu još osam 6-tjednih ciklusa. Za informacije o VMP dozi i rasporedu doziranja kada se primjenjuje s DARZALEX otopinom za supkutanu injekciju vidjeti dio 5.1.

Raspored doziranja u kombinaciji s bortezomibom, talidomidom i deksametazonom (režimi 4-tjednog ciklusa) za liječenje novodijagnosticiranih bolesnika prikladnih za transplantaciju autolognih matičnih stanica (engl. autologous stem cell transplant, ASCT):

Preporučena doza DARZALEX otopine za supkutanu injekciju iznosi 1800 mg, a primjenjuje se tijekom približno 3 - 5 minuta prema sljedećem rasporedu primjene navedenom u Tablici 3.

Tablica 3: Raspored primjene lijeka DARZALEX u kombinaciji s bortezomibom, talidomidom i deksametazonom ([VTd]; režim doziranja 4-tjednog ciklusa)

Faza liječenja	Tjedni	Raspored
Uvodno liječenje	1. – 8. tjedan	Svaki tjedan (ukupno 8 doza)
	9. – 16. tjedan ^a	Svaka dva tjedna (ukupno 4 doze)
Prekinuti liječenje radi primjene visokodozne kemoterapije i ASCT-a		
Konsolidacija	1. – 8. tjedan ^b	Svaka dva tjedna (ukupno 4 doze)

^a Prva doza iz rasporeda primjene svaka 2 tjedna daje se u 9. tjednu

^b Prva doza iz rasporeda primjene svaka 2 tjedna daje se u 1. tjednu nakon ponovnog uvođenja liječenja poslije ASCT-a

Deksametazon u 1. i 2. ciklusu liječenja treba primijeniti u dozi od 40 mg 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. i 23. dana, a u 3. i 4. ciklusu u dozi od 40 mg 1. i 2. dana i zatim u dozi od 20 mg pri sljedećim primjenama (8., 9., 15. i 16. dana). U 5. i 6. ciklusu liječenja deksametazon treba primijeniti u dozi od 20 mg 1., 2., 8., 9., 15. i 16. dana.

Za dozu i raspored primjene lijekova koji se primjenjuju u kombinaciji s DARZALEX otopinom za supkutanu injekciju vidjeti dio 5.1 i odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka.

Raspored primjene kod kombinacije s bortezomibom (režim 3-tjednog ciklusa):

Preporučena doza DARZALEX otopine za supkutanu injekciju iznosi 1800 mg, a primjenjuje se tijekom približno 3 - 5 minuta prema sljedećem rasporedu primjene navedenom u Tablici 4.

Tablica 4: Raspored primjene lijeka DARZALEX kod kombinacije s bortezomibom i deksametazonom (Vd) (režim doziranja 3-tjednog ciklusa)

Tjedan	Raspored
1. – 9. tjedan	Svaki tjedan (ukupno 9 doza)
10. – 24. tjedan ^a	Svaka tri tjedna (ukupno 5 doza)
25. tjedan i nadalje do progresije bolesti ^b	Svaka četiri tjedna

^a Prva doza iz rasporeda primjene svaka 3 tjedna daje se u 10. tjednu

^b Prva doza iz rasporeda primjene svaka 4 tjedna daje se u 25. tjednu

Deksametazon u prvih 8 ciklusa liječenja bortezomibom treba primijeniti u dozi od 20 mg 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. dana ili u sniženoj dozi od 20 mg tjedno za bolesnike u dobi od > 75 godina, bolesnike male tjelesne težine (ITM < 18,5), bolesnike s loše kontroliranom šećernom bolešću ili one koji nisu podnosili prethodnu terapiju steroidima.

Za dozu i raspored primjene lijekova primijenjenih s DARZALEX otopinom za supkutanu injekciju vidjeti dio 5.1 i odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka.

AL amiloidoza

Raspored primjene kod kombinacije s bortezomibom, ciklofosfamidom i deksametazonom (režim 4-tjednog ciklusa):

Preporučena doza DARZALEX otopine za supkutanu injekciju iznosi 1800 mg, a primjenjuje se tijekom približno 3 - 5 minuta prema sljedećem rasporedu primjene navedenom u Tablici 5.

Tablica 5: Raspored primjene lijeka DARZALEX za liječenje AL amiloidoze u kombinaciji s bortezomibom, ciklofosfamidom i deksametazonom (VCd) (režim doziranja 4-tjednog ciklusa)^a

Tjedan	Raspored
1. – 8. tjedan	Svaki tjedan (ukupno 8 doza)
9. – 24. tjedan ^b	Svaka dva tjedna (ukupno 8 doza)
25. tjedan i nadalje do progresije bolesti ^c	Svaka četiri tjedna

^a U kliničkom se ispitivanju DARZALEX primjenjivao do progresije bolesti ili tijekom najviše 24 ciklusa (~ 2 godine) od prve doze ispitivane terapije.

^b Prva doza iz rasporeda primjene svaka 2 tjedna daje se u 9. tjednu

^c Prva doza iz rasporeda primjene svaka 4 tjedna daje se u 25. tjednu

Za dozu i raspored primjene lijekova primijenjenih s DARZALEX otopinom za supkutanu injekciju vidjeti dio 5.1 i odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti planiranu dozu lijeka DARZALEX, ona se mora primijeniti što je prije moguće, a raspored primjene potrebno je sukladno tome prilagoditi kako bi se održao potreban razmak između doza.

Promjene doze

Smanjenja doza lijeka DARZALEX se ne preporučuju. U slučaju hematološke toksičnosti može biti potrebna odgoda primjene radi oporavka broja krvnih stanica (vidjeti dio 4.4). Informacije o lijekovima koji se daju u kombinaciji s lijekom DARZALEX vidjeti u odgovarajućem sažetku opisa svojstava lijeka.

U kliničkim ispitivanjima nije bilo potrebno prilagođavati dozu ni brzinu primjene DARZALEX otopine za supkutanu injekciju radi zbrinjavanja reakcija na infuziju.

Preporučeni lijekovi za istodobnu primjenu

Lijekovi koji se primjenjuju prije injekcije

Svim se bolesnicima 1 - 3 sata prije svake primjene DARZALEX otopine za supkutanu injekciju moraju (peroralno ili intravenski) primijeniti lijekovi za smanjenje rizika od reakcija na infuziju, sukladno uputama u nastavku:

- Kortikosteroidi (dugodjelujući ili srednje dugog djelovanja)
 - Monoterapija:
Metilprednizolon u dozi od 100 mg ili ekvivalent. Nakon druge injekcije doza kortikosteroida može se smanjiti na 60 mg metilprednizolona.
 - Kombinirana terapija:
Deksametazon u dozi od 20 mg (ili ekvivalent), primijenjen prije svake injekcije DARZALEX otopine za supkutanu injekciju. Kada se deksametazon primjenjuje kao specifičan kortikosteroid osnovnog režima liječenja, terapijska doza deksametazona poslužit će umjesto toga i kao premedikacija na dane primjene lijeka DARZALEX (vidjeti dio 5.1).
Dodatni specifični kortikosteroidi osnovnog režima liječenja (npr. prednizon) ne smiju se uzimati na dane primjene lijeka DARZALEX kada su bolesnici primili deksametazon (ili ekvivalent) kao premedikaciju.
- Antipiretici (paracetamol u dozi od 650 do 1000 mg peroralno)
- Antihistaminik (25 - 50 mg difenhidramina ili ekvivalenta peroralno ili intravenski).

Lijekovi koji se primjenjuju nakon injekcije

Radi smanjenja rizika od odgođenih reakcija na infuziju, bolesnicima se moraju dati lijekovi koji se primjenjuju nakon injekcije, sukladno uputama u nastavku:

- **Monoterapija:**
Bolesnicima se prva dva dana nakon svake injekcije (počevši dan nakon injekcije) mora dati oralni kortikosteroid (20 mg metilprednizolona ili ekvivalentna doza kortikosteroida srednje dugog djelovanja ili dugodjelujućeg kortikosteroida, u skladu s lokalnim standardima).
- **Kombinirana terapija:**
Razmotrite primjenu niske doze metilprednizolona peroralno (≤ 20 mg) ili ekvivalenta dan nakon injekcije lijeka DARZALEX. Međutim, ako se specifičan kortikosteroid (npr. deksametazon, prednizon) koji se daje u sklopu osnovnog režima primjenjuje dan nakon injekcije lijeka DARZALEX, možda neće biti potrebni dodatni lijekovi koji se primjenjuju nakon injekcije (vidjeti dio 5.1).

Ako bolesnik ne doživi veću reakciju na injekciju nakon prve tri injekcije, može se prekinuti primjena kortikosteroida nakon injekcije (izuzev kortikosteroida koji se primjenjuju u sklopu osnovnog režima).

Nadalje, u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću u anamnezi potrebno je razmotriti primjenu kratkodjelujućih i dugodjelujućih bronhodilatatora te inhalacijskih kortikosteroida nakon injekcije. Ako bolesnik ne doživi veću reakciju na infuziju nakon prve četiri injekcije, liječnik može odlučiti prekinuti primjenu tih inhalacijskih lijekova nakon injekcije.

Profilaksa reaktivacije herpes zoster virusa

Potrebno je razmotriti antivirusnu profilaksu radi sprječavanja reaktivacije herpes zoster virusa.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena formalna ispitivanja daratumumaba u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. S obzirom na rezultate populacijskih farmakokinetičkih analiza, nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena formalna ispitivanja daratumumaba u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka DARZALEX u djece mlađe od 18 godina još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka (vidjeti dio 5.1).

Tjelesna težina (> 120 kg)

Primjena DARZALEX otopine za supkutanu injekciju u fiksnoj dozi (1800 mg) ispitivala se u ograničenog broja bolesnika tjelesne težine > 120 kg pa djelotvornost za te bolesnike nije ustanovljena. Trenutno se ne može preporučiti prilagođavanje doze na temelju tjelesne težine (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene

Supkutana formulacija lijeka DARZALEX nije namijenjena za intravensku primjenu i smije se primijeniti samo supkutanom injekcijom u specificiranim dozama. Za posebne mjere opreza prije primjene vidjeti dio 6.6.

Da bi se izbjeglo začepljenje igle, hipodermijsku iglu za injekciju ili komplet za supkutanu infuziju treba pričvrstiti na štrcaljku neposredno prije injekcije.

Dozu od 15 ml DARZALEX otopine za supkutanu injekciju treba injicirati u potkožno tkivo abdomena približno 7,5 cm desno ili lijevo od pupka tijekom približno 3 - 5 minuta. DARZALEX otopina za supkutanu injekciju ne smije se injicirati na druga mjesta na tijelu jer nema dostupnih podataka.

Mjesto injiciranja treba mijenjati kod svake sljedeće injekcije.

DARZALEX otopina za supkutanu injekciju nikada se ne smije primijeniti u područja na kojima je koža crvena, prekrivena modricama, osjetljiva na dodir, tvrda ili prekrivena ožiljcima.

Ako bolesnik osjeti bol, potrebno je privremeno zaustaviti ili usporiti primjenu lijeka. Ako se smanjenjem brzine injiciranja bol ne ublaži, za primjenu preostalog dijela te doze može se odabrati neko drugo mjesto injiciranja na suprotnoj strani abdomena.

Tijekom liječenja DARZALEX otopinom za supkutanu injekciju ne smiju se primijeniti drugi lijekovi za supkutanu primjenu na isto mjesto kao i DARZALEX.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije na infuziju

DARZALEX otopina za supkutanu injekciju može uzrokovati teške i/ili ozbiljne reakcije na infuziju, uključujući anafilaktičke reakcije. U kliničkim su ispitivanjima reakcije na infuziju zabilježene u približno 9% (74/832) bolesnika. Većina reakcija na infuziju nastupila je nakon prve injekcije i bile su 1. - 2. stupnja težine. Reakcije na infuziju koje su se javile nakon sljedećih injekcija opažene su u 1% bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Medijan vremena do nastupa reakcije na infuziju nakon injekcije lijeka DARZALEX iznosio je 3,2 sata (raspon: 0,15 - 83 sata). Većina reakcija na infuziju nastupila je na dan primjene lijeka. Odgođene reakcije na infuziju zabilježene su u 1% bolesnika.

Znakovi i simptomi reakcija na infuziju mogu uključivati respiratorne simptome, kao što su kongestija nosa, kašalj, nadraženost grla, alergijski rinitis i piskanje pri disanju, ali i pireksiju, bol u prsnom košu, pruritus, zimicu, povraćanje, mučninu i hipotenziju. Zabilježene su i teške reakcije, uključujući bronhospazam, hipoksiju, dispneju, hipertenziju i tahikardiju (vidjeti dio 4.8).

Bolesnicima treba primijeniti premedikaciju antihistaminicima, antipireticima i kortikosteroidima te ih nadzirati i savjetovati o reakcijama na infuziju, naročito tijekom i nakon prve i druge injekcije. U slučaju razvoja anafilaktičke reakcije ili reakcije opasne po život (4. stupnja) odmah se mora uvesti odgovarajuće hitno liječenje, a liječenje lijekom DARZALEX mora se odmah trajno obustaviti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Radi smanjenja rizika od odgođenih reakcija na infuziju, svim se bolesnicima nakon injekcije lijeka DARZALEX moraju dati oralni kortikosteroidi (vidjeti dio 4.2). U bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću u anamnezi možda će biti potrebno nakon injekcije primijeniti dodatne lijekove za zbrinjavanje respiratornih komplikacija. U bolesnika s kroničnom opstruktivnom

plućnom bolešću treba razmotriti primjenu kratkodjelujućih i dugodjelujućih bronhodilatatora ili inhalacijskih kortikosteroida nakon injekcije (vidjeti dio 4.2).

Neutropenija/trombocitopenija

DARZALEX može pogoršati neutropeniju i trombocitopeniju induciranu osnovnim liječenjem (vidjeti dio 4.8).

Tijekom liječenja treba periodički kontrolirati kompletnu krvnu sliku prema uputama proizvođača lijekova koji se primjenjuju u sklopu osnovne terapije. Bolesnike s neutropenijom treba nadzirati zbog moguće pojave znakova infekcije. Možda će biti potrebno odgoditi primjenu lijeka DARZALEX kako bi se broj krvnih stanica oporavio. U bolesnika manje tjelesne težine koji su primali supkutanu formulaciju lijeka DARZALEX opažene su više stope neutropenije, no one nisu bile povezane s višim stopama ozbiljnih infekcija. Ne preporučuje se smanjenje doze lijeka DARZALEX. Potrebno je razmotriti primjenu potpornih mjera poput transfuzije ili faktora rasta.

Interferencija s indirektnim antiglobulinskim testom (indirektan Coombsov test)

Daratumumab se veže za CD38, koji se u malim količinama nalazi na crvenim krvnim stanicama (eritrocitima) te može dovesti do pozitivnog nalaza indirektnog Coombsova testa. Pozitivan nalaz indirektnog Coombsova testa uzrokovan djelovanjem daratumumaba može potrajati do 6 mjeseci nakon posljednje primjene daratumumaba. Treba napomenuti da daratumumab vezan za eritrocite može otežati detekciju protutijela na manje značajne antigene u bolesnikovu serumu. Nema utjecaja na određivanje bolesnikove krvne grupe (ABO) ni Rh faktora.

Prije početka liječenja daratumumabom treba učiniti tipizaciju i probir bolesnika. Prema lokalnoj praksi prije početka liječenja daratumumabom može se uzeti u obzir fenotipizacija. Daratumumab ne utječe na genotipizaciju eritrocita, te se ona može provesti u svakom trenutku.

U slučaju planirane transfuzije, potrebno je obavijestiti centre za transfuziju krvi o toj interferenciji s nalazima indirektnog antiglobulinskog testa (vidjeti dio 4.5). Ako je potrebna hitna transfuzija, mogu se primijeniti ABO/RhD-kompatibilni eritrociti za koje nije provedena križna proba, u skladu s praksom lokalne banke krvi.

Interferencija s određivanjem potpunog odgovora

Daratumumab je humano IgG kapa monoklonsko protutijelo koje se može otkriti i testom elektroforeze serumskih proteina (SPE) i testom imunofiksacije (IFE), koji se koriste za kliničko praćenje endogenih M proteina (vidjeti dio 4.5). Ova interferencija može utjecati na određivanje potpunog odgovora i progresiju bolesti u nekih bolesnika s IgG kapa mijeloma proteinom.

Reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV)

U bolesnika liječenih lijekom DARZALEX prijavljena je reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV), u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom. Prije početka liječenja lijekom DARZALEX u svih je bolesnika potrebno provesti probir na HBV.

Bolesnike s pozitivnim nalazom serološkog testiranja na HBV treba nadzirati zbog moguće pojave kliničkih i laboratorijskih znakova reaktivacije HBV-a tijekom liječenja lijekom DARZALEX i još najmanje 6 mjeseci po njegovu završetku. Bolesnike je potrebno zbrinuti sukladno trenutno važećim kliničkim smjernicama. Razmotrite potrebu za konzultiranjem sa specijalistom za liječenje hepatitisa prema kliničkim indikacijama.

U bolesnika kod kojih je došlo do reaktivacije HBV-a tijekom liječenja lijekom DARZALEX treba prekinuti liječenje lijekom DARZALEX i započeti odgovarajuću terapiju. O nastavku liječenja lijekom DARZALEX u bolesnika kod kojih je reaktivacija HBV-a dovoljno dobro kontrolirana treba razgovarati s liječnicima specijaliziranim za liječenje HBV-a.

Tjelesna težina (> 120 kg)

U bolesnika tjelesne težine >120 kg postoji mogućnost smanjene djelotvornosti lijeka DARZALEX otopina za injekciju za supkutanu primjenu (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži sorbitol (E420). Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek (vidjeti dio 2).

Ovaj lijek sadrži i manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Budući da je daratumumab IgG1 κ monoklonsko protutijelo, nije vjerojatno da će izlučivanje daratumumaba u neizmijenjenu obliku putem bubrega i njegov metabolizam posredovan jetrenim enzimima činiti važne putove eliminacije. Stoga se ne očekuje da će varijacije enzima koji metaboliziraju lijekove utjecati na eliminaciju daratumumaba. Zbog velikog afiniteta vezanja za jedinstven epitop na proteinu CD38, ne očekuje se da će daratumumab izmijeniti enzime koji metaboliziraju lijekove.

Kliničke farmakokinetičke ocjene intravenskih ili supkutanih formulacija daratumumaba u kombinaciji s lenalidomidom, pomalidomidom, talidomidom, bortezomibom, melfalanom, prednizonom, karfilzomibom, ciklofosamidom i deksametazonom nisu ukazale na klinički značajnu interakciju između daratumumaba i ovih malomolekulskih lijekova.

Interferencija s indirektnim antiglobulinskim testom (indirektan Coombsov test)

Daratumumab se veže za CD38 na eritrocitima i utječe na testove kompatibilnosti, uključujući probir na protutijela i križne probe (vidjeti dio 4.4). Metode za ublažavanje interferencije daratumumaba uključuju tretiranje reagentnih eritrocita ditiotritolom (DTT-om) kako bi se prekinulo vezanje daratumumaba ili druge lokalno validirane metode. Budući da je Kell sustav krvnih grupa također osjetljiv na tretiranje DTT-om, nakon isključivanja ili identificiranja aloprotutijela uz pomoć eritrocita tretiranih DTT-om potrebno je uvesti Kell-negativne jedinice. S druge strane, mogu se također uzeti u obzir fenotipiziranje ili genotipiziranje (vidjeti dio 4.4).

Interferencija s testovima elektroforeze serumskih proteina i imunofiksacije

Daratumumab se može otkriti testovima elektroforeze serumskih proteina (SPE) i imunofiksacije (IFE) koji se koriste za praćenje bolesti putem monoklonskih imunoglobulina (M proteina). Ovo može dovesti do lažno pozitivnih rezultata testova SPE i IFE u bolesnika s IgG kapa mijeloma proteinom koji utječu na početnu procjenu potpunog odgovora prema kriterijima Međunarodne radne skupine za mijelom. U bolesnika s trajnim vrlo dobrim djelomičnim odgovorom, kada se sumnja na interferenciju daratumumabom, u obzir uzmete korištenje validiranih IFE analiza specifičnih na daratumumab, kako biste razlikovali daratumumab od bilo kojeg endogenog M proteina preostalog u bolesnikovom serumu, kako bi se omogućilo određivanje potpunog odgovora.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 3 mjeseca nakon prestanka liječenja daratumumabom.

Trudnoća

Nema podataka prikupljenih u ljudi ili životinja na temelju kojih bi se mogao ocijeniti rizik od primjene daratumumaba tijekom trudnoće. Poznato je da IgG1 monoklonska protutijela prolaze kroz posteljicu nakon prvog tromjesečja trudnoće. Stoga se daratumumab ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako se ne smatra da korist liječenja za ženu nadmašuje mogući rizik za plod. Ako bolesnica zatrudni dok uzima ovaj lijek, mora je se upozoriti na mogući rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se daratumumab u mlijeko ljudi ili životinja.

U ljudi se majčin IgG izlučuje u mlijeko, ali ne ulazi u krvotok novorođenčeta i dojenčeta u znatnijoj količini jer se razgrađuje u probavnom sustavu i ne apsorbira.

Učinak daratumumaba na novorođenčad/dojenčad nije poznat. Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za majku, potrebno je donijeti odluku o tome hoće li se prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom DARZALEX.

Plodnost

Nema dostupnih podataka na temelju kojih bi se odredili mogući učinci daratumumaba na plodnost muškaraca ili žena (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

DARZALEX ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, u bolesnika koji uzimaju daratumumab zabilježen je umor i to se mora uzeti u obzir prilikom upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja ($\geq 20\%$ bolesnika) zabilježene kod primjene daratumumaba (intravenske ili supkutane formulacije) u monoterapiji ili kombiniranoj terapiji bile su reakcije na infuziju, umor, mučnina, proljev, konstipacija, pireksija, dispneja, kašalj, neutropenija, trombocitopenija, anemija, periferni edem, periferna senzorna neuropatija i infekcija gornjih dišnih putova. Ozbiljne nuspojave bile su pneumonija, bronhitis, infekcija gornjih dišnih putova, sepsa, plućni edem, gripa, pireksija, dehidracija, proljev, atrijska fibrilacija i sinkopa.

Sigurnosni profil supkutane formulacije lijeka DARZALEX bio je sličan onom intravenske formulacije, uz izuzetak niže stope reakcija na infuziju. U ispitivanju faze III MMY3012 neutropenija je bila jedina nuspojava čija je učestalost bila $\geq 5\%$ veća kod primjene supkutane formulacije lijeka DARZALEX nego kod intravenske primjene daratumumaba (3. ili 4. stupanj: 13% naspram 8%).

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 6 sažeto se navode nuspojave koje su se javile u bolesnika liječenih supkutanom formulacijom lijeka DARZALEX ili intravenskom formulacijom daratumumaba.

Podaci odražavaju izloženost supkutanoj formulaciji lijeka DARZALEX (u dozi od 1800 mg) u 639 bolesnika s multiplim mijelomom. Podaci uključuju 260 bolesnika iz aktivnim lijekom kontroliranog ispitivanja faze III (ispitivanje MMY3012) koji su primali DARZALEX otopinu za supkutanu injekciju u monoterapiji i 149 bolesnika iz aktivnim lijekom kontroliranog ispitivanja faze III (MMY3013) koji su primali supkutanu formulaciju lijeka DARZALEX u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom (D-Pd). Podaci odražavaju i tri otvorena klinička ispitivanja u kojima su bolesnici primali DARZALEX otopinu za supkutanu injekciju u monoterapiji (N=31, ispitivanja MMY1004 i MMY1008) ili u kombiniranoj terapiji (ispitivanje MMY2040) s bortezomibom, melfalanom i prednizonom (D-VMP, n=67), lenalidomidom i deksametazonom (D-Rd, n=65) ili bortezomibom, lenalidomidom i deksametazonom (D-VRd, n=67). Nadalje, podaci odražavaju izloženost 193 bolesnika s novodijagnosticiranom AL amiloidozom iz aktivnim lijekom kontroliranog ispitivanja faze III (AMY3001) u kojem su bolesnici primali supkutanu formulaciju lijeka DARZALEX u kombinaciji s bortezomibom, ciklofosamidom i deksametazonom (D-VCd).

Sigurnosni podaci odražavaju i izloženost intravenskoj formulaciji daratumumaba (u dozi od 16 mg/kg) u 2324 bolesnika s multiplim mijelomom, uključujući 1910 bolesnika koji su primali intravensku formulaciju daratumumaba u kombinaciji s osnovnim režimima i 414 bolesnika koji su primali intravensku formulaciju daratumumaba u monoterapiji. Uključene su i nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet.

Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake skupine učestalosti, gdje je svrsishodno, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 6: Nuspojave u bolesnika s multiplim mijelomom i AL amiloidozom liječenih intravenskom ili supkutanom formulacijom daratumumaba

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost	Incidencija (%)	
			Svi stupnjevi	3 - 4 stupanj
Infekcije i infestacije	infekcija gornjih dišnih putova ^a	vrlo često	37	2
	pneumonijaa		17	10
	bronhitisa		14	1
	infekcija mokraćnih putova	često	6	1
	gripa		4	1#
	sepsaa		4	3
	citomegalovirusna infekcija ^a	manje često	<1	<1 [#]
	reaktivacija virusa hepatitisa Ba		<1	<1
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenijaa	vrlo često	39	33
	trombocitopenijaa		29	17
	anemijaa		27	12
	limfopenijaa		14	11
	leukopenijaa		11	6
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktička reakcijab	rijetko	-	-
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen tek	vrlo često	10	1
	hiperglikemija	često	6	3
	hipokalcijemija		5	1
	dehidracija		2	1#
Psihijatrijski poremećaji	nesanica	vrlo često	15	1#
Poremećaji živčanog sustava	periferna senzorna neuropatija	vrlo često	26	3
	glavobolja		10	<1#
	omaglica	često	9	<1#
	parestezija		9	<1
	sinkopa		3	2#
Srčani poremećaji	atrijska fibrilacija	često	3	1
Krvožilni poremećaji	hipertenzijaa	često	9	4
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	kašalj	vrlo često	21	<1#
	dispnejjaa		18	2
	plućni edema	često	1	<1
Poremećaji probavnog sustava	proljev	vrlo često	29	4
	konstipacija		28	1
	mučnina		22	1#
	povraćanje		14	1#
	pankreatitisa	često	1	<1
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	vrlo često	10	1#
	pruritus	često	6	<1#
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u leđima	vrlo često	16	2
	mišićni spazmi		11	<1#
	artralgija		10	<1#
	bol u mišićima i kostima prsnog koša	često	6	<1#

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	vrlo često	23	4
	periferni edema		22	1
	pireksija		21	1
	astenija		18	2
	zimica	često	8	<1#
	reakcije na mjestu injiciranja ^{d,e}		8	0
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	reakcije na infuzij ^u			
	intravenska formulacija daratumumab ^f	vrlo često	39	5
	supkutana formulacija daratumumab ^{a,e}	često	9	1#

Nijedan slučaj 4. stupnja

a Ukazuje na grupiranje pojmova.

b Nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet.

c Reakcije na infuziju uključuju pojmove za koje su ispitivači utvrdili da su povezani s infuzijom/injekcijom daratumumaba.

d Reakcije na mjestu injiciranja uključuju pojmove za koje su ispitivači utvrdili da su povezani s injekcijom daratumumaba.

e Učestalost utvrđena samo na temelju podataka iz ispitivanja supkutane formulacije daratumumaba (N=832).

f Učestalost utvrđena samo na temelju podataka iz ispitivanja intravenske formulacije daratumumaba (N=2324).

Napomena: na temelju podataka prikupljenih u 3156 bolesnika s multiplim mijelomom i AL amiloidozom liječenih intravenskom ili supkutanom formulacijom daratumumaba.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije na infuziju

U kliničkim ispitivanjima supkutane formulacije lijeka DARZALEX (u monoterapiji i kombiniranim terapijama; N=832) incidencija reakcija na infuziju bilo kojeg stupnja iznosila je 8,2% uz prvu injekciju lijeka DARZALEX (1800 mg, 1. tjedan), 0,4% uz injekciju u 2. tjednu i 1,1% uz sljedeće injekcije. Reakcije na infuziju 3. stupnja opažene su u 0,8% bolesnika. Nijedan bolesnik nije imao reakciju na infuziju 4. stupnja.

Znakovi i simptomi reakcija na infuziju mogu uključivati respiratorne simptome, kao što su kongestija nosa, kašalj, nadraženost grla, alergijski rinitis i piskanje pri disanju, ali i pireksiju, bol u prsnoj koži, pruritus, zimicu, povraćanje, mučninu i hipotenziju. Zabilježene su i teške reakcije, uključujući bronhospazam, hipoksiju, dispneju, hipertenziju i tahikardiju (vidjeti dio 4.4).

Reakcije na mjestu injiciranja

U kliničkim ispitivanjima supkutane formulacije lijeka DARZALEX (N=832) incidencija reakcija na mjestu injiciranja iznosila je 7,7%. Nije zabilježena nijedna reakcija na mjestu injiciranja 3. ili 4. stupnja. Najčešća (>1%) reakcija na mjestu injiciranja bio je eritem.

Infekcije

U bolesnika s multiplim mijelomom koji su primali daratumumab kao monoterapiju ukupna incidencija infekcija bila je slična u skupini koja je primala supkutanu formulaciju lijeka DARZALEX (52,9%) i onoj koja je primala intravensku formulaciju daratumumaba (50,0%). Učestalost infekcija 3. ili 4. stupnja također je bila slična u skupini liječenoj supkutanom formulacijom lijeka DARZALEX (11,7%) i onoj koja je primala intravensku formulaciju daratumumaba (14,3%). Infekcije su se u većini slučajeva mogle zbrinuti i rijetko su dovodile do prekida liječenja. U svim je ispitivanjima najčešće prijavljena infekcija 3. ili 4. stupnja bila pneumonija. U aktivnim lijekom kontroliranim ispitivanjima do prekida liječenja zbog infekcije došlo je u 1-4% bolesnika. Infekcije sa smrtnim ishodom prvenstveno su činile pneumonija i sepsa.

U bolesnika s multiplim mijelomom koji su primali intravensku formulaciju daratumumaba u kombiniranoj terapiji prijavljeno je sljedeće:
Infekcije 3. ili 4. stupnja:

Ispitivanja u bolesnika s relapsnom/refraktornom bolešću: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd: 28%

Ispitivanja u bolesnika s novodijagnosticiranom bolešću: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.

Infekcije 5. stupnja (sa smrtnim ishodom):

Ispitivanja u bolesnika s relapsnom/refraktornom bolešću: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%

Ispitivanja u bolesnika s novodijagnosticiranom bolešću: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%.

U bolesnika s multiplim mijelomom koji su primali supkutanu formulaciju lijeka DARZALEX u kombiniranoj terapiji prijavljene su sljedeće infekcije:

Infekcije 3. ili 4. stupnja: DPd: 28%, Pd: 23%.

Infekcije 5. stupnja (sa smrtnim ishodom): DPd: 5%, Pd: 3%.

Kratice: D=daratumumab; Vd=bortezomib-deksametazon; Rd=lenalidomid-deksametazon; Pd=pomalidomid-deksametazon; VMP=bortezomib-melfalan-prednizon; VTd=bortezomib-talidomid-deksametazon.

U bolesnika s AL amiloidozom koji su primali supkutanu formulaciju lijeka DARZALEX u kombiniranoj terapiji prijavljeno je sljedeće:

Infekcije 3. ili 4. stupnja: D-VCd: 17%, VCd: 10%.

Infekcije 5. stupnja: D-VCd: 1%, VCd: 1%.

Kratice: D=daratumumab; VCd=bortezomib-ciklofosfamid-deksametazon.

Hemoliza

Postoji teoretski rizik od hemolize. Ovaj sigurnosni signal bit će kontinuirano praćen u kliničkim ispitivanjima i iz sigurnosnih podataka nakon stavljanja lijeka u promet.

Srčani poremećaji i kardiomiopatija povezana s AL amiloidozom

Većina bolesnika u ispitivanju AMY3001 imala je kardiomiopatiju povezanu s AL amiloidozom na početku ispitivanja (72% u skupini D-VCd naspram 71% u skupini VCd). Srčani poremećaji 3. ili 4. stupnja javili su se u 11% bolesnika iz skupine D-VCd u odnosu na 10% bolesnika iz skupine VCd, dok su se ozbiljni srčani poremećaji javili u 16% bolesnika iz skupine D-VCd, odnosno 13% onih iz skupine VCd. Ozbiljni srčani poremećaji koji su se javili u $\geq 2\%$ bolesnika uključivali su zatajenje srca (6,2% u skupini D-VCd naspram 4,3% u skupini VCd), srčani zastoj (3,6% u skupini D-VCd naspram 1,6% u skupini VCd) i atrijsku fibrilaciju (2,1% u skupini D-VCd naspram 1,1% u skupini VCd). Svi bolesnici iz skupine D-VCd kod kojih je došlo do ozbiljnih srčanih poremećaja ili srčanih poremećaja sa smrtnim ishodom imali su kardiomiopatiju povezanu s AL amiloidozom na početku ispitivanja. Kad se uspoređuje učestalost srčanih poremećaja u dvjema liječenim skupinama, treba uzeti u obzir dulji medijan trajanja liječenja u skupini D-VCd u odnosu na skupinu VCd (9,6 mjeseci naspram 5,3 mjeseca). Stope incidencije prilagođene za izloženost (broj bolesnika s događajem na 100 bolesnik-mjeseci pod rizikom) za sveukupne srčane poremećaje 3. ili 4. stupnja (1,2 naspram 2,3), zatajenje srca (0,5 naspram 0,6), srčani zastoj (0,1 naspram 0,0) i atrijsku fibrilaciju (0,2 naspram 0,1) bile su usporedive u skupini D-VCd i skupini VCd.

Tijekom medijana praćenja od 11,4 mjeseca sveukupni smrtni slučajevi u ispitivanju AMY3001 (14% u skupini D-VCd naspram 15% u skupini VCd) su u obje liječene skupine prvenstveno bili posljedica kardiomiopatije povezane s AL amiloidozom.

Druge posebne populacije

U ispitivanju faze III MMY3007, koje je usporedilo D-VMP liječenje s VMP liječenjem u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom kod kojih nije prikladna autologna transplantacija matičnih stanica, sigurnosna analiza podskupine bolesnika s ECOG funkcionalnim statusom 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), bila je u skladu s onom u ukupnoj populaciji (vidjeti dio 5.1).

Stariji bolesnici

Od 3549 bolesnika koji su primali daratumumab u preporučenoj dozi (n=832 supkutano; n=2717 intravenski), 38% bilo je u dobi od 65 do manje od 75 godina, a 16% imalo je 75 ili više godina. Na temelju dobi nisu zabilježene sveukupne razlike u učinkovitosti. Incidencija ozbiljnih nuspojava bila je

viša u starijih u odnosu na mlađe bolesnike. Među bolesnicima s relapsom ili refraktornim multiplim mijelomom (n=1976), najčešće ozbiljne nuspojave koje su se češće javile kod starijih (≥ 65 godina) bile su pneumonija i sepsa. Među bolesnicima s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom za koji nije prikladna autologna transplantacija matičnih stanica (n=777), najčešća ozbiljna nuspojava koja se pojavila češće kod starijih (≥ 75 godina) bila je pneumonija. Među bolesnicima s novodijagnosticiranom AL amiloidozom (n=193) najčešća ozbiljna nuspojava koja se javljala češće kod starijih bolesnika (≥ 65 godina) bila je pneumonija.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi i znakovi

Nema iskustva s predoziranje u kliničkim ispitivanjima.

Liječenje

Nema poznatog specifičnog protulijeka za predoziranje daratumumabom. U slučaju predoziranja, bolesnika treba nadzirati zbog moguće pojave znakova ili simptoma štetnih učinaka te odmah uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, monoklonska protutijela, ATK oznaka: L01XC24

DARZALEX otopina za supkutanu injekciju sadrži rekombinantnu ljudsku hijaluronidazu (rHuPH20), koja lokalno i privremeno razgrađuje hijaluronan (jednu vrstu glikoaminoglikana koja je prirodno prisutna u čitavom tijelu) u izvanstaničnom matriksu supkutanog prostora tako što prekida vezu između dvaju šećera (N-acetilglukozamina i glukuronske kiseline) koji čine hijaluronan. Poluvijek rHuPH20 u koži iznosi manje od 30 minuta. Zahvaljujući brzjoj biosintezi hijaluronana, njegove se razine u potkožnom tkivu vraćaju u normalu unutar 24 - 48 sati.

Mehanizam djelovanja

Daratumumab je IgG1k humano monoklonsko protutijelo koje se veže za protein CD38, koji se eksprimira na površini stanica kod niza različitih hematoloških zloćudnih bolesti, uključujući klonske plazma stanice kod multiplog mijeloma i AL amiloidoze, kao i na drugim vrstama stanica i tkiva. Protein CD38 ima više funkcija, kao što su receptorom posredovana adhezija, signalizacija i enzimska aktivnost.

Pokazalo se da daratumumab *in vivo* snažno inhibira rast tumorskih stanica koje ekspimiraju CD38. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da daratumumab može koristiti veći broj izvršnih (efektorskih) funkcija, što dovodi do imunosporedovane smrti tumorske stanice. Ta ispitivanja ukazuju na to da kod zloćudnih tumora koji ekspimiraju CD38 daratumumab može inducirati lizu tumorske stanice putem citotoksičnosti ovisne o komplementu, stanično posredovane citotoksičnosti ovisne o protutijelima i stanične fagocitoze ovisne o protutijelima. Podskupina supresorskih stanica mijeloidnog porijekla (CD38+MDSCs), regulatornih T stanica (CD38+T_{regs}) i B stanica (CD38+B_{regs}) smanjile su se za daratumumabom posredovanu lizu stanica. Poznato je da T-stanice (CD3+, CD4+ i CD8+) također ekspimiraju CD38 ovisno o stupnju razvoja i razini aktivacije. Kod liječenja daratumumabom primijećena su značajna povećanja apsolutnog broja CD4+ i CD8+ T-stanica i postotka limfocita u perifernoj punoj krvi i koštanoj srži. Uz to, sekvenciranje DNK za receptor

T-stanica potvrdilo je da se kod liječenja daratumumabom povećava klonalnost T-stanica, što ukazuje na imunomodulacijske učinke koji bi mogli pridonijeti kliničkom odgovoru.

Daratumumab je inducirao apoptozu *in vitro* nakon križnog povezivanja posredstvom Fc receptora. Uz to, daratumumab je modulirao enzimsku aktivnost proteina CD38 inhibirajući aktivnost enzima ciklaze i stimulirajući aktivnost hidrolaze. Značaj tih učinaka *in vitro* u kliničkim uvjetima i njihove implikacije na rast tumora nisu dobro razjašnjene.

Farmakodinamički učinci

Broj NK stanica i T-stanica

Poznato je da NK (engl. *natural killer*) stanice ekspimiraju velike količine proteina CD38 i da su osjetljive na staničnu lizu pod djelovanjem daratumumaba. Kod liječenja daratumumabom primijećeno je smanjenje apsolutnog broja i postotka ukupnog broja NK stanica (CD16+CD56+) i aktiviranih (CD16+CD56^{dim}) NK stanica u perifernoj punoj krvi i koštanoj srži. Međutim, nije primijećena povezanost između početnog broja NK stanica i kliničkog odgovora.

Imunogenost

U bolesnika s multiplim mijelomom i AL amiloidozom liječenih supkutanom daratumumabom u kliničkim ispitivanjima monoterapije i kombinirane terapije, protutijela na daratumumab koja su se razvila tijekom liječenja razvila su se u manje od 1% bolesnika.

U bolesnika s multiplim mijelomom i AL amiloidozom, incidencija neneutralizirajućih protutijela na rHuPH20 koja su se javila tijekom liječenja iznosila je 7,3% (55/750) u bolesnika koji su primili bilo supkutanu formulaciju lijeka DARZALEX u monoterapiji ili su primali supkutanu formulaciju lijeka DARZALEX u kombiniranoj terapiji. Protutijela na rHuPH20 naizgled nisu utjecala na izloženost daratumumabu. Klinički značaj razvoja protutijela na daratumumab ili protutijela na rHuPH20 nakon primjene supkutane formulacije lijeka DARZALEX nije poznat.

Kliničko iskustvo s primjenom DARZALEX otopine za supkutanu injekciju (supkutana formulacija)

Monoterapija – relapsni/refraktorni multipli mijelom

Ispitivanje MMY3012 bilo je otvoreno, randomizirano, ispitivanje neinferiornosti faze III u kojem su se djelotvornost i sigurnost DARZALEX otopine za supkutanu injekciju (1800 mg) uspoređivale s onima intravenske formulacije daratumumaba (16 mg/kg) u bolesnika s relapsnim ili refraktornim multiplim mijelomom koji su primili najmanje 3 prethodne linije liječenja, uključujući inhibitor proteasoma i imunomodulator. Liječenje je nastavljeno do pojave neprihvatljive toksičnosti ili progresije bolesti.

Ukupno su randomizirana 522 bolesnika: 263 u skupinu liječenu supkutanom formulacijom lijeka DARZALEX i 259 u onu koja je primala intravensku formulaciju daratumumaba. Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su slične u obje liječene skupine. Medijan dobi bolesnika iznosio je 67 godina (raspon: 33 - 92 godine), 55% bolesnika bili su muškarci, a njih 78% bijelci. Medijan tjelesne težine bolesnika iznosio je 73 kg (raspon: 29 - 138 kg). Bolesnici su primili medijan od 4 prethodne linije liječenja. Ukupno je 51% bolesnika prethodno bilo podvrgnuto autolognoj transplantaciji matičnih stanica (ASCT). Svi su bolesnici prethodno primali jedan ili više inhibitora proteasoma i imunomodulatora te je većina bolesnika bila refraktorna na prethodnu sistemsku terapiju, uključujući i inhibitore proteasoma i imunomodulatore (49%).

U ispitivanju su postignute primarne mjere ishoda, koje su uključivale stopu ukupnog odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) prema kriterijima za ocjenu odgovora Međunarodne radne skupine za mijelom (engl. *International Myeloma Working Group*, IMWG) (Tablica 7) i maksimalan C_{trough} prije primjene doze 1. dana 3. ciklusa (vidjeti dio 5.2).

Tablica 7: Ključni rezultati iz ispitivanja MMY3012

	Supkutana formulacija daratumumaba (N=263)	Intravenska formulacija daratumumaba (N=259)
Primarna mjera ishoda		
Ukupan odgovor (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) ^a	108 (41,1%)	96 (37,1%)
95% CI (%)	(35,1%; 47,3%)	(31,2%; 43,3%)
Omjer stopa odgovora (95% CI) ^b		1,11 (0,89; 1,37)
Potpuni odgovor (CR) ili bolji odgovor, n (%)	5 (1,9%)	7 (2,7%)
Vrlo dobar djelomičan odgovor (VGPR)	45 (17,1%)	37 (14,3%)
Djelomičan odgovor (PR)	58 (22,1%)	52 (20,1%)
Sekundarna mjera ishoda		
Stopa reakcija na infuziju, n (%) ^c	33 (12,7%)	89 (34,5%)
Preživljenje bez progresije bolesti, mjeseci		
Medijan (95% CI)	5,59 (4,67; 7,56)	6,08 (4,67; 8,31)
Omjer hazarda (95% CI)		0,99 (0,78; 1,26)

^a Na temelju populacije predviđene za liječenje.

^b p-vrijednost < 0,0001 na temelju Farrington-Manningova testa za hipotezu neinferiornosti.

^c Na temelju populacije za ocjenu sigurnosti. P-vrijednost < 0,0001 dobivena Cochran-Mantel-Haenszelovim hi-kvadrat testom.

sCR (engl. *stringent complete response*) = striktan potpuni odgovor; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti.

Rezultati za sigurnost i podnošljivost, uključujući one u bolesnika manje tjelesne težine, odgovarali su poznatom sigurnosnom profilu supkutane formulacije lijeka DARZALEX i intravenske formulacije daratumumaba.

Rezultati modificiranog Upitnika za ocjenu zadovoljstva terapijom za rak (engl. *Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire*, CTSQ), koji ispunjavaju sami bolesnici i koji služi za ocjenu zadovoljstva bolesnika liječenjem, pokazali su da su bolesnici koji su primali supkutanu formulaciju lijeka DARZALEX bili zadovoljniji liječenjem nego oni koji su primali intravensku formulaciju daratumumaba. Međutim, otvorena ispitivanja podložna su pristranosti.

Kombinirane terapije za multipli mijelom

Ispitivanje MMY2040 bilo je otvoreno ispitivanje u kojem su se ocjenjivale djelotvornost i sigurnost liječenja supkutanom formulacijom lijeka DARZALEX u dozi od 1800 mg:

- u kombinaciji s bortezomibom, melfalanom i prednizonom (D-VMP) u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji nisu bili pogodni za transplantaciju. Bortezomib se primjenjivao supkutanom injekcijom u dozi od 1,3 mg/m² tjelesne površine dvaput tjedno u 1., 2., 4. i 5. tjednu prvog 6-tjednog ciklusa (1. ciklus; 8 doza), a zatim jedanput tjedno u 1., 2., 4. i 5. tjednu sljedećih osam 6-tjednih ciklusa (2. - 9. ciklus; 4 doze po ciklusu). Melfalan u dozi od 9 mg/m² i prednizon u dozi od 60 mg/m² primjenjivali su se peroralno 1. - 4. dana devet 6-tjednih ciklusa (1. - 9. ciklus). Liječenje supkutanom formulacijom lijeka DARZALEX nastavilo se do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.
- u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom (D-Rd) u bolesnika s relapsnim ili refraktornim multiplim mijelomom. Lenalidomid (25 mg jedanput na dan peroralno 1. - 21. dana ponavljanih 28-dnevnih [4-tjednih] ciklusa) se primjenjivao zajedno s niskom dozom deksametazona od 40 mg tjedno (ili smanjenom dozom od 20 mg tjedno u bolesnika koji su imali > 75 godina ili indeks tjelesne mase [ITM] < 18,5). Liječenje supkutanom formulacijom lijeka DARZALEX nastavilo se do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.
- U kombinaciji s bortezomibom, lenalidomidom i deksametazonom (D-VRd) u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji su bili pogodni za transplantaciju. Bortezomib se primjenjivao supkutanom injekcijom u dozi od 1,3 mg/m² tjelesne površine dvaput tjedno u 1. i 2. tjednu. Lenalidomid se primjenjivao u peroralnoj dozi od 25 mg jedanput na dan 1. - 14. dana; deksametazon se primjenjivao u niskoj dozi od 40 mg tjedno u 3-tjednim ciklusima. Liječenje je ukupno trajalo 4 ciklusa.

U ispitivanje je bilo uključeno ukupno 199 bolesnika (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67). Rezultati za djelotvornost utvrđeni su računalnim algoritmom koristeći IMWG kriterije. Ispitivanje je postiglo primarnu mjeru ishoda, tj. ORR za D-VMP i D-Rd te VGPR ili bolji odgovor za D-VRd (vidjeti Tablicu 8).

Tablica 8: Rezultati za djelotvornost iz ispitivanja MMY2040

	D-VMP (n=67)	D-Rd (n=65)	D-VRd (n=67)
Ukupan odgovor (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) ^a	60 (89,6%)	61 (93,8%)	65 (97,0%)
90% CI(%)	(81,3%; 95,0%)	(86,5%; 97,9%)	(90,9%; 99,5%)
Striktan potpuni odgovor (sCR)	13 (19,4%)	12 (18,5%)	6 (9,0%)
Potpuni odgovor (CR)	19 (28,4%)	13 (20,0%)	5 (7,5%)
Vrlo dobar djelomičan odgovor (VGPR)	20 (29,9%)	26 (40,0%)	37 (55,2%)
Djelomičan odgovor (PR)	8 (11,9%)	10 (15,4%)	17 (25,4%)
VGPR ili bolji odgovor (sCR + CR + VGPR)	52 (77,6%)	51 (78,5%)	48 (71,6%)
90% CI(%)	(67,6%; 85,7%)	(68,4%; 86,5%)	(61,2%; 80,6%)

D-VMP = daratumumab-bortezomib-melfalan-prednizon; D-Rd = daratumumab-lenalidomid-deksametazon; D-VRd = daratumumab-bortezomib-lenalidomid-deksametazon; daratumumab = supkutana formulacija lijeka DARAZALEX; CI = interval pouzdanosti.

^a Na temelju podataka prikupljenih u liječenih ispitanika

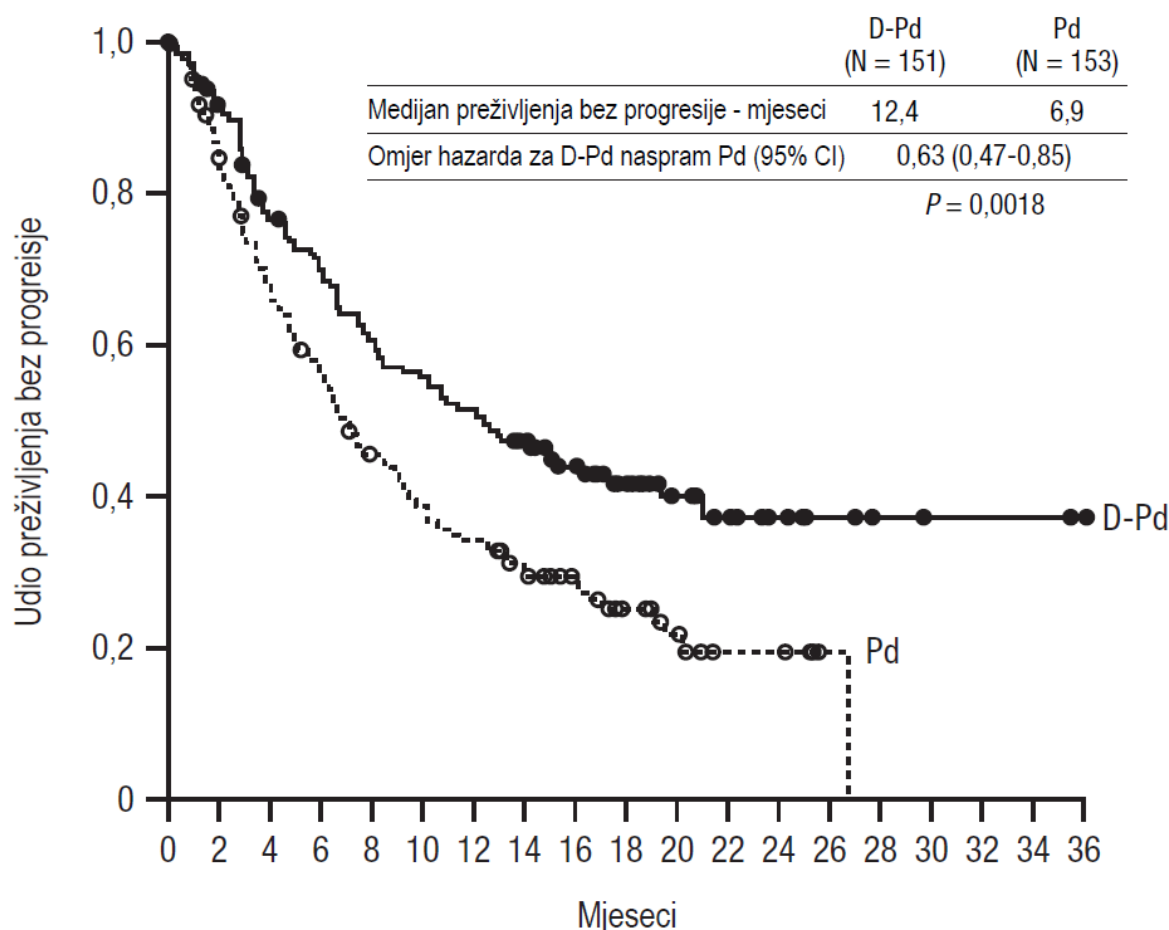
Kombinirano liječenje s pomalidomidom i deksametazonom (Pd):

Ispitivanje MMY3013 bilo je otvoreno, randomizirano, aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje faze III u kojem se uspoređivalo liječenje supkutanom formulacijom lijeka DARZALEX (1800 mg) u kombinaciji s pomalidomidom i niskom dozom deksametazona (D-Pd) s liječenjem pomalidomidom i niskom dozom deksametazona (Pd) u bolesnika s multiplim mijelomom koji su prethodno primili najmanje jednu liniju liječenja lenalidomidom i inhibitorom proteasoma (IP). Pomalidomid (4 mg jedanput na dan peroralno od 1. do 21. dana ponavljanih 28-dnevnih [4-tjednih] ciklusa) se primjenjivao s niskom dozom oralnog ili intravenskog deksametazona od 40 mg tjedno (ili sniženom dozom od 20 mg tjedno za bolesnike u dobi od > 75 godina). Na dane primjene supkutane formulacije lijeka DARZALEX, 20 mg deksametazona primijenjeno je kao premedikacija prije primjene lijeka DARZALEX, dok se ostatak doze primjenjivao dan nakon njegove primjene. Bolesnici liječeni sniženom dozom deksametazona primali su cijelu dozu od 20 mg kao premedikaciju prije primjene supkutane formulacije lijeka DARZALEX. Doze pomalidomida i deksametazona prilagođavale su se u skladu s proizvođačevim informacijama o lijeku. Liječenje se u obje skupine nastavilo do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Ukupno su randomizirana 304 bolesnika: 151 u skupinu koja je primala D-Pd i 153 u skupinu koja je primala Pd. Bolesnici s dokumentiranim dokazima progresije bolesti tijekom ili nakon posljednjeg terapijskog režima uključivali su se u ispitivanje. Bolesnici koji su imali osip ≥ 3 . stupnja tijekom prethodne terapije nisu se mogli uključiti, u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka za pomalidomid. Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su slične u obje liječene skupine. Medijan dobi bolesnika bio je 67 godina (raspon: 35 – 90 godina), 18% bolesnika bilo je u dobi od ≥ 75 godina, 53% bolesnika bili su muškarci, a 89% bijelci. Bolesnici su primili medijan od 2 prethodne linije liječenja. Svi su bolesnici prethodno primili liječenje inhibitorom proteasoma (IP) i lenalidomidom, a 56% bolesnika prethodno je primilo transplantaciju autolognih matičnih stanica (ASCT). Devedeset i šest posto (96%) bolesnika primilo je prethodno liječenje bortezomibom. Većina je bolesnika bila refraktorna na lenalidomid (80%), IP (48%) ili i na imunomodulator i na IP (42%). Jedanaest posto (11%) bolesnika primilo je jednu prethodnu liniju liječenja; svi su oni bili refraktorni na lenalidomid, a 32,4% njih bilo je refraktorno i na lenalidomid i na IP. Djelotvornost se ocjenjivala na temelju preživljenja bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS) prema IMWG kriterijima.

Nakon medijana praćenja od 16,9 mjeseci, primarna analiza PFS-a u ispitivanju MMY3013 pokazala je statistički značajno poboljšanje u skupini D-Pd u usporedbi sa skupinom Pd; medijan PFS-a iznosio je 12,4 mjeseca u skupini D-Pd te 6,9 mjeseci u skupini Pd (HR [95% CI]: 0,63 [0,47; 0,85]; p-vrijednost = 0,0018), što predstavlja smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti za 37% u bolesnika koji su primali D-Pd u odnosu na one koji su primali Pd. Medijan ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) nije dosegnut ni u jednoj od dvije liječene skupine.

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a u ispitivanju MMY3013



Bolesnici s rizikom

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

Dodatni rezultati za djelotvornost iz ispitivanja MMY3013 prikazani su u Tablici 9 u nastavku.

Tablica 9: Rezultati za djelotvornost iz ispitivanja MMY3013^a

	D-Pd (n=151)	Pd (n=153)
Ukupan odgovor (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)^a	104 (68,9%)	71 (46,4%)
p-vrijednost ^b	<0,0001	
Striktan potpuni odgovor (sCR)	14 (9,3%)	2 (1,3%)
Potpuni odgovor (CR)	23 (15,2%)	4 (2,6%)
Vrlo dobar djelomičan odgovor (VGPR)	40 (26,5%)	24 (15,7%)
Djelomičan odgovor (PR)	27 (17,9%)	41 (26,8%)
Stopa negativnog nalaza na MRD^c n (%)	13 (8,7%)	3 (2,0%)
95% CI (%)	(4,7%; 14,3%)	(0,4%; 5,6%)
p-vrijednost ^d	0,0102	

D-Pd=daratumumab-pomalidomid-deksametazon; Pd=pomalidomid-deksametazon; MRD=minimalna rezidualna bolest; CI=interval pouzdanosti.

^a Na temelju podataka prikupljenih u populaciji predviđenoj za liječenje.

^b p-vrijednost iz Cochran Mantel-Haenszelovog hi-kvadrat testa prilagođena za faktore stratifikacije.

^c Stopa negativnog nalaza na MRD temelji se na podacima iz populacije predviđene za liječenje i pragu od 10^{-5} .

^d p-vrijednost iz Fisherovog egzaktnog testa.

Kod bolesnika koji su odgovorili na liječenje medijan vremena do odgovora iznosio je 1 mjesec (raspon: 0,9 do 9,1 mjesec) u skupini D-Pd odnosno 1,9 mjeseci (raspon: 0,9 do 17,3 mjeseca) u skupini Pd. Medijan trajanja odgovora u skupini D-Pd nije dosegnut (raspon: 1 do 34,9+ mjeseci), dok je u skupini Pd iznosio 15,9 mjeseci (raspon: 1+ do 24,8 mjeseci).

Kombinirano liječenje s bortezomibom, ciklofosfamidom i deksametazonom u bolesnika s AL amiloidozom

Ispitivanje AMY3001, otvoreno, randomizirano, aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje faze III, usporedilo je liječenje supkutano formulacijom lijeka DARZALEX (1800 mg) u kombinaciji s bortezomibom, ciklofosfamidom i deksametazonom (D-VCd) s liječenjem samo bortezomibom, ciklofosfamidom i deksametazonom (VCd) u bolesnika s novodijagnosticiranom sistemskom AL amiloidozom. Randomizacija je bila stratificirana prema klasifikaciji srčane zahvaćenosti kod AL amiloidoze, državama u kojima se bolesnicima s AL amiloidozom obično nudi transplantacija autolognih matičnih stanica (ASCT) te bubrežnoj funkciji.

Svi bolesnici uključeni u ispitivanje AMY3001 imali su novodijagnosticiranu AL amiloidozu koja je zahvaćala najmanje jedan organ, mjerljivu hematološku bolest, zahvaćenost srca stupnja I – IIIA (prema europskoj modifikaciji Mayo klasifikacije iz 2004. godine) i zatajivanje srca stupnja I – IIIA prema NYHA klasifikaciji. Bolesnici sa zatajivanjem srca NYHA stupnja IIIB i IV nisu mogli biti uključeni u ispitivanje.

Bortezomib (supkutano, u dozi od 1,3 mg/m² tjelesne površine), ciklofosfamid (peroralno ili intravenski, u dozi od 300 mg/m² tjelesne površine; maksimalna doza 500 mg) i deksametazon (peroralno ili intravenski, u dozi od 40 mg ili smanjenoj dozi od 20 mg tjedno za bolesnike u dobi od > 70 godina ili indeksom tjelesne mase [ITM] < 18,5 te bolesnike s hipervolemijom, loše kontroliranom šećernom bolešću ili one koji nisu podnosili prethodnu terapiju steroidima) primjenjivali su se jednom tjedno, i to 1., 8., 15. i 22. dana ponavljanih 28-dnevnih [4-tjednih] ciklusa. Na dane primjene lijeka DARZALEX, 20 mg deksametazona primijenjeno je kao premedikacija prije injekcije lijeka DARZALEX, dok se ostatak doze primjenjivao dan nakon primjene tog lijeka. Bortezomib, ciklofosfamid i deksametazon primjenjivali su se tijekom šest 28-dnevnih [4-tjednih] ciklusa u obje liječene skupine, dok se liječenje lijekom DARZALEX nastavilo do progresije bolesti, početka sljedeće terapije ili najviše 24 ciklusa (~ 2 godine) od prve doze ispitivane terapije. Doze bortezomiba, ciklofosfamida i deksametazona prilagođavale su se u skladu s proizvođačevim informacijama o lijeku.

Ukupno je randomizirano 388 bolesnika: 195 u skupinu D-VCd i 193 u skupinu VCd. Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su slične u obje liječene skupine. Većina bolesnika (79%) imala je bolest slobodnih lakih lanaca tipa lambda. Medijan dobi bolesnika bio je 64 godine (raspon: 34 – 87 godina), 47% bolesnika imalo je ≥ 65 godina, 58% bolesnika bili su muškarci, 76% bijelci, 17% Azijci i 3% Afroamerikanci, a 23% bolesnika imalo je AL amiloidozu stadija I, njih 40% stadija II, 35% stadija IIIA te 2% stadija IIIB prema klasifikaciji srčane zahvaćenosti. Svi su bolesnici imali najmanje jedan zahvaćen organ, a medijan broja zahvaćenih organa bio je 2 (raspon: 1 – 6). Kod 66% bolesnika bilo je zahvaćeno 2 ili više organa. Zahvaćenost vitalnih organa bila je sljedeća: u 71% bolesnika srce, u 59% bolesnika bubrezi, a u 8% bolesnika jetra. Bolesnici sa senzornom perifernom neuropatijom 2. stupnja ili bolnom perifernom neuropatijom 1. stupnja nisu bili uključeni u ispitivanje. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je stopa potpunog hematološkog odgovora (engl. *hematologic complete response*, HemCR) prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju usuglašenih međunarodnih kriterija za amiloidozu. Ispitivanje AMY3001 pokazalo je poboljšanje potpunog hematološkog odgovora u skupini D-VCd u usporedbi s skupinom VCd. Rezultati za djelotvornost sažeto su prikazani u Tablici 10.

Tablica 10: Rezultati za djelotvornost iz ispitivanja AMY3001^a

	D-VCd (n=195)	VCd (n=193)	P- vrijednost
Stopa hematološkog potpunog odgovora (HemCR), n (%)	104 (53,3%)	35 (18,1%)	<0,0001 ^b
Vrlo dobar djelomični odgovor (VGPR), n (%)	49 (25,1%)	60 (31,1%)	
Djelomični odgovor (PR), n (%)	26 (13,3%)	53 (27,5%)	
Hematološki VGPR ili bolji odgovor (HemCR + VGPR), n (%)	153 (78,5%)	95 (49,2%)	<0,0001 ^b
Preživljenje bez progresije - oštećenja velikog organa (MOD-PFS), omjer hazarda uz 95% CI ^c	0,58 (0,36; 0,93)		0,0211 ^d

D-VCd=daratumumab-bortezomib-ciklofosfamid-deksametazon; VCd=bortezomib-ciklofosfamid-deksametazon

^a Na temelju podataka prikupljenih u populaciji predviđenoj za liječenje.

^b P-vrijednost iz Cochran Mantel Haenszelovog hi-kvadrat testa.

^c MOD-PFS definirao se kao hematološka progresija, pogoršanje funkcije velikog organa (srca ili bubrega) ili smrt.

^d Nominalna p-vrijednost iz log-rang testa ponderiranog za inverznu vjerojatnost cenzuriranja

Kod bolesnika koji su odgovorili na liječenje, medijan vremena do potpunog hematološkog odgovora iznosio je 60 dana (raspon: od 8 do 299 dana) u skupini D-VCd, odnosno 85 dana (raspon: od 14 do 340 dana) u skupini VCd. Medijan vremena do postizanja VGPR-a ili boljeg odgovora bio je 17 dana (raspon: od 5 do 336 dana) u skupini D-VCd, odnosno 25 dana (raspon: od 8 do 171 dan) u skupini VCd. Medijan trajanja potpunog hematološkog odgovora nije dosegnut ni u jednoj od te dvije skupine.

Medijan trajanja praćenja u ispitivanju iznosi 11,4 mjeseca. Medijan preživljenja bez progresije - oštećenja velikog organa nije dosegnut kod bolesnika ni u jednoj od dvije skupine.

Podaci o ukupnom preživljenju (OS) nisu bili zreli. Opaženo je ukupno 56 smrtnih ishoda [n=27 (13,8%) u skupini D-VCd naspram n=29 (15%) u skupini VCd].

Kliničko iskustvo s primjenom daratumumaba u obliku koncentrata za otopinu za infuziju (intravenska formulacija)

Novodijagnosticirani multipli mijelom

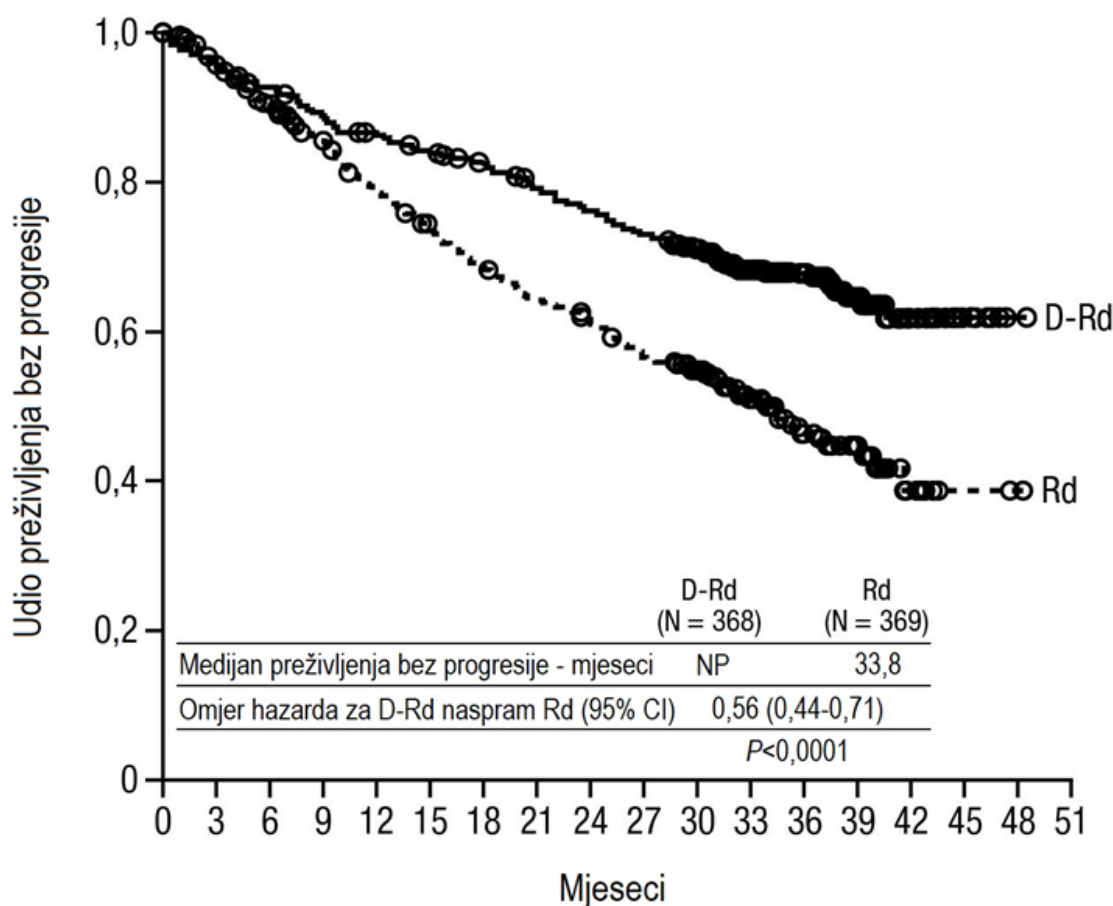
Kombinirano liječenje s lenalidomidom i deksametazonom u bolesnika kod kojih nije prikladna autologna transplantacija matičnih stanica:

Ispitivanje MMY3008, otvoreno, randomizirano, aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje faze III, usporedilo je liječenje intravenskom formulacijom daratumumaba u dozi od 16 mg/kg u kombinaciji s lenalidomidom i niskom dozom deksametazona (DRd) s liječenjem lenalidomidom i niskom dozom deksametazona (Rd) u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom. Lenalidomid (25 mg jedanput na dan peroralno 1.-21. dan ponavljanih 28-dnevnih [4-tjednih] ciklusa) primijenjen je s niskom dozom oralnog ili intravenskog deksametazona od 40 mg tjedno (ili sniženom dozom od 20 mg tjedno za bolesnike u dobi od > 75 godina ili s indeksom tjelesne mase [ITM] < 18,5). U dane primjene intravenske infuzije daratumumaba doza deksametazona primijenila se kao premedikacija prije infuzije. Doze lenalidomida i deksametazona prilagođavale su se u skladu s proizvođačevim informacijama o lijeku. Liječenje se nastavilo u obje skupine do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Ukupno je randomizirano 737 bolesnika: 368 u DRd skupinu i 369 u Rd skupinu. Početne demografske značajke i karakteristike bolesti bile su slične u obje liječene skupine. Medijan dobi bio je 73 godine (raspon: 45-90 godina), 44% bolesnika imalo je ≥ 75 godina. Većina bolesnika bili su bijelci (92%) i muškarci (52%), 34% imalo je ECOG funkcionalni status 0 (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG), 49,5% imalo je ECOG funkcionalni status 1, a 17% ECOG funkcionalni status ≥ 2. Dvadeset i sedam posto (27%) imalo je stadij I bolesti prema ISS klasifikaciji (engl. *International Staging System*), 43% imalo je ISS stadij II, a 29% ISS stadij III. Djelotvornost je bila procijenjena pomoću preživljenja bez progresije bolesti temeljenog na IMWG kriterijima.

Ispitivanje MMY3008 pokazalo je poboljšanje preživljenja bez progresije bolesti (PFS) u DRd skupini u usporedbi s Rd skupinom; medijan PFS-a nije dosegnut u DRd skupini, dok je u Rd skupini bio 31,9 mjeseci (omjer hazarda [HR]=0,56; 95% CI: 0,43; 0,73; $p<0,0001$), što predstavlja 44%-tno smanjenje rizika progresije bolesti ili smrti u bolesnika liječenih DRd-om. Rezultati ažurirane analize PFS-a približno 9 mjeseci nakon izvornog prekida prikupljanja kliničkih podataka (engl. *cutoff*) nastavili su pokazivati poboljšanje PFS-a za bolesnike u DRd skupini u usporedbi s Rd skupinom. Medijan PFS-a nije bio dosegnut u DRd skupini, dok je u Rd skupini iznosio 33,8 mjeseci (HR=0,56; 95% CI: 0,44; 0,71; $p<0,0001$).

Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a u ispitivanju MMY3008



Bolesnici s rizikom

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

Dodatni rezultati djelotvornosti iz ispitivanja MMY3008 prikazani su u Tablici 11 u nastavku.

Tablica 11: Dodatni rezultati djelotvornosti iz ispitivanja MMY3008^a

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Ukupni odgovor (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) ^a	342 (92,9%)	300 (81,3%)
p-vrijednost ^b	<0,0001	
Striktan potpuni odgovor (sCR)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Potpuni odgovor (CR)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Vrlo dobar djelomičan odgovor (VGPR)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Djelomičan odgovor (PR)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
CR ili bolje (sCR + CR)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
p-vrijednost ^b	<0,0001	
VGPR ili bolje (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
p-vrijednost ^b	<0,0001	

MRD negativna stopa ^{a, c} , n (%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
95% CI (%)	(19,9%; 28,9%)	(4,9%; 10,5%)
Omjer izgleda s 95%-tnim CI ^d	4,04 (2,55; 6,39)	
p-vrijednost ^e	<0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomid-deksametazon; Rd=lenalidomid-deksametazon; MRD=minimalna rezidualna bolest; CI=interval pouzdanosti

^a Temeljeno na populaciji predviđenoj za liječenje

^b p-vrijednost iz Cochran Mantel-Haenszelovog hi-kvadrat testa.

^c Temeljeno na pragu od 10^{-5}

^d Korištena je Mantel-Haenszelova procjena omjera izgleda za nestratificirane tablice. Omjer izgleda > 1 ukazuje na prednost za DRd.

^e p-vrijednost iz Fisherovog egzaktnog testa.

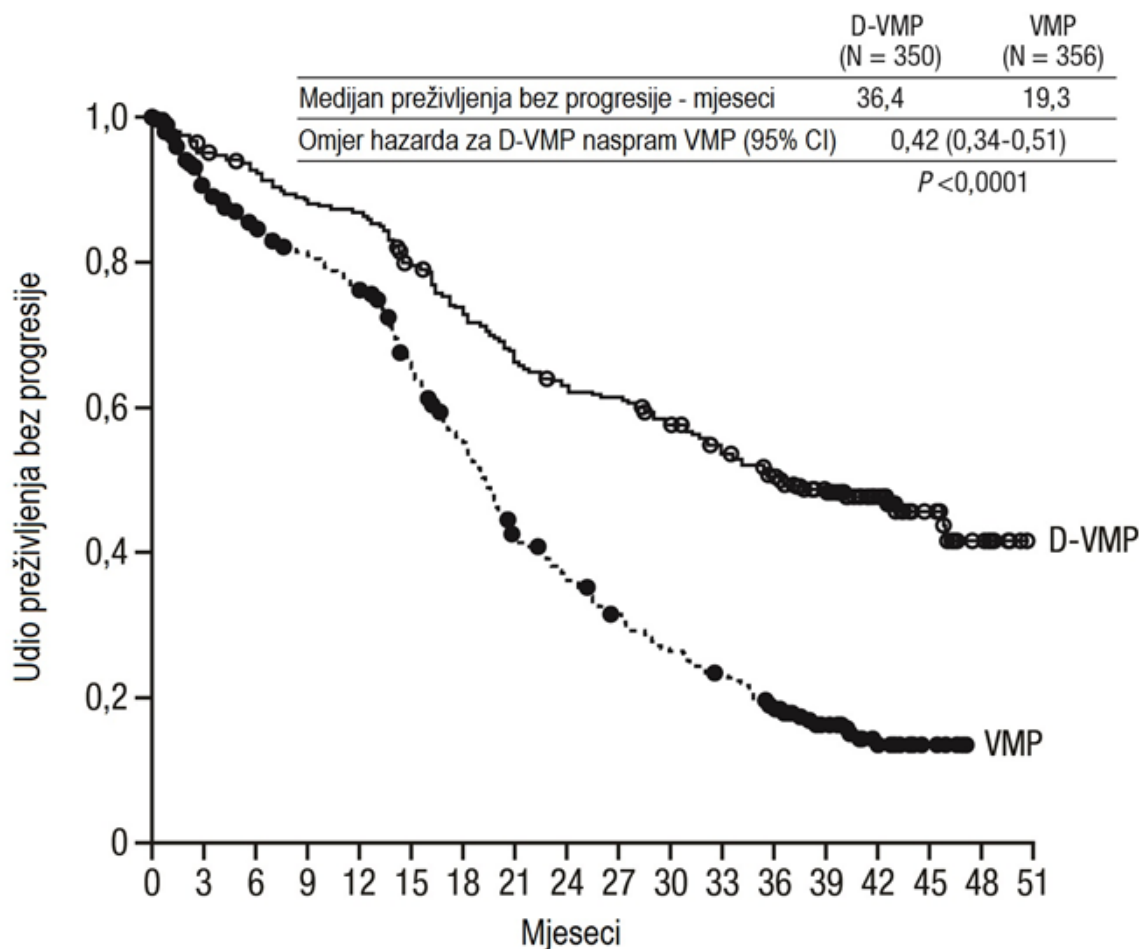
Kod bolesnika koji su odgovorili na liječenje, medijan vremena do odgovora iznosio je 1,05 mjeseci (raspon: 0,2 do 12,1 mjesec) u DRd skupini i 1,05 mjeseci (raspon: 0,3 do 15,3 mjeseca) u Rd skupini. Medijan trajanja odgovora nije bio dosegnut u DRd skupini, dok je u Rd skupini iznosio 34,7 mjeseci (95% CI: 30,8; nije se moglo procijeniti).

Kombinirano liječenje s bortezomibom, melfalanom i prednizonom (VMP) u bolesnika kod kojih nije prikladna autologna transplantacija matičnih stanica: Ispitivanje MMY3007, otvoreno, randomizirano, aktivno kontrolirano ispitivanje faze III, usporedilo je liječenje intravenskom formulacijom daratumumaba u dozi od 16 mg/kg u kombinaciji s bortezomibom, melfalanom i prednizonom (D-VMP), s VMP liječenjem u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom. Bortezomib je bio primijenjen supkutanom injekcijom u dozi od 1,3 mg/m² tjelesne površine dva puta tjedno u 1., 2., 4. i 5. tjednu tijekom prvog 6-tjednog ciklusa (1. ciklus; 8 doza), nakon čega je uslijedila primjena jedanput tjedno 1., 2., 4. i 5. tjedan još osam 6-tjednih ciklusa (2.-9. ciklus; 4 doze po ciklusu). Melfalan u dozi od 9 mg/m² i prednizon u dozi od 60 mg/m² primijenjeni su peroralno od 1. do 4. dana u devet 6-tjednih ciklusa (1.-9. ciklus). Liječenje intravenskom formulacijom daratumumaba nastavilo se do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Ukupno 706 bolesnika bilo je randomizirano: 350 u D-VMP skupinu i 356 u VMP skupinu. Demografske karakteristike i karakteristike bolesti na početku bile su slične između dvije liječene skupine. Medijan dobi bio je 71 (raspon: 40-93) godina, s 30% bolesnika u dobi od ≥ 75 godina. Većina su bili bijelci (85%), žene (54%), 25% je imalo ECOG funkcionalni status 0, 50% je imalo ECOG funkcionalni status 1 i 25% je imalo ECOG funkcionalni status 2. Bolesnici su imali IgG/IgA/mijelom lakih lanaca u 64%/22%/10% slučajeva, 19% je imalo stadij I bolesti prema ISS klasifikaciji, 42% je imalo ISS stadij II, 38% je imalo ISS stadij III i 84% je imalo citogenetiku standardnog rizika. Djelotvornost je bila procijenjena pomoću PFS-a temeljenog na IMWG kriterijima i ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS).

Nakon medijana praćenja od 16,5 mjeseci, primarna analiza PFS-a u ispitivanju MMY3007 pokazala je poboljšanje u D-VMP skupini u usporedbi s VMP skupinom; medijan PFS-a nije bio postignut u D-VMP skupini, dok je u VMP skupini bio 18,1 mjesec (HR=0,5; 95% CI: 0,38; 0,65; p<0,0001). Rezultati ažurirane analize PFS-a nakon medijana praćenja od 40 mjeseci nastavili su pokazivati poboljšanje PFS-a među bolesnicima u D-VMP skupini u odnosu na one u VMP skupini. Medijan PFS-a iznosio je 36,4 mjeseca u D-VMP skupini te 19,3 mjeseca u VMP skupini (HR=0,42; 95% CI: 0,34; 0,51; p<0,0001), što predstavlja 58%-tno smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti u bolesnika liječenih D-VMP-om.

Slika 3: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a u ispitivanju MMY3007

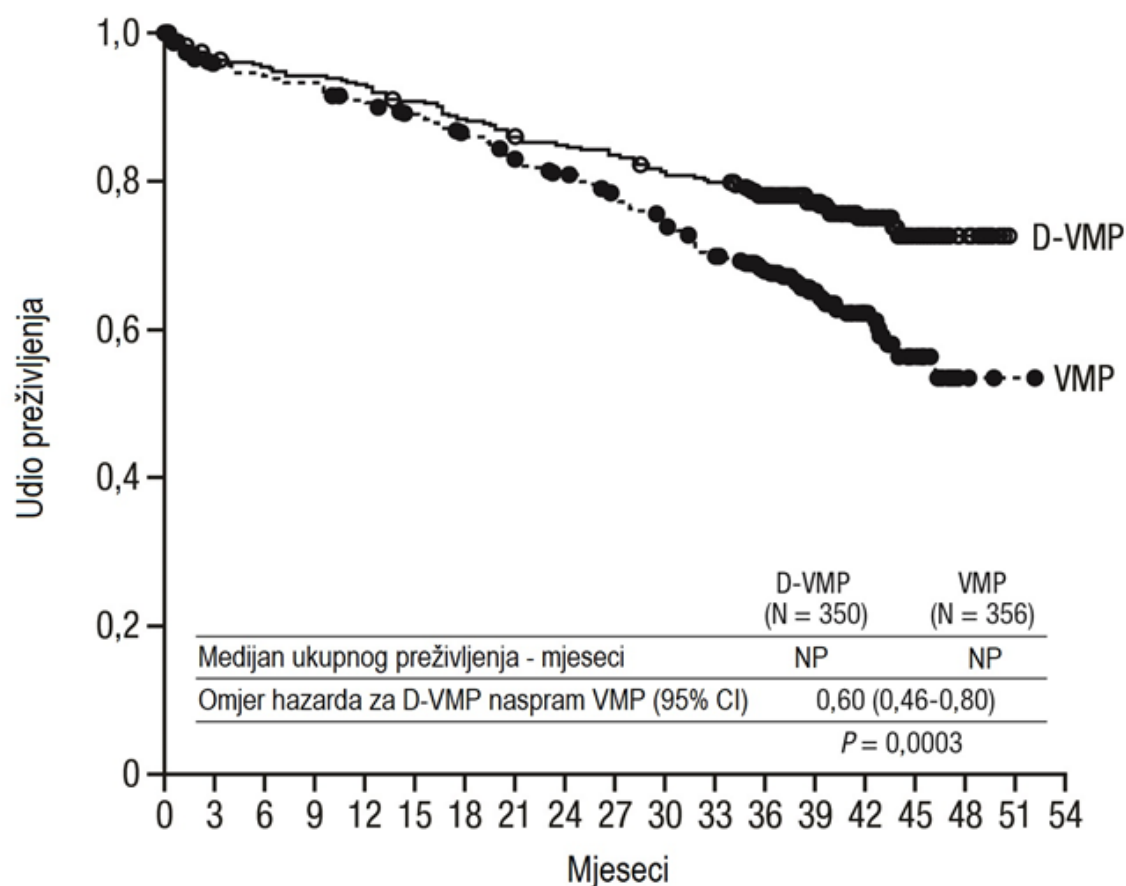


Bolesnici s rizikom

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

Nakon medijana praćenja od 40 mjeseci utvrđena je prednost D-VMP skupine u odnosu na VMP skupinu s obzirom na ukupno preživljenje (OS) (HR=0,60; 95% CI: 0,46; 0,80; p=0,0003), što predstavlja 40%-tno smanjenje rizika od smrti u bolesnika liječenih D-VMP-om. Medijan OS-a nije dosegnut ni u jednoj od dvije liječene skupine.

Slika 4: Kaplan-Meierova krivulja OS-a u ispitivanju MMY3007



Bolesnici s rizikom

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

Dodatni rezultati djelotvornosti iz ispitivanja MMY3007 prikazani su u Tablici 12 u nastavku.

Tablica 12: Dodatni rezultati djelotvornosti iz ispitivanja MMY3007^a

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Ukupni odgovor (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p-vrijednost ^b	<0,0001	
Striktan potpuni odgovor (sCR) [n(%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Potpuni odgovor (CR) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Vrlo dobar djelomičan odgovor (VGPR) [n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Djelomičan odgovor (PR) [n(%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
MRD negativna stopa (95% CI) ^c (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Omjer izgleda s 95%-tnim CI ^d	4,36 (2,64; 7,21)	
p-vrijednost ^e	<0,0001	

D-VMP=daratumumab-bortezomib-melfalan-prednizon; VMP=bortezomib-melfalan-prednizon; MRD=minimalna rezidualna bolest; CI=interval pouzdanosti

^a Temeljeno na populaciji predviđenoj za liječenje

^b p-vrijednost iz Cochran Mantel-Haenszelovog hi-kvadrat testa.

^c Temeljeno na pragu od 10^{-5}

^d Korištena je Mantel-Haenszelova procjena običnog omjera izgleda (engl. *common odds ratio*) za stratificirane tablice. Omjer izgleda > 1 ukazuje na prednost za D-VMP.

^e p-vrijednost iz Fisherovog egzaktnog testa.

Kod bolesnika koji su odgovorili na liječenje, medijan vremena do odgovora bio je 0,79 mjeseci (raspon: 0,4 do 15,5 mjeseci) u D-VMP skupini i 0,82 mjeseca (raspon: 0,7 do 12,6 mjeseci) u VMP skupini. Medijan trajanja odgovora nije bio postignut u D-VMP skupini i bio je 21,3 mjeseca (raspon: 18,4, nije se moglo procijeniti) u VMP skupini.

Analiza podskupina bila je provedena na bolesnicima u dobi od najmanje 70 godina, na onima u dobi od 65-69 godina s ECOG funkcionalnim statusom 2, i na onima mlađima od 65 godina sa značajnim komorbiditetom ili ECOG funkcionalnim statusom 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Rezultati djelotvornosti u ovoj podskupini bili su u skladu s onima u ukupnoj populaciji. U ovoj podskupini, medijan PFS-a nije postignut u D-VMP skupini, a bio je 17,9 mjeseci u VMP skupini (HR=0,56; 95% CI: 0,42; 0,75); $p < 0,0001$). Stopa ukupnog odgovora bila je 90% u D-VMP skupini i 74% u VMP skupini (VGPR stopa: 29% u D-VMP skupini i 26% u VMP skupini; CR: 22% u D-VMP skupini i 18% u VMP skupini; sCR stopa: 20% u D-VMP skupini i 7% u VMP skupini). Rezultati iz sigurnosti primjene u ovoj podskupini bili su u skladu s onima u ukupnoj populaciji. Nadalje, sigurnosna analiza podskupine bolesnika s ECOG funkcionalnim statusom 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), također je bila u skladu s onom u ukupnoj populaciji.

Kombinirano liječenje bortezomibom, talidomidom i deksametazonom (VTd) u bolesnika kod kojih je prikladna transplantacija autolognih matičnih stanica (ASCT):

Ispitivanje MMY3006 bilo je dvodijelno, otvoreno, randomizirano, aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje faze III. U prvom dijelu ispitivanja uspoređivalo se uvodno i konsolidacijsko liječenje intravenskom formulacijom daratumumaba u dozi od 16 mg/kg u kombinaciji s bortezomibom, talidomidom i deksametazonom (D-VTd) s liječenjem bortezomibom, talidomidom i deksametazonom (VTd) u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom pogodnih za ASCT. Faza konsolidacijskog liječenja započela je najmanje 30 dana nakon ASCT-a, kada se bolesnik dovoljno oporavio, a usađivanje je bilo dovršeno. U drugom dijelu ispitivanja, ispitanici s najmanje djelomičnim odgovorom (engl. *partial response*, PR) do 100. dana nakon transplantacije bili su ponovo randomizirani u omjeru 1:1 na skupinu koja je primala terapiju održavanja daratumumabom ili skupinu koja nije primala lijek. U nastavku su opisani samo rezultati iz prvog dijela ispitivanja.

Bortezomib se primjenjivao supkutanom ili intravenskom injekcijom u dozi od 1,3 mg/m² tjelesne površine dvaput tjedno tijekom 2 tjedna (1., 4., 8. i 11. dana) u sklopu ponovljenih 28-dnevnih (4-tjednih) ciklusa uvodnog liječenja (1. - 4. ciklus) te dvaju ciklusa konsolidacijskog liječenja (5. i 6. ciklus) nakon ASCT-a koji je proveden poslije 4. ciklusa liječenja. Talidomid se primjenjivao peroralno u dozi od 100 mg na dan tijekom šest ciklusa primjene bortezomiba. Deksametazon (peroralna ili intravenska formulacija) se u 1. i 2. ciklusu liječenja primjenjivao u dozi od 40 mg 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. i 23. dana, dok se u 3. i 4. ciklusu primjenjivao u dozi od 40 mg 1. i 2. dana, a zatim u dozi od 20 mg pri sljedećim primjenama (8., 9., 15. i 16. dana). U 5. i 6. ciklusu liječenja deksametazon se primjenjivao u dozi od 20 mg 1., 2., 8., 9., 15. i 16. dana. Na dane primjene intravenske infuzije daratumumaba doza deksametazona primjenjivala se intravenski prije infuzije. Doze bortezomiba, talidomida i deksametazona prilagođavale su se u skladu s proizvođačevim informacijama o lijeku.

Ukupno je randomizirano 1085 bolesnika: 543 u skupinu koja je primala D-VTd te 542 u skupinu koja je primala VTd. Početne demografske značajke i karakteristike bolesti bile su slične u obje liječene skupine. Medijan dobi iznosio je 58 godina (raspon: 22 - 65). Svi bolesnici imali su ≤ 65 godina: njih 43% bilo je u dobnoj skupini od ≥ 60 do 65 godina, njih 41% u dobnoj skupini od ≥ 50 do 60 godina, a njih 16% bilo je mlađe od 50 godina. Većina bolesnika bili su muškarci (59%), 48% bolesnika imalo je ECOG funkcionalni status 0, njih 42% ECOG funkcionalni status 1, a njih 10% ECOG funkcionalni status 2. Četrdeset posto (40%) bolesnika imalo je stadij I prema ISS klasifikaciji, njih 45% imalo je stadij II, a njih 15% stadij III.

Djelotvornost se ocjenjivala na temelju stope striktnog potpunog odgovora (sCR) 100. dana nakon transplantacije i poboljšanja preživljenja bez progresije bolesti (PFS).

Tablica 13: Rezultati za djelotvornost iz ispitivanja MMY3006^a

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	P vrijednost ^b
Ocjena odgovora 100. dana nakon transplantacije			
Striktan potpuni odgovor (sCR)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010
CR ili bolji odgovor (sCR+CR)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	<0,0001
Vrlo dobar djelomični ili bolji odgovor (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
Negativan nalaz na MRD ^{c, d} n(%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	<0,0001
95% CI (%)	(59,5%; 67,8%)	(39,3%; 47,8%)	
Omjer izgleda uz 95% CI ^e	2,27 (1,78; 2,90)		
Negativan nalaz na MRD u kombinaciji s CR ili boljim odgovorom ^c n(%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	<0,0001
95% CI (%)	(29,7%; 37,9%)	(16,6%; 23,5%)	
Omjer izgleda uz 95% CI ^e	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd=daratumumab-bortezomib-talidomid-deksametazon; VTd=bortezomib-talidomid-deksametazon; MRD=minimalna rezidualna bolest; CI=interval pouzdanosti

^a Temeljeno na populaciji predviđenoj za liječenje

^b p-vrijednost iz Cochran Mantel-Haenszelovog hi-kvadrat testa.

^c Temeljeno na pragu od 10⁻⁵

^d Bez obzira na IMWG odgovor

^e Korištena je Mantel-Haenszelova procjena običnog omjera izgleda za stratificirane tablice.

Rezultati PFS analize dobiveni cenzuriranjem bolesnika koji su bili randomizirani na terapiju održavanja daratumumabom u drugoj randomizaciji, u trenutku druge randomizacije bili su HR=0,50; 95% CI: 0,34; 0,75; p=0,0005.

Relapsni/refraktorni multipli mijelom

Monoterapija:

Klinička djelotvornost i sigurnost intravenske formulacije daratumumaba u monoterapiji u liječenju odraslih bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom čija je prethodna terapija uključivala inhibitor proteasoma i imunomodulator i kod kojih je dokazana progresija bolesti pri zadnjoj terapiji, dokazane su u dva otvorena ispitivanja.

U ispitivanju MMY2002, 106 bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom primalo je intravensku formulaciju daratumumaba u dozi od 16 mg/kg do progresije bolesti. Medijan dobi bolesnika iznosio je 63,5 godina (raspon: 31 – 84 godine), 11% bolesnika imalo je ≥75 godina, 49% bolesnika bili su muškarci, a 79% bijelci. Medijan prethodnih terapijskih linija koje su bolesnici primili bio je 5. Osamdeset posto (80%) bolesnika prethodno je podvrgnuto presađivanju autolognih matičnih stanica (ASCT). Prethodne terapije uključivale su bortezomib (99%), lenalidomid (99%), pomalidomid (63%) i karfilzomib (50%). Na početku ispitivanja, 97% bolesnika bilo je refraktorno na posljednju liniju liječenja, njih 95% bilo je refraktorno i na inhibitor proteasoma i na imunomodulator, 77% ih je bilo refraktorno na alkilirajuće lijekove, 63% na pomalidomid, a 48% na karfilzomib.

Rezultati za djelotvornost iz unaprijed planirane interim analize na temelju ocjene neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva prikazani su u Tablici 14 u nastavku.

Tablica 14: Rezultati za djelotvornost iz ispitivanja MMY2002 prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva

Mjera ishoda za djelotvornost	Daratumumab u intravenskoj dozi od 16 mg/kg N=106
Stopa ukupnog odgovora ¹ (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	31 (29,2)
95% CI (%)	(20,8; 38,9)
Striktan potpuni odgovor (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Potpuni odgovor (CR) [n]	0
Vrlo dobar djelomičan odgovor (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Djelomičan odgovor (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Stopa kliničke koristi (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Medijan trajanja odgovora [mjeseci (95% CI)]	7,4 (5,5; NP)
Medijan vremena do odgovora [mjeseci (raspon)]	1 (0,9; 5,6)

¹ Primarna mjera ishoda za djelotvornost (kriteriji Međunarodne radne skupine za mijelom)

CI (engl. *confidence interval*)=interval pouzdanosti; NP=ne može se procijeniti; MR (engl. *minimal response*)=minimalan odgovor

Stopa ukupnog odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) u ispitivanju MMY2002 bila je slična neovisno o vrsti prethodne terapije za mijelom.

U trenutku ažuriranja podataka o preživljenju nakon medijana praćenja od 14,7 mjeseci, medijan ukupnog preživljenja (OS) iznosio je 17,5 mjeseci (95% CI: 13,7; ne može se procijeniti).

U ispitivanju GEN501, 42 bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom primala su intravensku formulaciju daratumumaba u dozi od 16 mg/kg do progresije bolesti. Medijan dobi bolesnika iznosio je 64 godine (raspon: 44 – 76 godina), 64% bolesnika bili su muškarci, a 76% bijelci. Medijan prethodnih terapijskih linija koje su bolesnici primili bio je 4. Sedamdeset i četiri posto (74%) bolesnika prethodno je podvrgnuto ASCT-u. Prethodne terapije uključivale su bortezomib (100%), lenalidomid (95%), pomalidomid (36%) i karfilzomib (19%). Na početku ispitivanja, 76% bolesnika bilo je refraktorno na posljednju liniju liječenja, njih 64% bilo je refraktorno i na inhibitor proteasoma i na imunomodulator, 60% ih je bilo refraktorno na alkilirajuće lijekove, 36% na pomalidomid, a 17% na karfilzomib.

Unaprijed planirana interim analiza pokazala je da je liječenje daratumumabom u dozi od 16 mg/kg dovelo do ORR-a od 36%, uz CR od 5% i VGPR od 5%. Medijan vremena do odgovora iznosio je 1 mjesec (raspon: 0,5 – 3,2 mjeseca). Medijan trajanja odgovora nije dosegnut (95% CI: 5,6 mjeseci; ne može se procijeniti).

U trenutku ažuriranja podataka o preživljenju nakon medijana praćenja od 15,2 mjeseca, medijan OS-a nije bio dosegnut (95% CI: 19,9 mjeseci; ne može se procijeniti), a 74% bolesnika još je bilo živo.

Kombinirano liječenje s lenalidomidom:

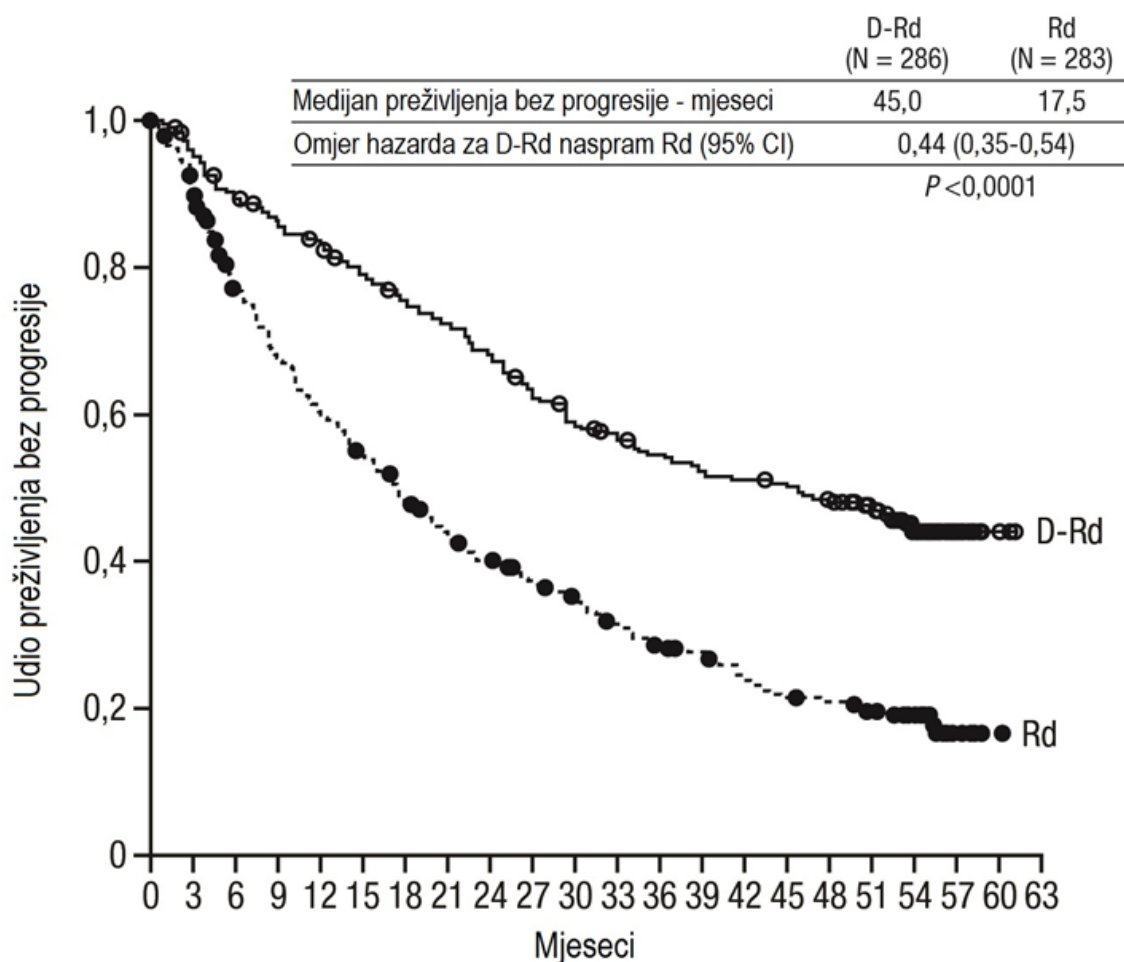
Ispitivanje MMY3003, otvoreno, randomizirano, aktivnim lijekom- kontrolirano ispitivanje faze III, usporedilo je liječenje intravenskom formulacijom daratumumaba u dozi od 16 mg/kg u kombinaciji s lenalidomidom i niskom dozom deksametazona (DRd) s liječenjem lenalidomidom i niskom dozom deksametazona (Rd) u bolesnika s relapsnim ili refraktornim multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju. Lenalidomid (25 mg jedanput na dan uzimano peroralno 1.-21. dan ponavljanih 28-dnevnih [4-tjednih] ciklusa) primijenjen je s niskom dozom deksametazona od 40 mg/tjedan (ili sniženom dozom od 20 mg/tjedno za bolesnike >75 godina ili s ITM-om < 18,5). U dane primjene intravenske infuzije daratumumaba primijenjena je doza od 20 mg deksametazona prije infuzije, a ostatak je primijenjen dan nakon infuzije. Liječenje se nastavilo u obje skupine do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Ukupno je randomizirano 569 bolesnika; 286 u DRd skupinu i 283 u Rd skupinu. Početne demografske vrijednosti i karakteristike bolesti bile su slične između skupine liječene intravenskom formulacijom daratumumaba i kontrolne skupine. Medijan dobi bolesnika bio je 65 godina (raspon 34

do 89 godina) i 11% je imalo ≥ 75 godina. Većina bolesnika (86%) prethodno je primilo inhibitor proteasoma (IP), 55% bolesnika prethodno je primilo imunomodulator, uključujući 18% bolesnika koji su prethodno primili lenalidomid; i 44% bolesnika koji su prethodno primili i inhibitor proteasoma i imunomodulator. Na početku, 27% bolesnika bilo je refraktno na posljednju liniju liječenja. Osamnaest posto (18%) bolesnika bilo je refraktno samo na inhibitore proteasoma, a 21% bilo je refraktno na bortezomib. Bolesnici refraktni na lenalidomid bili su isključeni iz ispitivanja.

Nakon medijana praćenja od 13,5 mjeseci, primarna analiza PFS-a u ispitivanju MMY3003 pokazala je poboljšanje u skupini daratumumab + lenalidomid + deksametazon (DRd) u usporedbi sa skupinom lenalidomid + deksametazon (Rd); medijan PFS-a nije postignut u DRd skupini, a bio je 18,4 mjeseca u Rd skupini (HR=0,37; 95% CI: 0,27; 0,52; $p < 0,0001$). Rezultati ažurirane analize PFS-a nakon medijana praćenja od 55 mjeseci nastavili su pokazivati poboljšanje PFS-a među bolesnicima u DRd skupini u odnosu na one u Rd skupini. Medijan PFS-a iznosio je 45,0 mjeseci u DRd skupini te 17,5 mjeseci u Rd skupini (HR=0,44; 95% CI: 0,35; 0,54; $p < 0,0001$), što predstavlja 56%-tno smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti u bolesnika liječenih DRd-om (vidjeti Sliku 5).

Slika 5: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a u ispitivanju MMY3003



Bolesnici s rizikom

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

Dodatni rezultati djelotvornosti iz ispitivanja MMY3003 prikazani su u Tablici 15 u nastavku.

Tablica 15: Dodatni rezultati djelotvornosti iz ispitivanja MMY3003

Broj bolesnika s mogućnošću ocjene odgovora	DRd (n=281)	Rd (n=276)
Ukupni odgovor (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-vrijednost ^a	< 0,0001	
Striktan potpuni odgovor (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Potpuni odgovor (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Vrlo dobar djelomični odgovor (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Djelomičan odgovor (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Medijan vremena do odgovora [mjeseci (95% CI)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Medijan trajanja odgovora [mjeseci (95% CI)]	NP (NP, NP)	17,4 (17,4; NP)
MRD negativna stopa (95% CI) ^b (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Omjer izgleda s 95% CI ^c	9,31 (4,31; 20,09)	
P-vrijednost ^d	< 0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomid-deksametazon; Rd=lenalidomid-deksametazon; MRD=minimalna residualna bolest; CI=interval pouzdanosti; NP=nije procjenjivo.

^a p-vrijednost uz Cochran Mantel-Haenszel Hi-kvadrat test.

^b Na temelju populacije predviđene za liječenje i praga od 10⁻⁵

^c Koristi se Mantel-Haenszelova procjena običnog omjera izgleda (engl. *common odds ratio*, OR). Omjer izgleda > 1 ukazuje na prednost za DRd.

^d p-vrijednost iz Fisherovog egzaktnog testa.

Medijan ukupnog preživljenja nije bio dostignut ni za jednu od liječenih skupina. S ukupnim medijanom praćenja od 13,5 mjeseci, omjer hazarda za ukupno preživljenje bio je 0,64 (95% CI: 0,40; 1,01; p=0,0534).

Kombinirano liječenje s bortezomibom:

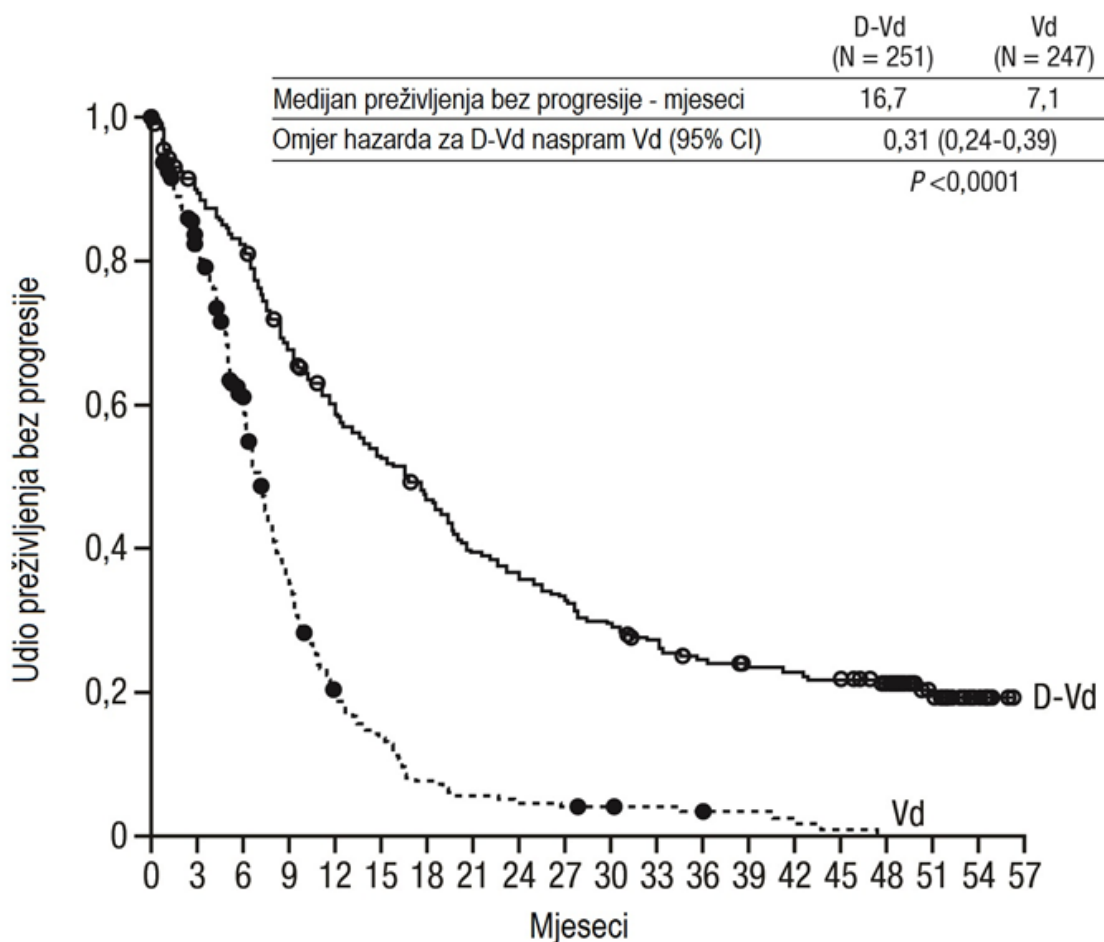
Ispitivanje MMY3004, otvoreno, randomizirano, aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje faze III, usporedilo je liječenje intravenskom formulacijom daratumumaba u dozi od 16 mg/kg u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom (DVd), s liječenjem bortezomibom i deksametazonom (Vd) u bolesnika s relapsnim ili refraktornim multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju. Bortezomib je bio primijenjen supkutanom injekcijom ili intravenskom injekcijom u dozi od 1,3 mg/m² površine tijela dva puta tjedno tijekom dva tjedna (1., 4., 8. i 11. dan) u ponovljenim 21-dnevnim (3-tjednim) ciklusima liječenja, tijekom ukupno 8 ciklusa. Deksametazon je bio primijenjen peroralno u dozi od 20 mg 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. dan svakog od 8 ciklusa bortezomiba (80 mg/tjedan tijekom dva od tri tjedna ciklusa bortezomiba) li sniženom dozom od 20 mg/tjedan za bolesnike >75 godina, ITM <18,5, slabo kontroliranom šećernom bolešću ili prethodnim nepodnošenjem steroidnog terapije. U dane primjene intravenske infuzije daratumumaba 20 mg doze deksametazona bilo je primijenjeno kao lijek koji se primjenjuje prije infuzije. Liječenje intravenskom formulacijom daratumumaba nastavilo se do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Randomizirano je ukupno 498 bolesnika; 251 u skupinu DVd i 247 u Vd skupinu. Početne demografske značajke i karakteristike bolesti bile su slične između skupine liječene intravenskom formulacijom daratumumaba i kontrolne skupine. Medijan dobi bolesnika bio je 64 godine (raspon 30 do 88 godina) i 12% imalo je ≥75 godina. Šezdeset i devet posto (69%) bolesnika prethodno je primilo inhibitor proteasoma (66% je primilo bortezomib) i 76% primilo je imunomodulator (42% je primilo lenalidomid). Na početku je 32% bolesnika bilo je refraktorno na posljednju liniju liječenja. Trideset i tri posto (33%) bolesnika bilo je refraktorno samo na imunomodulator, a 28% bilo je refraktorno na lenalidomid. Bolesnici refraktorni na bortezomib bili su isključeni iz ispitivanja.

Nakon medijana praćenja od 7,4 mjeseca, primarna analiza PFS-a u ispitivanju MMY3004 pokazala je poboljšanje u DVd skupini u usporedbi s Vd skupinom; medijan PFS-a nije postignut u DVd skupini, a bio je 7,2 mjeseca u Vd skupini (HR [95% CI]: 0,39 [0,28; 0,53]; p-vrijednost<0,0001). Rezultati ažurirane analize PFS-a nakon medijana praćenja od 50 mjeseci nastavili su pokazivati poboljšanje

PFS-a među bolesnicima u DVd skupini u odnosu na one u Vd skupini. Medijan PFS-a iznosio je 16,7 mjeseci u DVd skupini te 7,1 mjesec u Vd skupini (HR [95% CI]: 0,31 [0,24; 0,39]; p-vrijednost<0,0001), što predstavlja 69%-tno smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti u bolesnika liječenih DVd-om u odnosu na one liječene Vd-om (vidjeti Sliku 6).

Slika 6: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a u ispitivanju MMY3004



Bolesnici s rizikom

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

Dodatni rezultati djelotvornosti iz ispitivanja MMY3004 prikazani su u Tablici 16 u nastavku.

Tablica 16: Dodatni rezultati djelotvornosti iz ispitivanja MMY3004

Broj bolesnika s mogućnošću procjene odgovora	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Ukupni odgovor (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	199 (82,9)	148 (63,2)
p-vrijednost ^a	< 0,0001	
Striktni potpuni odgovor (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Potpuni odgovor (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Vrlo dobar djelomični odgovor (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Djelomičan odgovor (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Medijan vremena do odgovora [mjeseci (raspon)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Medijan trajanja odgovora [mjeseci (95% CI)]	NP (11,5; NP)	7,9 (6,7; 11,3)

MRD negativna stopa (95% CI) ^b (%)	8,8% (5,6%; 13,0%)	1,2% (0,3%; 3,5%)
Omjer izgleda s 95% CI ^c	9,04 (2,53; 32,21)	
P-vrijednost ^d	0,0001	

DVd=daratumumab-bortezomib-deksametazon; Vd=bortezomib-deksametazon; MRD=minimalna rezidualna bolest; CI=interval pouzdanosti; NE=nije procjenjivo.

^a p-vrijednost uz Cochran Mantel-Haenszel Hi-kvadrat test.

^b Temeljeno na populaciji predviđenoj za liječenje i pragu od 10^{-5}

^c Koristi se Mantel-Haenszelova procjena običnog omjera izgleda. Omjer izgleda > 1 ukazuje na prednost za DVd.

^d p-vrijednost iz Fisherovog egzaktnog testa.

Medijan ukupnog preživljenja nije bio dostignut ni za jednu od liječenih skupina. S ukupnim medijanom praćenja od 7,4 mjeseci (95% CI: 0,0; 14,9), omjer hazarda za ukupno preživljenje bio je 0,77 (95% CI: 0,47; 1,26; $p=0,2975$).

Elektrofiziologija srca

Kao velik protein, daratumumab ima nisku vjerojatnost direktne interakcije s ionskim kanalima. Učinak daratumumaba na QTc interval procijenjen je u otvorenom ispitivanju s 83 bolesnika (ispitivanje GEN501) s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom nakon infuzija daratumumaba (4 - 24 mg/kg). Linearna miješana PK-PD analiza nije pokazala veliko povećanje srednjeg QTc intervala (tj. veće od 20 ms) kod C_{max} daratumumaba.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka DARZALEX u svim podskupinama pedijatrijske populacije za multipli mijelom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

U bolesnika s multiplim mijelomom ispitivanje izloženosti daratumumabu u monoterapiji nakon primjene supkutane formulacije lijeka DARZALEX u preporučenoj dozi od 1800 mg (jedanput tjedno tijekom 8 tjedana, zatim jedanput svaka dva tjedna tijekom 16 tjedana, a nakon toga jednom mjesečno) u odnosu na izloženost nakon primjene intravenske formulacije daratumumaba u dozi od 16 mg/kg primijenjene prema istom rasporedu pokazalo je neinferiornost s obzirom na jednu od primarnih mjera ishoda - C_{trough} (prije primjene doze 1. dana 3. ciklusa), pri čemu je srednja vrijednost \pm standardno odstupanje (engl. *standard deviation*, SD) iznosila 593 ± 306 $\mu\text{g/ml}$ u odnosu na 522 ± 226 $\mu\text{g/ml}$ za intravensku formulaciju daratumumaba, uz geometrijsku srednju vrijednost omjera koncentracija od 107,93% (90% CI: 95,74 - 121,67).

U ispitivanju kombinirane terapije AMY3001, koje je uključivalo bolesnike s AL amiloidozom, maksimalan C_{trough} (prije primjene doze 1. dana 3. ciklusa) bio je sličan onome u bolesnika s multiplim mijelomom, uz srednju vrijednost \pm SD od 597 ± 232 $\mu\text{g/ml}$ nakon primjene supkutane formulacije lijeka DARZALEX u preporučenoj dozi od 1800 mg (jedanput tjedno tijekom 8 tjedana, zatim jedanput svaka dva tjedna tijekom 16 tjedana, a nakon toga jednom mjesečno).

Nakon primjene preporučene doze od 1800 mg DARZALEX otopine za supkutanu injekciju, vršne koncentracije (C_{max}) povećale su se 4,8 puta, a ukupna izloženost ($AUC_{0-7 \text{ dana}}$) 5,4 puta od prve do posljednje tjedne doze (8. doze). Najveće vrijednosti najnižih koncentracija DARZALEX otopine za supkutanu injekciju obično se opažaju na kraju režima doziranja jedanput tjedno i kod primjene u monoterapiji i kod primjene u kombiniranoj terapiji.

U bolesnika s multiplim mijelomom simulirane najniže koncentracije lijeka nakon 6 tjednih doza od 1800 mg DARZALEX otopine za supkutanu injekciju u kombiniranoj terapiji bile su slične onima nakon primjene doza od 1800 mg DARZALEX otopine za supkutanu injekciju u monoterapiji.

U bolesnika s multiplim mijelomom, izloženost daratumumabu u ispitivanju kombinirane primjene s pomalidomidom i deksametazonom (ispitivanje MMY3013) bila je slična onoj kod primjene u monoterapiji, uz maksimalnu srednju vrijednost C_{trough} (prije primjene doze 1. dana 3. ciklusa) \pm SD od

537 ± 277 µg/ml nakon primjene supkutane formulacije lijeka DARZALEX u preporučenoj dozi od 1800 mg (jedanput tjedno tijekom 8 tjedana, zatim jedanput svaka dva tjedna tijekom 16 tjedana, a nakon toga jednom mjesečno).

Apsorpcija i distribucija

Kod primjene DARZALEX otopine za supkutanu injekciju u preporučenoj dozi od 1800 mg u bolesnika s multiplim mijelomom apsolutna bioraspoloživost lijeka iznosi 69%, uz stopu apsorpcije od 0,012 h⁻¹ i vršne koncentracije koje se postižu nakon 70 - 72 h (T_{max}). Kod primjene preporučene doze od 1800 mg u bolesnika s AL amiloidozom apsolutna bioraspoloživost nije procijenjena, konstanta stope apsorpcije iznosila je 0,77 dan⁻¹ (8,31% CV), a vršne koncentracije postignute su nakon 3 dana.

Modelom predviđena srednja vrijednost volumena distribucije u središnjem odjeljku iznosila je 5,25 l (36,9% CV), a u perifernom odjeljku (V₂) 3,78 l kod primjene daratumumaba u monoterapiji, dok je modelom predviđena srednja vrijednost volumena distribucije u V₁ iznosila 4,36 l (28,0% CV), a u V₂ 2,80 l kad se daratumumab primjenjivao u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom u bolesnika s multiplim mijelomom. U bolesnika s AL amiloidozom modelom procijenjen prividni volumen distribucije nakon supkutane primjene iznosi 10,8 l (3,1% CV). Ti rezultati ukazuju na to da se daratumumab prvenstveno lokalizira u krvožilnom sustavu, uz ograničenu distribuciju u tkiva izvan krvožilnog sustava.

Metabolizam i eliminacija

Farmakokinetika daratumumaba ovisi i o koncentraciji i o vremenu, uz paralelnu linearnu i nelinearnu (saturabilnu) eliminaciju, koja je karakteristična za klirens posredovan ciljnim mjestom. Srednja vrijednost klirensa daratumumaba procijenjena populacijskim farmakokinetičkim modelom iznosi 4,96 ml/h (58,7% CV) kod primjene daratumumaba u monoterapiji, odnosno 4,32 ml/h (43,5% CV) kad se daratumumab primjenjuje u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom u bolesnika s multiplim mijelomom. U bolesnika s AL amiloidozom prividni klirens nakon supkutane primjene iznosi 210 ml na dan (4,1% CV). Modelom utvrđena geometrijska srednja vrijednost poluvijeka povezanog s linearnom eliminacijom iznosi 20,4 dana (22,4% CV) kod primjene daratumumaba u monoterapiji, odnosno 19,7 dana (15,3% CV) kad se daratumumab primjenjuje u kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom u bolesnika s multiplim mijelomom te 27,5 dana (74,0% CV) u bolesnika s AL amiloidozom. Kod primjene lijeka u monoterapiji i kombiniranim protokolima stanje dinamičke ravnoteže postiže se približno 5 mjeseci nakon početka primjene jedanput svaka 4 tjedna prema preporučenom rasporedu i dozi (1800 mg; jedanput tjedno tijekom 8 tjedana, zatim svaka 2 tjedna tijekom 16 tjedana, a nakon toga svaka 4 tjedna).

Provedena je populacijska farmakokinetička analiza utemeljena na podacima o primjeni DARZALEX otopine za supkutanu injekciju u ispitivanjima primjene u monoterapiji i kombiniranoj terapiji u bolesnika s multiplim mijelomom, a predviđeni farmakokinetički parametri izloženosti sažeto su prikazani u Tablici 17.

Tablica 17: Izloženost daratumumabu nakon primjene supkutane formulacije lijeka DARZALEX (1800 mg) ili intravenske formulacije daratumumaba (16 mg/kg) u monoterapiji u bolesnika s multiplim mijelomom

Farmakokinetički parametri	Ciklusi	Supkutana formulacija daratumumaba Medijan (5.; 95. percentil)	Intravenska formulacija daratumumaba Medijan (5.; 95. percentil)
C_{trough} ($\mu\text{g/ml}$)	1. ciklus, 1. tjedna doza	123 (36; 220)	112 (43; 168)
	2. ciklus, posljednja tjedna doza (C_{trough} 1. dana 3. ciklusa)	563 (177; 1063)	472 (144; 809)
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	1. ciklus, 1. tjedna doza	132 (54; 228)	256 (173; 327)
	2. ciklus, posljednja tjedna doza	592 (234; 1114)	688 (369; 1061)
$\text{AUC}_{0-7 \text{ dana}}$ ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{dan}$)	1. ciklus, 1. tjedna doza	720 (293; 1274)	1187 (773; 1619)
	2. ciklus, posljednja tjedna doza	4017 (1515; 7564)	4019 (1740; 6370)

Provedena je populacijska farmakokinetička analiza utemeljena na podacima o primjeni DARZALEX otopine za supkutanu injekciju u kombiniranoj terapiji kod 211 bolesnika s AL amiloidozom. Kod primjene preporučene doze od 1800 mg predviđene koncentracije daratumumaba bile su nešto više, no općenito su se kretale unutar istog raspona kao i kod bolesnika s multiplim mijelomom.

Tablica 18: Izloženost daratumumabu nakon primjene supkutane formulacije lijeka DARZALEX (1800 mg) u bolesnika s AL amiloidozom

Farmakokinetički parametri	Ciklusi	Supkutana formulacija daratumumaba Medijan (5.; 95. percentil)
C_{trough} ($\mu\text{g/ml}$)	1. ciklus, 1. tjedna doza	138 (86; 195)
	2. ciklus, posljednja tjedna doza (C_{trough} 1. dana 3. ciklusa)	662 (315; 1037)
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	1. ciklus, 1. tjedna doza	151 (88; 226)
	2. ciklus, posljednja tjedna doza	729 (390; 1105)
$\text{AUC}_{0-7 \text{ dana}}$ ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{dan}$)	1. ciklus, 1. tjedna doza	908 (482; 1365)
	2. ciklus, posljednja tjedna doza	4855 (2562; 7522)

Posebne populacije

Dob i spol

Na temelju populacijskih farmakokinetičkih analiza provedenih u bolesnika (u dobi od 33 - 92 godine) koji su primali monoterapiju ili različite kombinirane terapije, utjecaj dobi na farmakokinetiku daratumumaba nije bio statistički značajan. Nije potrebna individualizacija liječenja na temelju dobi bolesnika.

Spol je imao statistički značajan utjecaj na farmakokinetičke parametre u bolesnika s multiplim mijelomom, ali ne i u bolesnika s AL amiloidozom. Opažena je nešto veća izloženost lijeku u žena nego u muškaraca, no razlika u izloženosti ne smatra se klinički važnom. Nije potrebna individualizacija liječenja na temelju spola bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena formalna ispitivanja supkutane formulacije lijeka DARZALEX u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Provedene su populacijske farmakokinetičke analize utemeljene na otprije postojećim podacima o bubrežnoj funkciji u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih supkutanom formulacijom lijeka DARZALEX u monoterapiji te u bolesnika s multiplim mijelomom ili AL amiloidozom koji su taj lijek primali u različitim kombiniranim terapijama. Nisu primijećene klinički značajne razlike u izloženosti daratumumabu između bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i onih s normalnom funkcijom bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena formalna ispitivanja supkutane formulacije lijeka DARZALEX u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

Provedene su populacijske farmakokinetičke analize u bolesnika s multiplim mijelomom koji su primali supkutanu formulaciju lijeka DARZALEX u monoterapiji te u bolesnika s multiplim mijelomom ili AL amiloidozom koji su taj lijek primali u različitim kombiniranim terapijama. Nisu primijećene klinički značajne razlike u izloženosti daratumumabu između bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom i onih s blagim oštećenjem jetrene funkcije. Budući da je broj bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetrene funkcije bio vrlo malen, ne mogu se donijeti smisleni zaključci za te populacije.

Rasa

Na temelju populacijskih farmakokinetičkih analiza provedenih u bolesnika koji su primali supkutanu formulaciju lijeka DARZALEX u monoterapiji ili u različitim kombiniranim terapijama, izloženost daratumumabu bila je slična neovisno o rasi.

Tjelesna težina

Primjena fiksne doze od 1800 mg supkutane formulacije lijeka DARZALEX u monoterapiji dovela je do odgovarajuće izloženosti lijeku u svim podskupinama bolesnika prema tjelesnoj težini. U bolesnika s multiplim mijelomom srednja vrijednost C_{trough} 1. dana 3. ciklusa u podskupini bolesnika manje tjelesne težine (≤ 65 kg) bila je 60% viša, a u podskupini veće tjelesne težine (> 85 kg) 12% niža nego u skupini koja je primala intravensku formulaciju daratumumaba. U nekih je bolesnika tjelesne težine > 120 kg opažena manja izloženost, koja može dovesti do smanjene djelotvornosti lijeka. Međutim, to se opažanje temelji na ograničenom broju bolesnika.

U bolesnika s AL amiloidozom nisu opažene značajne razlike u C_{trough} među bolesnicima različite tjelesne težine.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološki podaci dobiveni su iz ispitivanja daratumumaba na čimpanzama te ispitivanja zamjenskog anti-CD38 protutijela na makaki majmunima. Nisu provedena ispitivanja kronične toksičnosti.

Nisu provedena ispitivanja na životinjama u svrhu utvrđivanja kancerogenog potencijala daratumumaba.

Nisu provedena ispitivanja na životinjama kojima bi se ocijenili mogući učinci daratumumaba na reprodukciju ili razvoj niti utvrdili njegovi mogući učinci na plodnost mužjaka i ženki.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti, genotoksičnosti ni plodnosti kod primjene rekombinantne ljudske hijaluronidaze. Nisu opaženi učinci na reproduktivna tkiva i funkciju kao ni sistemska izloženost hijaluronidazi u majmuna koji su 39 tjedana primali supkutanu dozu od 22 000 U/kg tjedno (doza 12 puta veća od doze predviđene za ljude). Budući da je hijaluronidaza rekombinantan oblik endogene ljudske hijaluronidaze, ne očekuju se kancerogenost, mutageneza ni učinci na plodnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

rekombinantna ljudska hijaluronidaza (rHuPH20)
L-histidin
L-histidinklorid hidrat
L-metionin
polisorbat 20

sorbitol (E420)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj se lijek ne smije koristiti s drugim materijalima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

1 godina

Tijekom roka valjanosti lijek se u neotvorenoj bočici može čuvati na sobnoj temperaturi ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 24 sata. Nakon što se lijek izvadi iz hladnjaka, ne smije se vraćati u hladnjak (vidjeti dio 6.6).

Pripremljena štrcaljka

Dokazana je kemijska i fizička stabilnost štrcaljke u uporabi tijekom 4 sata na sobnoj temperaturi do 30°C i sobnom osvjetljenju. S mikrobiološkog stanovišta, ako metoda otvaranja ne isključuje rizik od mikrobnog onečišćenja, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja lijeka u uporabi odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

15 ml otopine u staklenoj bočici (staklo tipa 1) zatvorenoj elastomernim čepom i aluminijskim zaštitnim zatvaračem s *flip-off* kapicom, koja sadrži 1800 mg daratumumaba. Veličina pakiranja: 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

DARZALEX otopina za supkutanu injekciju namijenjena je samo za jednokratnu uporabu i spremna je za primjenu.

DARZALEX otopina za supkutanu injekciju treba biti bistra do opalescentna i bezbojna do žuta otopina. Ne smije se upotrijebiti ako sadrži neprozirne čestice, ako je promijenila boju ili ako primijetite bilo kakve druge strane čestice.

DARZALEX otopina za supkutanu injekciju kompatibilna je sa štrcaljkama od polipropilena i polietilena, kompletima za supkutanu infuziju od polipropilena, polietilena ili polivinil klorida (PVC) te iglama za prijenos i injiciranje lijeka načinjenima od nehrđajućeg čelika.

Bočicu s DARZALEX otopinom za supkutanu injekciju treba izvaditi iz hladnjaka ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$) te pustiti da postigne sobnu temperaturu ($15^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$). Neotvorena bočica može se čuvati na sobnoj temperaturi i sobnom osvjetljenju tijekom najviše 24 sata u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne izlagati lijek izravnoj sunčevoj svjetlosti. Ne tresti.

Štrcaljku za primjenu lijeka treba pripremiti u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima. Nakon što se DARZALEX otopina za supkutanu injekciju prenese iz bočice u štrcaljku, može se čuvati najviše 4 sata na sobnoj temperaturi i sobnom osvjetljenju (vidjeti dio 6.3).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1101/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. svibnja 2016
Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

Biogen Inc.
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
North Carolina
27709
Sjedinjene Američke Države

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Irska

Samsung Biologics Co, LTD
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
Republika Koreja

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka DARZALEX (daratumumab) u promet u svim zemljama članicama, nositelj odobrenja mora dogovoriti sadržaj i format edukacijskih materijala, s ciljem povećanja svijesti o važnom identificiranom riziku „Interferencije kod tipiziranja krvi (manje značajan antigen) (Pozitivan indirektan Coombsov test)” i osiguranja smjernica kako njime upravljati.

Nositelj odobrenja treba osigurati da u svakoj zemlji članici u kojoj se lijek DARZALEX (daratumumab) nalazi na tržištu, svi zdravstveni radnici i bolesnici za koje se očekuje da će propisivati, izdavati i primati ovaj lijek imaju pristup odnosno dobiju sve ispod navedeno.

Edukacijski materijali za zdravstvene radnike i banke krvi, trebaju sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Vodič za zdravstvene radnike i banke krvi, s ciljem savjetovanja o riziku od interferencije kod tipiziranja krvi i kako ga smanjiti;
- Karticu s upozorenjima za bolesnika.

Vodič za zdravstvene radnike i banke krvi treba sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Prije početka liječenja daratumumabom svi bolesnici trebaju biti tipizirani i probirani, a kao alternativa u obzir se može uzeti fenotipizacija;
- Daratumumabom posredovan pozitivan indirektan Coombsov test (interferira s križnim probama krvi) može potrajati do 6 mjeseci nakon posljednje infuzije lijeka, stoga zdravstveni radnik treba savjetovati bolesnika da sa sobom nosi Karticu s upozorenjima za bolesnika do 6 mjeseci nakon završetka liječenja;
- Daratumumab vezan za eritrocite može otežati detekciju protutijela na manje značajne antigene u bolesnikovu serumu;
- Nema utjecaja na određivanje bolesnikove krvne grupe (ABO) ni Rh faktora;
- Metode za ublažavanje interferencije daratumumaba uključuju tretiranje reagentnih eritrocita ditiotreitolum (DTT-om) kako bi se prekinulo vezanje daratumumaba ili druge lokalno validirane metode. Budući da je Kell sustav krvnih grupa također osjetljiv na tretiranje DTT-om, nakon isključivanja ili identificiranja alopolutijela uz pomoć eritrocita tretiranih DTT-om potrebno je uvesti Kell-negativne jedinice. S druge strane, može se u obzir također uzeti genotipizacija;
- Ako je potrebna hitna transfuzija, mogu se primijeniti ABO/RhD-kompatibilni eritrociti za koje nije provedena križna proba, u skladu s praksom lokalne banke krvi;
- U slučaju planirane transfuzije, potrebno je obavijestiti centre za transfuziju krvi o toj interferenciji s nalazima indirektnog antiglobulinskog testa;
- Napomena da je potrebno pročitati sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC);
- Napomena da je bolesnicima potrebno dati Karticu s upozorenjima za bolesnika i savjetovati ih da pročitaju uputu o lijeku (*engl. Package Leaflet PL*).

Kartica s upozorenjima za bolesnika, treba sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Poruku upozorenja za zdravstvene radnike koji liječe bolesnika u bilo koje vrijeme, uključujući i hitna stanja, da bolesnik uzima lijek DARZALEX (daratumumab), i da je to liječenje povezano s važnim identificiranim rizikom od interferencije kod tipiziranja krvi (manje

značajan antigen) (pozitivan indirektan Coombsov test), koje može potrajati i do 6 mjeseci nakon posljednje infuzije lijeka, te jasnu napomenu da bolesnik treba nastaviti nositi ovu karticu do 6 mjeseci nakon završetka liječenja;

- Kontakt podatke propisivača lijeka DARZALEX (daratumumab);
- Napomenu da je potrebno pročitati uputu o lijeku (*engl. Package Leaflet PL*).
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Kako bi se dalje procijenila djelotvornost supkutano primijenjenog daratumumaba u kombinaciji s ciklofosfamidom, bortezomibom i deksametazonom za liječenje odraslih bolesnika s novodijagnosticiranom sistemskom amiloidozom lakih lanaca (AL amiloidozom), nositelj odobrenja mora podnijeti finalne rezultate ukupnog preživljenja (OS) u ispitivanju AMY3001 study.	3. kvartal 2025.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA PAKIRANJE ZA POČETAK LIJEČENJA KOJE SE SASTOJI OD 11 PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
daratumumab

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica s 5 ml koncentrata sadrži 100 mg daratumumaba (20 mg/ml).
Jedna bočica s 20 ml koncentrata sadrži 400 mg daratumumaba (20 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ledena acetatna kiselina, manitol (E421), polisorbit 20, natrijev acetat trihidrat, natrijev klorid, voda za injekcije. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

koncentrat za otopinu za infuziju
Pakiranje za početak liječenja: 11 bočica (6 x bočice od 5 ml + 5 x bočice od 20 ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte tresti.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1101/003

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (100 mg/400 mg) ZA 1 BOČICU KAO UNUTARNJE PAKIRANJE/SASTAVNICA PAKIRANJA ZA POČETAK LIJEČENJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
daratumumab

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica s 5 ml koncentrata sadrži 100 mg daratumumaba (20 mg/ml).
Jedna bočica s 20 ml koncentrata sadrži 400 mg daratumumaba (20 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ledena acetatna kiselina, manitol (E421), polisorbat 20, natrijev acetat trihidrat, natrijev klorid, voda za injekcije. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica, 100 mg/5 mL
1 bočica, 400 mg/20 mL
Sastavnica pakiranja za početak liječenja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte tresti.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1101/003

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (100 mg/400 mg) (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
daratumumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica s 5 ml koncentrata sadrži 100 mg daratumumaba (20 mg/ml).
Jedna bočica s 20 ml koncentrata sadrži 400 mg daratumumaba (20 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ledena acetatna kiselina, manitol (E421), polisorbit 20, natrijev acetat trihidrat, natrijev klorid, voda za injekcije. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica, 100 mg/5 ml
1 bočica, 400 mg/20 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte tresti.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
daratumumab
Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU JEDINICA LIJEKA

100 mg/5 ml
400 mg/20 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

DARZALEX 1800 mg otopina za injekciju
daratumumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 15 ml sadrži 1800 mg daratumumaba (120 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: rekombinantna ljudska hijaluronidaza (rHuPH20), L-histidin, L-histidinklorid hidrat, L-metionin, polisorbitat 20, sorbitol, voda za injekcije. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za supkutanu primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ne tresti.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1101/004

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

DARZALEX 1800 mg otopina za injekciju
daratumumab
Supkutano

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU JEDINICA LIJEKA

15 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju daratumumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je DARZALEX i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati DARZALEX
3. Kako primjenjivati DARZALEX
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati DARZALEX
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je DARZALEX i za što se koristi

Što je DARZALEX

DARZALEX je lijek za rak koji sadrži djelatnu tvar daratumumab. On pripada skupini lijekova koji se zovu „monoklonska protutijela”. Monoklonska protutijela su proteini koji su dizajnirani da prepoznaju i pričvrste se na specifične ciljeve u tijelu. Daratumumab je dizajniran da se pričvrsti za specifične stanice raka u Vašem tijelu kako bi imunski sustav mogao uništiti te stanice raka.

Za što se DARZALEX koristi

DARZALEX se koristi u odraslih osoba u dobi od 18 ili više godina koji imaju vrstu raka koja se zove „multipli mijelom”. To je rak koštane srži.

2. Što morate znati prije nego počnete primati DARZALEX

Ne smijete primiti DARZALEX

- ako ste alergični na daratumumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Nemojte primiti DARZALEX ako se nešto od gore navedenoga odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite DARZALEX.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite DARZALEX:

Reakcije na infuziju

DARZALEX se daje u obliku infuzije (ukapavanjem) u venu. Prije i nakon svake infuzije lijeka DARZALEX primit ćete lijekove koji će pomoći smanjiti vjerojatnost razvoja reakcija na infuziju (pogledajte odlomak „Lijekovi koji se primjenjuju tijekom liječenja lijekom DARZALEX” u dijelu 3.). Te se reakcije mogu javiti tijekom infuzije ili unutar 3 dana nakon nje.

U nekim slučajevima možete doživjeti tešku alergijsku reakciju koja može uključivati otečeno lice, usne, usta, jezik ili grlo, poteškoće s gutanjem ili disanjem ili osip koji svrbi (koprivnjača). Neke ozbiljne alergijske reakcije i druge teške reakcije na infuziju dovele su do smrti.

Odmah se obratite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju od reakcija na infuziju navedenih na početku dijela 4.

Ako razvijete reakcije na infuziju, možda će Vam biti potrebni drugi lijekovi ili će se možda morati smanjiti brzina infuzije ili prekinuti njezina primjena. Nakon što se te reakcije povuku ili ublaže, infuzija se može ponovno započeti.

Nastup tih reakcija najvjerojatniji je tijekom prve infuzije. Ako jednom doživite reakciju na infuziju, manja je vjerojatnost da će se to ponovno dogoditi. Ako razvijete jaku reakciju na infuziju, liječnik će možda odlučiti da se ne liječite lijekom DARZALEX.

Snižen broj krvnih stanica

DARZALEX može sniziti broj bijelih krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcija i krvnih stanica koje se zovu krvne pločice koje pomažu pri zgrušavanju krvi. Recite svom liječniku ako razvijete bilo koji simptom infekcije poput vrućice ili bilo koje simptome sniženog broja krvnih pločica kao što su stvaranje modrica i krvarenje.

Transfuzije krvi

Ako Vam je potrebna transfuzija krvi, najprije će se provesti krvna pretraga za određivanje Vaše krvne grupe. DARZALEX može utjecati na nalaze te krvne pretrage. Obavijestite osobu koja provodi pretragu da primete DARZALEX.

Hepatitis B

Obavijestite liječnika ako ste ikada imali ili bi mogli imati infekciju virusom hepatitisa B. To je zato što DARZALEX može uzrokovati ponovnu aktivaciju virusa hepatitisa B. Liječnik će provjeravati postoje li znakovi ove infekcije prije, tijekom i neko vrijeme nakon liječenja lijekom DARZALEX. Odmah obavijestite liječnika ako se pojave znakovi umora koji se pogoršava, ili Vam požute koža ili bjeloočnice.

Djeca i adolescenti

DARZALEX se ne smije davati djeci ili adolescentima mlađima od 18 godina. Naime, nije poznato kako će ovaj lijek djelovati na njih.

Drugi lijekovi i DARZALEX

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje i lijekove koje možete nabaviti bez recepta te biljne lijekove.

Trudnoća

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primete DARZALEX.

Ako zatrudnite tijekom liječenja ovim lijekom, odmah se obratite svom liječniku ili medicinskoj sestri. Vi i Vaš liječnik odlučit ćete je li korist liječenja ovim lijekom veća od rizika za Vaše dijete.

Kontracepcija

Žene koje primaju DARZALEX moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 3 mjeseca nakon njega.

Dojenje

Vi i Vaš liječnik odlučit ćete je li korist dojenja veća od rizika za Vaše dijete. Naime, ovaj se lijek može izlučiti u majčino mlijeko, a nije poznato kako će utjecati na dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Možete osjetiti umor nakon uzimanja lijeka DARZALEX, što može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

DARZALEX sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 9,3 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici od 5 ml. To odgovara 0,46% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 37,3 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici od 20 ml. To odgovara 1,86% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati DARZALEX

Koliko ćete lijeka primiti

Vaš će liječnik odrediti dozu i raspored primjene lijeka DARZALEX. Doza lijeka DARZALEX će ovisiti o Vašoj tjelesnoj težini.

Uobičajena početna doza lijeka DARZALEX je 16 mg po kilogramu tjelesne težine. DARZALEX se može primjenjivati sam ili zajedno s drugim lijekovima koji se koriste za liječenje multiplog mijeloma.

Kada se primjenjuje sam, DARZALEX se primjenjuje na sljedeći način:

- jedanput na tjedan tijekom prvih 8 tjedana
- zatim jedanput svaka 2 tjedna tijekom 16 tjedana
- i nakon toga jedanput svaka 4 tjedna toliko dugo dok se Vaše stanje ne pogorša.

Kada se DARZALEX primjenjuje zajedno s drugim lijekovima liječnik Vam može promijeniti vremenski razmak između doza, kao i broj doza koje ćete primiti.

U prvom tjednu liječnik Vam može primijeniti dozu lijeka DARZALEX podijeljenu kroz dva uzastopna dana.

Kako se lijek primjenjuje

DARZALEX će Vam dati liječnik ili medicinska sestra. Primjenjuje se ukapavanjem u venu („intravenskom infuzijom“) tijekom nekoliko sati.

Lijekovi koji se primjenjuju tijekom liječenja lijekom DARZALEX

Možda ćete primiti lijekove koji smanjuju vjerojatnost razvoja herpes zoster.

Prije svake infuzije lijeka DARZALEX primit ćete lijekove koji će pomoći smanjiti vjerojatnost razvoja reakcija na infuziju. Oni mogu uključivati:

- lijekove za alergijsku reakciju (antihistaminike)
- lijekove za upalu (kortikosteroide)
- lijekove za vrućicu (poput paracetamola)

Nakon svake infuzije lijeka DARZALEX primit ćete lijekove (poput kortikosteroida) kako bi se smanjila vjerojatnost razvoja reakcija na infuziju.

Osobe s dišnim tegobama

Ako imate dišnih tegoba, poput astme ili kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB), primit ćete lijekove za udisanje koji će pomoći ublažiti Vaše dišne tegobe:

- lijekove koji pomažu održati dišne putove u plućima otvorenima (bronhodilatatore)
- lijekove koji ublažavaju oticanje i nadraženost pluća (kortikosteroide)

Ako primite više lijeka DARZALEX nego što ste trebali

Ovaj će Vam lijek dati liječnik ili medicinska sestra. U malo vjerojatnom slučaju da primite previše lijeka (predoziranje), liječnik će Vas nadzirati kako bi uočio moguće nuspojave.

Ako ste zaboravili doći na termin za primjenu lijeka DARZALEX

Vrlo je važno da dolazite na sve dogovorene termine kako biste bili sigurni da je liječenje djelotvorno. Ako propustite dogovoreni termin, dogovorite novi što je prije moguće.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Reakcije na infuziju

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova reakcije na infuziju tijekom infuzije ili unutar 3 dana nakon nje. Možda će Vam biti potrebni drugi lijekovi ili će se možda morati smanjiti brzina infuzije ili prekinuti njezina primjena.

Te reakcije uključuju sljedeće simptome:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- zimica
- grlobolja, kašalj
- mučnina
- povraćanje
- svrbež nosa, curenje iz nosa ili začepljen nos
- nedostatak zraka ili druge dišne tegobe.

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- nelagoda u prsnom košu
- omaglica ili ošamućenost (sniženi krvni tlak)
- svrbež
- piskanje u plućima.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- teške alergijske reakcije koje mogu uključivati otečeno lice, usne, usta, jezik ili grlo, poteškoće s gutanjem ili disanjem ili osip koji svrbi (koprivnjača). Pogledajte dio 2.

Ako se pojavi bilo koja od gore navedenih reakcija na infuziju, odmah o tome obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru.

Ostale nuspojave

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- vrućica
- izraziti umor
- proljev
- zatvor
- smanjen tek
- glavobolja
- oštećenje živca koje može uzrokovati trnce, utrnulost ili bol
- visoki krvni tlak
- mišićni grčevi
- oticanje šaka, zglobova ili stopala
- osjećaj slabosti
- bol u leđima
- zimica
- infekcija pluća (upala pluća)
- bronhitis
- infekcija dišnih putova – poput nosa, sinusa ili grla
- nizak broj crvenih krvnih stanica koje prenose kisik krvlju (anemija)

- nizak broj bijelih krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcija (neutropenija, limfopenija, leukopenija)
- nizak broj jedne vrste krvnih stanica zvanih krvne pločice (trombociti) koje pomažu pri zgrušavanju krvi (trombocitopenija)
- neuobičajen osjećaj na koži (poput trnaca ili žmaraca)

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- nepravilni otkucaji srca (treperenje srčanih pretkljetki)
- nakupljanje tekućine u plućima radi kojeg imate nedostatak zraka
- gripa
- infekcija mokraćnih putova
- teška infekcija u cijelom tijelu (sepsa)
- dehidracija
- nesvjestica
- visoke razine šećera u krvi
- niske razine kalcija u krvi
- upala gušterače
- vrsta infekcije herpes virusom (citomegalovirusna infekcija)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- upala jetre (hepatitis)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati DARZALEX

DARZALEX će se čuvati u bolnici ili klinici.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što DARZALEX sadrži

- Djelatna tvar je daratumumab. Jedan ml koncentrata sadrži 20 mg daratumumaba. Jedna bočica s 5 ml koncentrata sadrži 100 mg daratumumaba. Jedna bočica s 20 ml koncentrata sadrži 400 mg daratumumaba.
- Ostali sastojci su ledena acetatna kiselina, manitol (E421), polisorbit 20, natrijev acetat trihidrat, natrijev klorid i voda za injekcije (pogledajte odlomak „DARZALEX sadrži natrij” u dijelu 2.).

Kako DARZALEX izgleda i sadržaj pakiranja

DARZALEX je koncentrat za otopinu za infuziju te bezbojna do žuta tekućina.

DARZALEX dolazi u kartonskoj kutiji koja sadrži 1 staklenu bočicu.

DARZALEX također dolazi u pakiranju za početak liječenja koje sadrži 11 bočica: (6 x bočice od 5 ml + 5 x bočice od 20 ml).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

Proizvođač

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

NL-2333 CB Leiden

Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Malta

AM MANGION LTD

Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH

Tel: +49 2137 955 955

jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.

Tel: +31 76 711 1111

janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal

Tel: +372 617 7410

ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS

Tlf: +47 24 12 65 00

jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH

Tel: +43 1 610 300

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

Latvija

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Ovaj lijek namijenjen je samo za jednokratnu uporabu.

Pripremite otopinu za infuziju koristeći tehniku aspetičke izrade kako slijedi:

- Izračunajte dozu (mg), ukupan volumen (ml) otopine lijeka DARZALEX koji je potreban i potreban broj bočica lijeka DARZALEX na temelju bolesnikove tjelesne težine.

- Provjerite je li otopina lijeka DARZALEX bezbojna do žuta. Nemojte je upotrijebiti ako sadrži neprozirne čestice, ako je promijenila boju ili ako primijetite bilo kakve druge strane čestice.
- Koristeći aseptičnu tehniku, iz infuzijske vrećice/spremnika izvucite volumen 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida za injekciju jednak potrebnom volumenu otopine lijeka DARZALEX koji će se dodati.
- Izvucite potreban volumen otopine lijeka DARZALEX iz bočica i razrijedite ga dodavanjem u istu infuzijsku vrećicu/spremnik koji sadrži 0,9%-tnu otopinu natrijeva klorida za injekciju. Infuzijske vrećice/spremnici moraju biti načinjeni od polivinilklorida (PVC), polipropilena (PP), polietilena (PE) ili poliolefinske mješavine (PP+PE). Razrjeđivanje provedite u odgovarajućim aseptičnim uvjetima. Bacite sav neupotrijebljen lijek koji je preostao u bočici.
- Nježno okrenite vrećicu/spremnik da biste promiješali otopinu. Nemojte je tresti.
- Prije uporabe, vizualno pregledajte lijekove za parenteralnu primjenu kako biste provjerili sadrže li čestice i jesu li promijenili boju. Budući da je daratumumab protein, u razrijeđenoj otopini mogu nastati vrlo male, prozirne do bijele proteinske čestice. Nemojte upotrijebiti otopinu ako sadrži vidljive neprozirne čestice, ako je promijenila boju ili ako primijetite bilo kakve druge strane čestice.
- Budući da DARZALEX ne sadrži konzervans, razrijeđenu otopinu treba primijeniti unutar 15 sati (što uključuje i vrijeme primjene infuzije) ako se čuva na sobnoj temperaturi (15°C-25°C) i sobnoj svjetlosti.
- Ako se ne primijeni odmah, razrijeđena otopina može se prije primjene čuvati do 24 sata u hladnjaku (2°C-8°C), zaštićena od svjetlosti. Ne zamrzavati.
- Primijenite razrijeđenu otopinu intravenskom infuzijom uz pomoć infuzijskog seta opremljenog regulatorom protoka i ugrađenim (*in-line*) sterilnim, apirogenim polietersulfonskim (PES) filtrom male sposobnosti vezanja proteina (veličina pora: 0,22 ili 0,2 mikrometra). Moraju se koristiti poliuretanski (PU), polibutadienski (PBD), PVC, PP ili PE setovi za primjenu.
- DARZALEX se ne smije infundirati istodobno s drugim lijekovima u istoj intravenskoj liniji.
- Preostala neupotrijebljena otopina za infuziju ne smije se čuvati za kasniju ponovnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka moraju se jasno evidentirati.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

DARZALEX 1800 mg otopina za injekciju daratumumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je DARZALEX i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati DARZALEX
3. Kako primjenjivati DARZALEX
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati DARZALEX
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je DARZALEX i za što se koristi

Što je DARZALEX

DARZALEX je lijek koji sadrži djelatnu tvar daratumumab. On pripada skupini lijekova koji se zovu „monoklonska protutijela”. Monoklonska protutijela su proteini koji su dizajnirani da prepoznaju i pričvrste se na specifične ciljeve u tijelu. Daratumumab je dizajniran da se pričvrsti za specifične abnormalne krvne stanice u Vašem tijelu kako bi imunostani sustav mogao uništiti te stanice.

Za što se DARZALEX koristi

DARZALEX se koristi u odraslih osoba u dobi od 18 ili više godina koje imaju vrstu raka koja se zove „multipli mijelom”. To je rak koštane srži.

DARZALEX se također koristi u odraslih osoba u dobi od 18 ili više godina koje imaju krvni poremećaj koji se zove „AL amiloidoza“. Kod AL amiloidoze abnormalne krvne stanice proizvode prekomjerne količine nepravilnih proteina koji se nakupljaju u različitim organima, što dovodi do poremećaja funkcije tih organa.

2. Što morate znati prije nego počnete primati DARZALEX

Ne smijete primiti DARZALEX

- ako ste alergični na daratumumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Nemojte primiti DARZALEX ako se nešto od gore navedenoga odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite DARZALEX.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite DARZALEX:

Reakcije na infuziju

DARZALEX se primjenjuje potkožnom (supkutanom) injekcijom koristeći malu iglu za injiciranje lijeka pod kožu. Prije i nakon svake injekcije primiti ćete lijekove koji pomažu smanjiti vjerojatnost

razvoja reakcija na infuziju (pogledajte odlomak „Lijekovi koji se primjenjuju tijekom liječenja lijekom DARZALEX” u dijelu 3.). Vjerojatnost nastupa tih reakcija najveća je kod primjene prve injekcije i one se u većini slučajeva javljaju na dan primjene lijeka. Ako jednom doživite reakciju na injekciju, manja je vjerojatnost da će se to ponovno dogoditi.

Međutim, odgođene reakcije mogu se javiti i do 3 - 4 dana nakon primjene lijeka. Ako budete imali jaku reakciju nakon injekcije, liječnik će možda odlučiti da se više ne liječite lijekom DARZALEX.

U nekim slučajevima možete doživjeti tešku alergijsku reakciju koja može uključivati otečeno lice, usne, usta, jezik ili grlo, poteškoće s gutanjem ili disanjem ili osip koji svrbi (koprivnjača). Pogledajte dio 4.

Odmah se obratite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju od reakcija na infuziju navedenih na početku dijela 4. Ako budete imali reakcije na infuziju, možda će Vam biti potrebni drugi lijekovi za liječenje Vaših simptoma ili će se primjena injekcije možda morati prekinuti. Nakon što se te reakcije povuku ili ublaže, primjena injekcije može ponovno započeti.

Snižen broj krvnih stanica

DARZALEX može sniziti broj bijelih krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcija i krvnih stanica koje se zovu krvne pločice i koje pomažu pri zgrušavanju krvi. Recite svom liječniku ako primijetite bilo koji simptom infekcije, kao što je vrućica, ili bilo koji simptom sniženog broja krvnih pločica, kao što su stvaranje modrica ili krvarenje.

Transfuzije krvi

Ako Vam je potrebna transfuzija krvi, najprije će se provesti krvna pretraga za određivanje Vaše krvne grupe. DARZALEX može utjecati na nalaze te krvne pretrage. Obavijestite osobu koja provodi pretragu da primete DARZALEX.

Hepatitis B

Obavijestite liječnika ako ste ikada imali ili biste mogli imati infekciju virusom hepatitisa B. To je zato što DARZALEX može uzrokovati ponovnu aktivaciju virusa hepatitisa B. Liječnik će provjeravati postoje li znakovi ove infekcije prije, tijekom i neko vrijeme nakon liječenja lijekom DARZALEX. Odmah obavijestite liječnika ako se pojave znakovi umora koji se pogoršava, ili Vam požute koža ili bjeloočnice.

Djeca i adolescenti

DARZALEX se ne smije davati djeci ni adolescentima mlađima od 18 godina. Naime, nije poznato kako će ovaj lijek djelovati na njih.

Drugi lijekovi i DARZALEX

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje i lijekove koje možete nabaviti bez recepta te biljne lijekove.

Trudnoća

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primete DARZALEX.

Ako zatrudnite tijekom liječenja ovim lijekom, odmah se obratite svom liječniku ili medicinskoj sestri. Vi i Vaš liječnik odlučit ćete je li korist liječenja ovim lijekom veća od rizika za Vaše dijete.

Kontracepcija

Žene koje primaju DARZALEX moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 3 mjeseca nakon njega.

Dojenje

Vi i Vaš liječnik odlučit ćete je li korist dojenja veća od rizika za Vaše dijete. Naime, ovaj se lijek može izlučiti u majčino mlijeko, a nije poznato kako će utjecati na dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Možete osjetiti umor nakon uzimanja lijeka DARZALEX, što može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

DARZALEX otopina za supkutanu injekciju sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) u 15 ml, tj. zanemarive količine natrija.

DARZALEX otopina za supkutanu injekciju sadrži sorbitol

Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere ili ako Vam je dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze (rijedak genski poremećaj kod kojega osoba ne može razgraditi fruktozu), razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego što primijenite ovaj lijek.

3. Kako primjenjivati DARZALEX

Koliko ćete lijeka primiti

Doza DARZALEX otopine za supkutanu injekciju iznosi 1800 mg.

DARZALEX se može primjenjivati sam ili zajedno s drugim lijekovima koji se koriste za liječenje multiplog mijeloma odnosno s drugim lijekovima koji se koriste za liječenje AL amiloidoze.

DARZALEX se najčešće primjenjuje na sljedeći način:

- jedanput na tjedan tijekom prvih 8 tjedana
- zatim jedanput svaka 2 tjedna tijekom 16 tjedana
- i nakon toga jedanput svaka 4 tjedna toliko dugo dok se Vaše stanje ne pogorša.

Kada se DARZALEX primjenjuje zajedno s drugim lijekovima liječnik Vam može promijeniti vremenski razmak između doza, kao i broj doza koje ćete primiti.

Kako se lijek primjenjuje

DARZALEX će Vam dati liječnik ili medicinska sestra injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom) tijekom približno 3 - 5 minuta. Lijek se primjenjuje u područje trbuha (abdomena) i ne smije se primijeniti u druge dijelove tijela, kao ni u dijelove trbuha na kojima je koža crvena, prekrivena modricama, osjetljiva na dodir, tvrda ili prekrivena ožiljcima.

Ako tijekom injekcije osjetite bol, liječnik ili medicinska sestra možda će privremeno prekinuti primjenu injekcije i ostatak lijeka primijeniti u neki drugi dio trbuha.

Lijekovi koji se primjenjuju tijekom liječenja lijekom DARZALEX

Možda ćete primiti lijekove koji smanjuju vjerojatnost razvoja herpes zoster.

Prije svake injekcije lijeka DARZALEX primit ćete lijekove koji će pomoći smanjiti vjerojatnost razvoja reakcija na infuziju. Oni mogu uključivati:

- lijekove za alergijsku reakciju (antihistaminike)
- lijekove za upalu (kortikosteroide)
- lijekove za vrućicu (poput paracetamola)

Nakon svake injekcije lijeka DARZALEX primit ćete lijekove (poput kortikosteroida) kako bi se smanjila vjerojatnost razvoja reakcija na infuziju.

Osobe s dišnim tegobama

Ako imate dišnih tegoba, poput astme ili kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB), primit ćete lijekove za udisanje koji će pomoći ublažiti Vaše dišne tegobe:

- lijekove koji pomažu održati dišne putove u plućima otvorenima (bronhodilatatore)
- lijekove koji ublažavaju oticanje i nadraženost pluća (kortikosteroide)

Ako primite više lijeka DARZALEX nego što ste trebali

Ovaj će Vam lijek dati liječnik ili medicinska sestra. U malo vjerojatnom slučaju da primite previše lijeka (predoziranje), liječnik će Vas nadzirati kako bi uočio moguće nuspojave.

Ako ste zaboravili doći na termin za primjenu lijeka DARZALEX

Vrlo je važno da dolazite na sve dogovorene termine kako biste bili sigurni da je liječenje djelotvorno. Ako propustite dogovoreni termin, dogovorite novi što je prije moguće.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Reakcije na infuziju

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma unutar 3 - 4 dana nakon primjene injekcije. Možda će Vam biti potrebni drugi lijekovi ili će se primjena injekcije možda morati privremeno ili trajno prekinuti.

Te reakcije uključuju sljedeće simptome.

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- zimica
- grlobolja, kašalj
- mučnina
- povraćanje
- svrbež nosa, curenje iz nosa ili začepljen nos
- nedostatak zraka ili druge dišne tegobe

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- nelagoda u prsnom košu
- omaglica ili ošamućenost (snižen krvni tlak)
- svrbež
- piskanje u plućima

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- teške alergijske reakcije koje mogu uključivati otečeno lice, usne, usta, jezik ili grlo, poteškoće s gutanjem ili disanjem ili osip koji svrbi (koprivnjača). Pogledajte dio 2.

Ako se pojavi bilo koja od gore navedenih reakcija na infuziju, odmah o tome obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru.

Reakcije na mjestu injiciranja

Kod primjene DARZALEX otopine za supkutanu injekciju mogu se javiti kožne reakcije na mjestu primjene lijeka ili blizu njega (lokalne reakcije), uključujući reakcije na mjestu injiciranja. Te su reakcije česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba). Simptomi na mjestu injiciranja mogu uključivati: crvenilo kože, svrbež, oticanje, bol, stvaranje modrica, osip i krvarenje.

Ostale nuspojave

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- vrućica
- izraziti umor
- proljev
- zatvor
- smanjen tek

- poteškoće sa spavanjem
- glavobolja
- oštećenje živca koje može uzrokovati trnce, utrnulost ili bol
- osip
- mišićni grčevi
- bol u zglobovima
- oticanje šaka, zglobova ili stopala
- osjećaj slabosti
- bol u leđima
- infekcija pluća (upala pluća)
- bronhitis
- infekcija dišnih putova – poput nosa, sinusa ili grla
- nizak broj crvenih krvnih stanica koje prenose kisik krvlju (anemija)
- nizak broj bijelih krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcija (neutropenija, limfopenija, leukopenija)
- nizak broj jedne vrste krvnih stanica zvanih krvne pločice (trombociti) koje pomažu pri zgrušavanju krvi (trombocitopenija)

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- nepravilni otkucaji srca (treperenje srčanih pretkljetki)
- nakupljanje tekućine u plućima koje uzrokuje nedostatak zraka
- infekcija mokraćnih putova
- teška infekcija u cijelom tijelu (sepsa)
- dehidracija
- visoke razine šećera u krvi
- niske razine kalcija u krvi
- omaglica
- nesvjestica
- bol u mišićima prsnog koša
- gripa
- zimica
- svrbež
- neuobičajen osjećaj na koži (poput trnaca ili žmaraca)
- upala gušterače
- visok krvni tlak

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- upala jetre (hepatitis)
- vrsta infekcije virusom herpesa (citomegalovirusna infekcija)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati DARZALEX

DARZALEX otopina za supkutanu injekciju čuvat će se u bolnici ili klinici.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „Rok valjanosti” ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što DARZALEX sadrži

- Djelatna tvar je daratumumab. Jedan ml otopine sadrži 120 mg daratumumaba. Jedna bočica s 15 ml otopine za injekciju sadrži 1800 mg daratumumaba.
- Drugi sastojci su rekombinantna ljudska hijaluronidaza (rHuPH20), L-histidin, L-histidinklorid hidrat, L-metionin, polisorbitat 20, sorbitol (E420) i voda za injekcije (pogledajte odlomke „DARZALEX otopina za supkutanu injekciju sadrži natrij” i „DARZALEX otopina za supkutanu injekciju sadrži sorbitol“ u dijelu 2.).

Kako DARZALEX izgleda i sadržaj pakiranja

DARZALEX otopina za supkutanu injekciju je bezbojna do žuta tekućina.

DARZALEX otopina za supkutanu injekciju dolazi u kartonskoj kutiji koja sadrži 1 jednodoznu staklenu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

DARZALEX otopinu za supkutanu injekciju primjenjuje zdravstveni radnik.

Da bi se spriječile medikacijske pogreške, važno je provjeriti naljepnicu na bočici kako bi se osiguralo da se bolesniku primjenjuje odgovarajuća formulacija (intravenska ili supkutana) i doza, kako je propisao liječnik. DARZALEX otopina za injekciju smije se primijeniti samo supkutanom injekcijom u specificiranoj dozi. Supkutana formulacija lijeka DARZALEX nije namijenjena za intravensku primjenu.

DARZALEX otopina za supkutanu injekciju namijenjena je samo za jednokratnu uporabu i spremna je za primjenu.

- DARZALEX otopina za supkutanu injekciju kompatibilna je sa štrcaljkama od polipropilena ili polietilena, kompletima za supkutanu infuziju od polipropilena, polietilena ili polivinilklorida (PVC) te iglama za prijenos i injiciranje lijeka načinjenima od nehrđajućeg čelika.
- DARZALEX otopina za supkutanu injekciju treba biti bistra do opalescentna i bezbojna do žuta otopina. Ne smije se upotrijebiti ako sadrži neprozirne čestice, ako je promijenila boju ili ako primijetite bilo kakve druge strane čestice.
- Bočicu s DARZALEX otopinom za supkutanu injekciju treba izvaditi iz hladnjaka (2°C – 8°C) te pustiti da postigne sobnu temperaturu (15°C – 30°C). Neotvorena bočica može se čuvati na sobnoj temperaturi i sobnom osvjetljenju tijekom najviše 24 sata u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne izlagati lijek izravnoj sunčevoj svjetlosti. Ne tresti.
- Štrcaljku za primjenu lijeka treba pripremiti u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.
- Da bi se izbjeglo začepljenje igle, hipodermijsku iglu za injekciju ili komplet za supkutanu infuziju treba pričvrstiti na štrcaljku neposredno prije injekcije.

Čuvanje pripremljene štrcaljke

- Ako se štrcaljka koja sadrži DARZALEX ne upotrijebi odmah, otopina lijeka DARZALEX može se čuvati do 4 sata na sobnoj temperaturi i sobnom osvjetljenju.

Primjena

- Dozu od 15 ml DARZALEX otopine za supkutanu injekciju treba injicirati u potkožno tkivo abdomena približno 7,5 cm desno ili lijevo od pupka tijekom približno 3 - 5 minuta. DARZALEX otopina za supkutanu injekciju ne smije se injicirati na druga mjesta na tijelu jer nema dostupnih podataka.
- Mjesto injiciranja treba mijenjati kod svake sljedeće injekcije.
- DARZALEX otopina za supkutanu injekciju nikada se ne smije primijeniti u područja na kojima je koža crvena, prekrivena modricama, osjetljiva na dodir, tvrda ili prekrivena ožiljcima.
- Ako bolesnik osjeti bol, potrebno je privremeno zaustaviti ili usporiti primjenu lijeka. Ako se smanjenjem brzine injiciranja bol ne ublaži, za primjenu preostale doze može se odabrati neko drugo mjesto injiciranja na suprotnoj strani abdomena.

- Tijekom liječenja DARZALEX otopinom za supkutanu injekciju ne smiju se primijeniti drugi lijekovi za supkutanu primjenu na isto mjesto kao i DARZALEX.
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.