

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

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

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

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

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

### Έκδοχα με γνωστή δράση:

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

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Το διάλυμα είναι άχρωμο προς κίτρινο.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το DARZALEX ενδείκνυται:

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

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το DARZALEX θα πρέπει να χορηγείται από έναν επαγγελματία υγείας, σε περιβάλλον στο οποίο είναι διαθέσιμος εξοπλισμός ανάνηψης.

Πριν και μετά από την έγχυση πρέπει να χορηγούνται φαρμακευτικές αγωγές για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση (IRR) του daratumumab. Βλέπε

παρακάτω «Συνιστώμενες συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές», «Αντιμετώπιση σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων» και παράγραφο 4.4.

#### Δοσολογία

##### *Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλόν μύελωμα*

Δοσολογικό σχήμα σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (κύκλος θεραπείας 6 εβδομάδων) για ασθενείς οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων:

Η συνιστώμενη δόση του DARZALEX είναι 16 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σύμφωνα με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1: Δοσολογικό σχήμα για το DARZALEX σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (VMP), κύκλος θεραπείας 6 εβδομάδων)**

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

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

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

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

##### *Υποτροπιάζον/ανθεκτικό πολλαπλόν μύελωμα*

Δοσολογικό σχήμα για τη μονοθεραπεία και για το συνδυασμό με λεναλιδομίδη (κύκλος θεραπείας 4 εβδομάδων):

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

**Πίνακας 2: Δοσολογικό σχήμα για το DARZALEX για τη μονοθεραπεία και για το συνδυασμό με λεναλιδομίδη (κύκλος θεραπείας 4 εβδομάδων)**

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

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

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

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

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

Η συνιστώμενη δόση είναι DARZALEX 16 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση, σύμφωνα με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα στον Πίνακα 3.

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

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

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

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

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

#### *Ρυθμοί έγχυσης*

Μετά την αραίωση η έγχυση του DARZALEX θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως με τον αρχικό ρυθμό έγχυσης που παρουσιάζεται στον Πίνακα 4 παρακάτω. Το ενδεχόμενο σταδιακής κλιμάκωσης του ρυθμού έγχυσης θα πρέπει να εξετάζεται μόνο απουσία αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση.

Για τη διευκόλυνση της χορήγησης, η πρώτη συνταγογραφημένη δόση των 16 mg/kg την Εβδομάδα 1 μπορεί να διαιρεθεί σε δύο συνεχόμενες ημέρες, δηλ. 8 mg/kg την Ημέρα 1 και την Ημέρα 2 αντίστοιχα, βλέπε Πίνακα 4 παρακάτω.

**Πίνακας 4: Ρυθμός έγχυσης για τη χορήγηση του DARZALEX (16 mg/kg)**

	<b>Όγκος αραίωσης</b>	<b>Αρχικός ρυθμός (πρώτη ώρα)</b>	<b>Αύξηση του ρυθμού <sup>α</sup></b>	<b>Μέγιστος ρυθμός</b>
<b>Έγχυση Εβδομάδας 1</b>				
<i>Επιλογή 1 (Έγχυση εφάπαξ δόσης)</i>				
Εβδομάδα 1 Ημέρα 1 (16 mg/kg)	1.000 ml	50 ml/ώρα	50 ml/ώρα κάθε ώρα	200 ml/ώρα
<i>Επιλογή 2 (Έγχυση διαιρεμένης δόσης)</i>				
Εβδομάδα 1 Ημέρα 1 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/ώρα	50 ml/ώρα κάθε ώρα	200 ml/ώρα
Εβδομάδα 1 Ημέρα 2 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/ώρα	50 ml/ώρα κάθε ώρα	200 ml/ώρα
<b>Έγχυση Εβδομάδας 2 (16 mg/kg)<sup>β</sup></b>	500 ml	50 ml/ώρα	50 ml/ώρα κάθε ώρα	200 ml/ώρα
<b>Επόμενες εγχύσεις (Εβδομάδα 3 και εφεξής, 16 mg/kg)<sup>γ</sup></b>	500 ml	100 ml/ώρα	50 ml/ώρα κάθε ώρα	200 ml/ώρα

<sup>α</sup> Το ενδεχόμενο σταδιακής κλιμάκωσης του ρυθμού έγχυσης θα πρέπει να εξετάζεται μόνο απουσία αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση.

<sup>β</sup> Όγκος αραίωσης 500 ml για τη δόση των 16 mg/kg θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο στην περίπτωση που δεν υπήρξε καμία IRR την προηγούμενη εβδομάδα. Διαφορετικά, χρησιμοποιήστε όγκο αραίωσης 1.000 ml.

<sup>γ</sup> Τροποποιημένος αρχικός ρυθμός έγχυσης (100 ml/ώρα) για τις επόμενες εγχύσεις (πχ από την Εβδομάδα 3 και εφεξής) θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο στην περίπτωση που δεν υπήρξε καμία IRR κατά τη διάρκεια της προηγούμενης έγχυσης. Διαφορετικά, συνεχίστε να χρησιμοποιείτε τις οδηγίες που αναφέρονται στον πίνακα για το ρυθμό έγχυσης την Εβδομάδα 2.

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

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

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

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

- Βαθμού 1-2 (ήπια έως μέτρια): Μόλις αποκατασταθούν τα συμπτώματα της αντίδρασης, η έγχυση θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου με ρυθμό έγχυσης όχι μεγαλύτερο από το ήμισυ του ρυθμού με τον οποίον εμφανίστηκε η IRR. Αν ο ασθενής δεν εμφανίσει άλλα συμπτώματα IRR, μπορεί να ξαναρχίσει η κλιμάκωση του ρυθμού έγχυσης με σταδιακές αυξήσεις και μεσοδιαστήματα κλινικά κατάλληλα, έως ένα μέγιστο ρυθμό 200 ml/ώρα(Πίνακας 4).
- Βαθμού 3 (σοβαρή): Μόλις αποκατασταθούν τα συμπτώματα της αντίδρασης μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της έγχυσης με ρυθμό έγχυσης όχι μεγαλύτερο από το

ήμισυ του ρυθμού με τον οποίον εμφανίστηκε η αντίδραση. Αν ο ασθενής δεν εμφανίσει πρόσθετα συμπτώματα, μπορεί να ξαναρχίσει η κλιμάκωση του ρυθμού έγχυσης με τις κατάλληλες σταδιακές αυξήσεις, στα κατάλληλα μεσοδιαστήματα (Πίνακας 4). Η παραπάνω διαδικασία θα πρέπει να επαναληφθεί σε περίπτωση επανεμφάνισης συμπτωμάτων Βαθμού 3. Διακόψτε οριστικά το DARZALEX κατά την εμφάνιση για τρίτη φορά μίας σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου.

- Βαθμού 4 (απειλητική για τη ζωή): Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία με DARZALEX.

#### *Παράλειψη δόσης(εων)*

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

#### *Τροποποιήσεις της δόσης*

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

#### Συνιστώμενες συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές

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

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

- Κορτικοστεροειδές (μακράς ή ενδιάμεσης δράσης)
  - Μονοθεραπεία:  
Μεθυλπρεδνιζολόνη 100 mg ή ισοδύναμο, χορηγούμενη ενδοφλεβίως. Μετά τη δεύτερη έγχυση, η δόση του κορτικοστεροειδούς μπορεί να μειωθεί (από στόματος ή ενδοφλέβια μεθυλπρεδνιζολόνη 60 mg).
  - Θεραπεία συνδυασμού:  
Δεξαμεθαζόνη 20 mg (ή ισοδύναμο), χορηγούμενα πριν από κάθε έγχυση DARZALEX (βλέπε παράγραφο 5.1).  
Η δεξαμεθαζόνη χορηγείται ενδοφλεβίως πριν από την πρώτη έγχυση του DARZALEX και από στόματος χορήγηση μπορεί να εξεταστεί πριν από τις επόμενες εγχύσεις. Δεν πρέπει να λαμβάνονται επιπλέον κορτικοστεροειδή, συγκεκριμένα για το υποκείμενο δοσολογικό σχήμα (π.χ., πρεδνιζόνη) τις ημέρες έγχυσης του DARZALEX όταν οι ασθενείς έχουν λάβει δεξαμεθαζόνη ως προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή.
- Αντιπυρετικά (από στόματος παρακεταμόλη 650 έως 1.000 mg)
- Αντιισταμινικό (από στόματος ή ενδοφλέβια διφαινυδραμίνη 25 έως 50 mg ή ισοδύναμο).

##### *Φαρμακευτική αγωγή μετά την έγχυση*

Φαρμακευτικές αγωγές μετά την έγχυση θα πρέπει να χορηγούνται για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καθυστερημένων αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση, ως εξής:

##### *Μονοθεραπεία:*

Από στόματος κορτικοστεροειδές (20 mg μεθυλπρεδνιζολόνη ή ισοδύναμη δόση ενός ενδιάμεσης δράσης ή μακράς δράσης κορτικοστεροειδούς σύμφωνα με τα τοπικά πρότυπα) θα πρέπει να χορηγείται τις πρώτες δύο ημέρες μετά από όλες τις εγχύσεις (ξεκινώντας την ημέρα μετά την έγχυση).

##### *Θεραπεία συνδυασμού:*

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

Επιπλέον, για τους ασθενείς με ιστορικό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης φαρμακευτικών αγωγών μετά την έγχυση συμπεριλαμβανομένων των βραχείας και μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικών και των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών. Μετά τις πρώτες τέσσερις εγχύσεις, αν ο ασθενής δεν εμφανίσει μείζονες IRR, αυτές οι μετά την έγχυση εισπνεόμενες φαρμακευτικές αγωγές μπορούν να διακοπούν σύμφωνα με την κρίση του ιατρού.

*Προφύλαξη έναντι της επανενεργοποίησης του ιού του έρπητα ζωστήρα*

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

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

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

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

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

##### *Ηλικιωμένοι*

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

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

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

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλέπε παράγραφο 5.1).

#### Τρόπος χορήγησης

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

### **4.3 Αντενδείξεις**

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

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

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

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

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

Η πλειοψηφία των IRR παρουσιάστηκαν κατά την πρώτη έγχυση και ήταν Βαθμού 1-2 (βλέπε παράγραφο 4.8). Τέσσερα τοις εκατό του συνόλου των ασθενών εμφάνισαν IRR σε περισσότερες από μία εγχύσεις. Παρουσιάστηκαν σοβαρές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων βρογχόσπασμου, υποξίας, δύσπνοιας, υπέρτασης, οιδήματος λάρυγγα και πνευμονικού οιδήματος. Τα συμπτώματα

περιελάμβαναν κυρίως ρινική συμφόρηση, βήχα, ερεθισμό του λαιμού, ρίγη, έμετο και ναυτία. Λιγότερο συχνά συμπτώματα ήταν συριγμός, αλλεργική ρινίτιδα, πυρεξία, θωρακική δυσφορία, κνησμός και υπόταση (βλέπε παράγραφο 4.8).

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

Για τη μείωση του κινδύνου όψιμου τύπου IRR, από στόματος κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χορηγούνται σε όλους τους ασθενείς μετά τις εγχύσεις του DARZALEX. Επιπλέον, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης φαρμακευτικών αγωγών μετά την έγχυση (π.χ., εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, βραχείας και μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικά) για ασθενείς με ιστορικό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας για την αντιμετώπιση αναπνευστικών επιπλοκών, εφόσον εμφανιστούν (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Ουδετεροπενία / Θρομβοπενία

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

Παρακολουθείτε περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας τη γενική αίματος, σύμφωνα με τις συνταγογραφικές πληροφορίες που παρέχονται από τον παρασκευαστή των υποκείμενων θεραπειών. Παρακολουθείτε τους ασθενείς με ουδετεροπενία για σημεία λοίμωξης. Καθυστέρηση της χορήγησης του DARZALEX μπορεί να απαιτηθεί προκειμένου να επιτραπεί η ανάκαμψη των κυτταροπενιών. Δεν συνιστάται καμία μείωση της δόσης του DARZALEX. Εξετάστε το ενδεχόμενο υποστήριξης με μεταγγίσεις ή αυξητικούς παράγοντες.

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

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

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

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

#### Επίδραση στον προσδιορισμό της Πλήρους Ανταπόκρισης

Το daratumumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG κάπα, το οποίο μπορεί να ανιχνευθεί σε αμφοτερές τις δοκιμασίες ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών ορού (SPE) και ανοσοκαθίλωσης (IFE) που χρησιμοποιούνται για την κλινική παρακολούθηση της ενδογενούς M-πρωτεΐνης (βλέπε παράγραφο 4.5). Αυτή η επίδραση μπορεί να επηρεάσει τον προσδιορισμό της

πλήρους ανταπόκρισης και πιθανώς της επιδείνωσης της νόσου σε ορισμένους ασθενείς με πρωτεΐνη μυελώματος IgG κάπα.

#### Έκδοχα

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

#### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να καταγράφονται με σαφήνεια η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος.

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

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

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

Κλινικές φαρμακοκινητικές αξιολογήσεις της πομαλιδομίδης, θαλιδομίδης και βορτεζομίμπης δεν καταδεικνύουν καμία κλινικά σχετική αλληλεπίδραση φαρμάκου – φαρμάκου μεταξύ του DARZALEX και αυτών των θεραπειών συνδυασμού.

#### Επίδραση στην Έμμεση Δοκιμασία Αντισφαιρίνης (Έμμεση Δοκιμασία Coombs)

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

#### Επίδραση στους ελέγχους Ηλεκτροφόρησης Πρωτεϊνών ορού και Ανοσοκαθήλωσης

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

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης /Αντισύλληψη

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



### Κύηση

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

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το daratumumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο ή στο ζωικό γάλα. Η μητρική IgG απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, αλλά δεν εισέρχεται στη νεογνική και βρεφική κυκλοφορία σε σημαντικές ποσότητες καθώς αποκοδομεύεται στο γαστρεντερικό σωλήνα και δεν απορροφάται.

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

### Γονιμότητα

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

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

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

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 20\%$ ) ήταν αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση, κόπωση, ναυτία, διάρροια, μυϊκοί σπασμοί, πυρεξία, βήχας, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία, περιφερική αισθητική νευροπάθεια και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πνευμονία, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, πνευμονικό οίδημα, γρίπη, πυρεξία, διάρροια και κολπική μαρμαρυγή.

### Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο πίνακας 5 συνοψίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που εμφανίστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν DARZALEX. Τα δεδομένα αντικατοπτρίζουν την έκθεση στο DARZALEX (16 mg/kg) σε 1.166 ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, συμπεριλαμβανομένων 872 ασθενών από τρεις Φάσης III ελεγχόμενες με ενεργό παράγοντα μελέτες που έλαβαν DARZALEX σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (DRd, n=283, Μελέτη MMY3003), με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη (Dvd, n=243, Μελέτη MMY3004) ή με βορτεζομίμη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (D-VMP, n=346, Μελέτη MMY3007), και πέντε ανοιχτού σχεδιασμού κλινικές μελέτες, στις οποίες οι ασθενείς έλαβαν DARZALEX είτε σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (DPd, n=103), σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (n=35) ή ως μονοθεραπεία (n=156). Επίσης συμπεριλαμβάνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία.

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

**Πίνακας 5: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία με DARZALEX 16 mg/kg**

Κατηγορία/Όργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα	Επίπτωση (%)	
			Όλοι οι βαθμοί	Βαθμού 3-4
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πνευμονία <sup>a</sup>	Πολύ Συχνές	16	11
	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος <sup>a</sup>		50	5
	Γρίπη	Συχνές	4	1*
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία <sup>a</sup>	Πολύ Συχνές	46	38
	Θρομβοπενία <sup>a</sup>		40	27
	Αναιμία <sup>a</sup>		30	16
	Λεμφοπενία <sup>a</sup>		10	8
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλακτική αντίδραση <sup>b</sup>	Σπάνιες	-	-
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια	Πολύ Συχνές	22	2
	Κεφαλαλγία	Πολύ Συχνές	11	< 1*
Καρδιακές διαταραχές	Κολπική μαρμαρυγή	Συχνές	4	1
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση <sup>a</sup>	Πολύ Συχνές	10	5
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας <sup>a</sup>	Πολύ Συχνές	27	< 1*
	Δύσπνοια <sup>a</sup>		19	3
	Πνευμονικό οίδημα <sup>a</sup>	Συχνές	1	1
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Πολύ Συχνές	31	3
	Ναυτία		22	1*
	Έμετος		15	1*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυϊκοί σπασμοί	Πολύ Συχνές	13	< 1*
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Πολύ Συχνές	28	5
	Πυρεξία		21	1*
	Περιφερικό οίδημα <sup>a</sup>		19	1
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση <sup>c</sup>	Πολύ Συχνές	42	5

\* Καμία Βαθμού 4

<sup>a</sup> Καταδεικνύει ομαδοποίηση όρων

<sup>b</sup> Ανεπιθύμητη ενέργεια μετά την κυκλοφορία

<sup>c</sup> Στις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις περιλαμβάνονται όροι οι οποίοι χαρακτηρίστηκαν από τους ερευνητές ως σχετιζόμενοι με την έγχυση, βλέπε παρακάτω

#### Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Σε κλινικές δοκιμές (μονοθεραπεία και θεραπείες συνδυασμού, N=1.166) η επίπτωση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων οποιουδήποτε βαθμού ήταν 40% στην πρώτη (16 mg/kg, Εβδομάδα 1) έγχυση του DARZALEX, 2% στην έγχυση της Εβδομάδας 2 και 4% στις επόμενες εγχύσεις. Λιγότερο από 1% των ασθενών είχαν σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση Βαθμού 3 στην έγχυση της Εβδομάδας 2 ή στις επόμενες εγχύσεις. Αντιδράσεις κατά την έγχυση Βαθμού 4 αναφέρθηκαν σε 2/1.166 (0,2%) ασθενείς.

Ο διάμεσος χρόνος ως την έναρξη μίας αντίδρασης ήταν 1,4 ώρες (εύρος: 0 έως 72,8 ώρες). Η επίπτωση τροποποιήσεων της έγχυσης λόγω αντιδράσεων ήταν 37%. Η διάμεση διάρκεια των εγχύσεων των 16 mg/kg για την 1<sup>η</sup> Εβδομάδα, τη 2<sup>η</sup> Εβδομάδα και τις επόμενες εγχύσεις ήταν 7, 4, 3 και 3,4 ώρες αντίστοιχα.

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

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

#### Λοιμώξεις

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με DARZALEX, αναφέρθηκαν λοιμώξεις Βαθμού 3 ή 4 με τους συνδυασμούς του DARZALEX και τις υποκείμενες θεραπείες (DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 27%, Rd: 23%; D-VMP: 23%, VMP: 15%, DPd: 28%). Η πνευμονία ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη σοβαρή (Βαθμού 3 ή 4) λοίμωξη στις μελέτες. Διακοπές από τη θεραπεία λόγω λοιμώξεων αναφέρθηκαν στο 1% έως 5% των ασθενών. Τα περιστατικά θανατηφόρων λοιμώξεων ήταν γενικά εξισορροπημένα μεταξύ των σκελών των σχημάτων που περιείχαν DARZALEX και του σκέλους του δραστικού παράγοντα ελέγχου (<2%) στις ελεγχόμενες μελέτες και οφείλονταν κυρίως σε πνευμονία και σηψαιμία.

#### Αιμόλυση

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

#### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

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

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

#### Συμπτώματα και σημεία

Δεν υπάρχει εμπειρία με υπερδοσολογία σε κλινικές μελέτες. Σε μία κλινική μελέτη χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως δόσεις έως και 24 mg/kg.

### Αντιμετώπιση

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

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

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

#### Μηχανισμός δράσης

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

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

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

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

Τα NK-κύτταρα είναι γνωστό ότι εκφράζουν υψηλά επίπεδα της CD38 και είναι επιρρεπή σε διαμεσολαβούμενη από το daratumumab κυτταρική λύση. Με τη θεραπεία με daratumumab παρατηρήθηκαν μειωμένοι απόλυτοι αριθμοί και ποσοστά των συνολικών NK-κυττάρων (CD16+CD56+) και των ενεργοποιημένων (CD16+CD56<sup>dim</sup>) NK-κυττάρων στο περιφερικό ολικό αίμα και στο μυελό των οστών. Ωστόσο, τα αρχικά επίπεδα των NK-κυττάρων δεν παρουσίασαν συσχέτιση με την κλινική ανταπόκριση.

#### Ανοσογονικότητα

Πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση ασθενών που έλαβαν daratumumab ως μονοθεραπεία (n=199) και ως θεραπεία συνδυασμού (n=412) ως προς την αντισωματική ανταπόκριση κατά του daratumumab σε πολλαπλά χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 8 εβδομάδες μετά το τέλος της

θεραπείας. Μετά την έναρξη της θεραπείας με daratumumab, κανένας από τους ασθενείς που έλαβε μονοθεραπεία και 2 από τους 412 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού ήταν θετικοί για αντισώματα κατά του daratumumab. 1 από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού ανέπτυξε παροδικά εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του daratumumab.

Ωστόσο, η δοκιμασία που χρησιμοποιήθηκε έχει περιορισμούς ως προς την ανίχνευση αντισωμάτων κατά του daratumumab παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων daratumumab. Κατά συνέπεια, η επίπτωση της ανάπτυξης αντισωμάτων ενδέχεται να μην έχει προσδιοριστεί αξιόπιστα.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### *Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα*

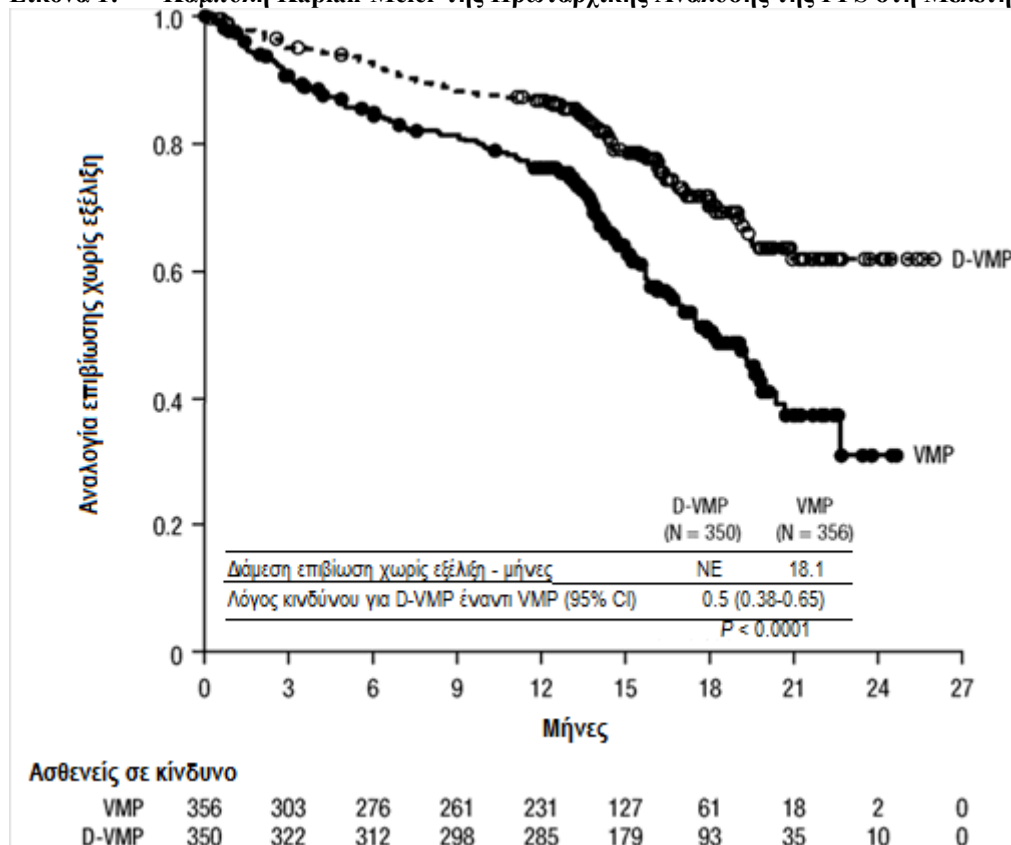
Θεραπεία συνδυασμού με βορτεζομίμη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (VMP) σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων:

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

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

Η πρωταρχική ανάλυση της PFS στη Μελέτη MMY3007 έδειξε βελτίωση στο σκέλος D-VMP σε σύγκριση με το σκέλος VMP. Η διάμεση PFS δεν επετεύχθη στο σκέλος D-VMP, και στο σκέλος VMP ήταν 18,1 μήνες (λόγος κινδύνου [HR]=0,5, 95% CI: 0,38, 0,65, p<0,0001), γεγονός που αντιπροσωπεύει μείωση κατά 50% του κινδύνου εμφάνισης εξέλιξης της νόσου ή θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με D-VMP. Τα αποτελέσματα μιας επικαιροποιημένης ανάλυσης της PFS που πραγματοποιήθηκε περίπου 4 μήνες μετά την αρχική ημερομηνία περικοπής των κλινικών δεδομένων, συνέχισαν να δείχνουν βελτίωση της PFS για τους ασθενείς στο σκέλος D-VMP σε σύγκριση με το σκέλος VMP. Η διάμεση PFS δεν επετεύχθη στο σκέλος D-VMP, και ήταν 19,3 μήνες στο σκέλος VMP (HR=0,46, 95% CI: 0,36, 0,60, p<0,0001).

**Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier της Πρωταρχικής Ανάλυσης της PFS στη Μελέτη MMY3007**



Περισσότερα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από τη Μελέτη MMY3007 παρουσιάζονται στον Πίνακα 6 παρακάτω.

**Πίνακας 6: Επιπλέον δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από τη Μελέτη MMY3007<sup>a</sup>**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Υποτροπιάζον/ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα*

##### **Μονοθεραπεία:**

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

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

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα από την προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση με βάση την αξιολόγηση Ανεξάρτητης Επιτροπής Αξιολόγησης (IRC) παρουσιάζονται στον Πίνακα 7 παρακάτω.

**Πίνακας 7: Αξιολογούμενα από την IRC αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα για τη μελέτη MMY2002**

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

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

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

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

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

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

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

Θεραπεία συνδυασμού με λεναλιδομίδη:

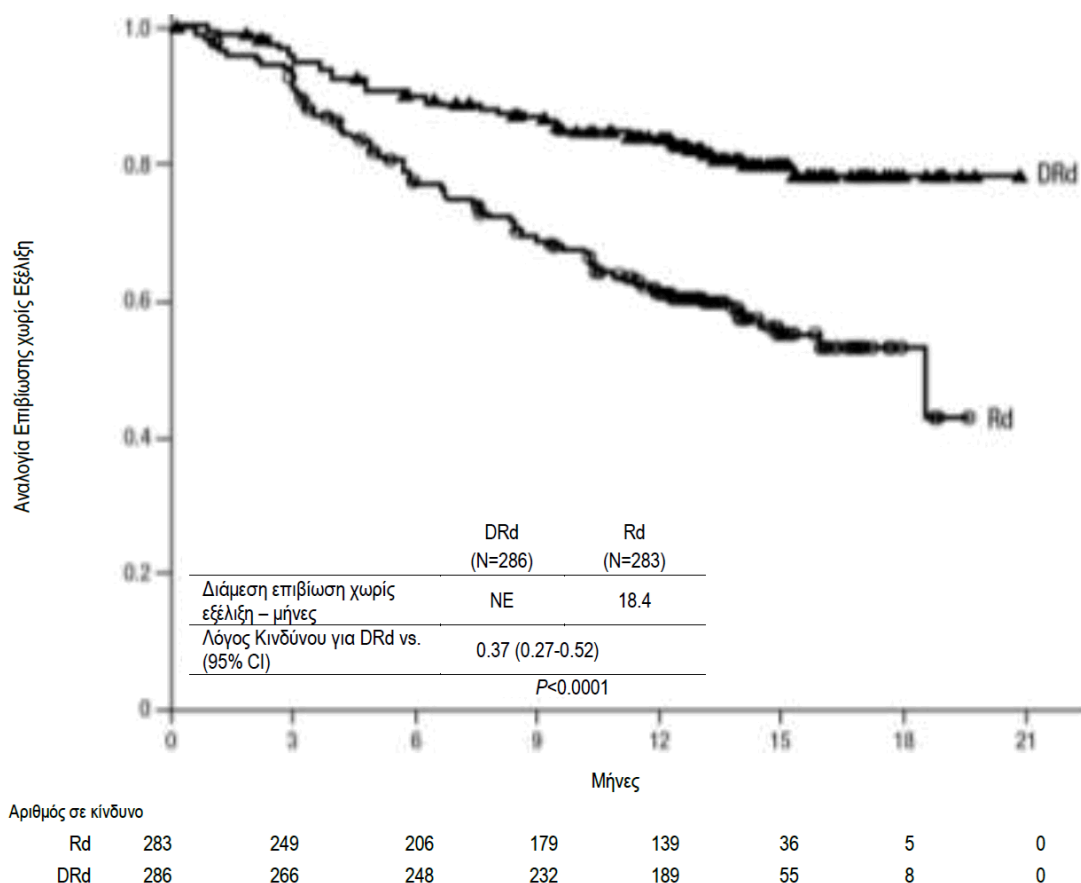
Η μελέτη MMY3003, μία ανοιχτού σχεδιασμού, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα μελέτη Φάσης III, συνέκρινε τη θεραπεία με DARZALEX 16 mg/kg σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης (DRd) με τη θεραπεία με λεναλιδομίδη και χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης (Rd) σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία. Η λεναλιδομίδη (25 mg μία φορά την ημέρα από στόματος τις Ημέρες 1-21 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών [4 εβδομάδων]) χορηγήθηκε με χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης 40 mg/εβδομάδα (ή σε μειωμένη δόση 20 mg/εβδομάδα για ασθενείς >75 ετών ή δείκτη μάζας σώματος [BMI]< 18,5). Τις ημέρες έγχυσης του DARZALEX, 20 mg από τη δόση της δεξαμεθαζόνης χορηγούνταν ως θεραπεία πριν την έγχυση και τα υπόλοιπα χορηγούνταν την επόμενη ημέρα της έγχυσης. Η θεραπεία συνεχίστηκε και στα δύο σκέλη έως πρόοδο νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

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

Η μελέτη MMY3003 κατέδειξε βελτίωση στην Επιβίωση Ελεύθερη Προόδου Νόσου (PSF) στο σκέλος DRd, συγκριτικά με το σκέλος Rd; η διάμεση PSF δεν είχε επιτευχθεί στο σκέλος DRd και ήταν 18,4 μήνες στο σκέλος Rd (λόγος κινδύνου [HR]=0,37; 95% CI: 0,27, 0,52; p<0,0001), αντιπροσωπεύοντας 63% μείωση στον κίνδυνο πρόοδου νόσου ή θανάτου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DRd (βλέπε Εικόνα 2).



**Εικόνα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS στη Μελέτη MMY3003**



Επιπλέον αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη Μελέτη MMY3003 παρουσιάζονται στον Πίνακα 8 παρακάτω.

**Πίνακας 8: Επιπλέον αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη Μελέτη MMY3003**

Αριθμός ανταποκρινόμενων ασθενών που αξιολογήθηκαν	DRd (n=281)	Rd (n=276)
Συνολική ανταπόκριση (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	261 (92,9)	211 (76,4)
Τιμή-P <sup>a</sup>	< 0,0001	
Απόλυτη πλήρης ανταπόκριση (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Πλήρης ανταπόκριση (CR) (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Μερική ανταπόκριση (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Διάμεσος Χρόνος έως την Ανταπόκριση [μήνες (εύρος)]	1,0 (1,0, 1,1)	1,3 (1,1, 1,9)
Διάμεση Διάρκεια της Ανταπόκρισης [μήνες (95% CI)]	NE (NE, NE)	17,4 (17,4, NE)
MRD αρνητικό ποσοστό (95% CI) <sup>b</sup>	29,0 (23,8, 34,7)	7,8 (4,9, 11,5)
Λόγος σχετικών πιθανοτήτων με 95% CI <sup>c</sup>	4,85 (2,93, 8,03)	
Τιμή-P <sup>d</sup>	< 0.000001	

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

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

<sup>b</sup> Βάσει πληθυσμού πρόθεσης θεραπείας και όριο 10<sup>-4</sup>

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

<sup>d</sup> τιμή-p από ένα chi-squared test λόγου πιθανοφάνειας (likelihood-ratio chi-squared test).

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

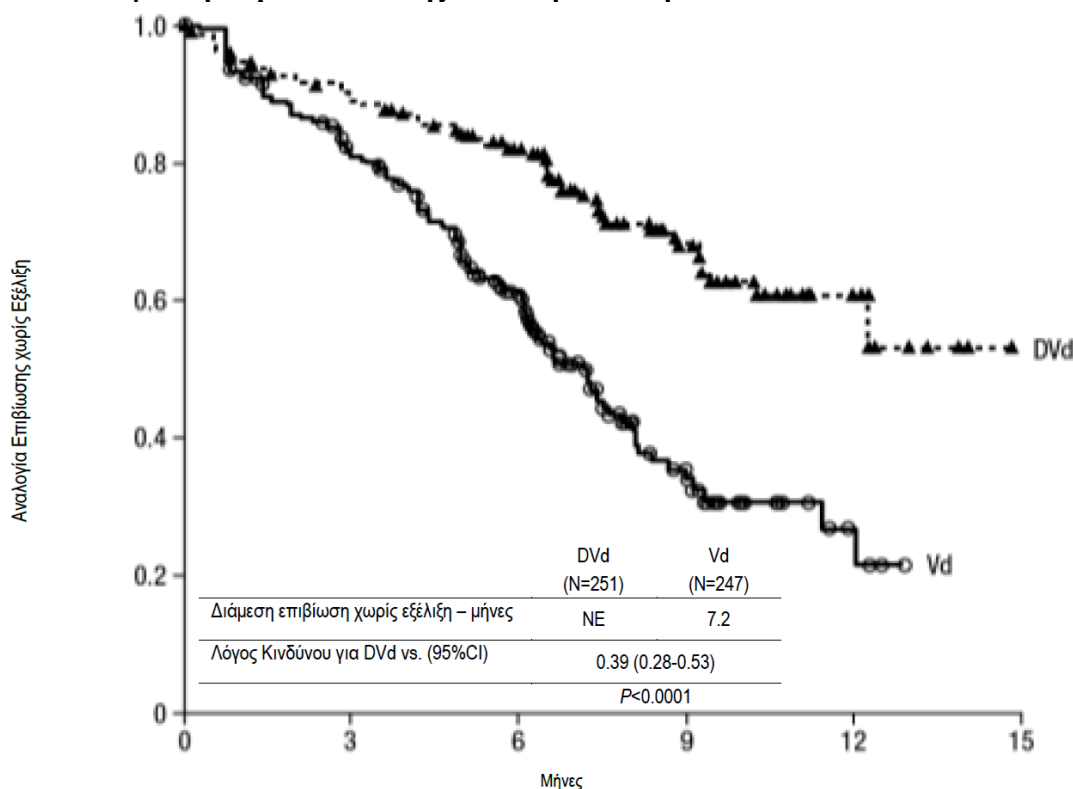
Θεραπεία συνδυασμού με βορτεζομίμη:

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

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

Η μελέτη MMY3004 κατέδειξε βελτίωση στην Επιβίωση Ελεύθερη Προόδου Νόσου (PFS) στο σκέλος DVd, συγκριτικά με το σκέλος Vd; η διάμεση PFS δεν είχε επιτευχθεί στο σκέλος DVd και ήταν 7,2 μήνες στο σκέλος Vd (HR [95% CI]: 0,39 [0,28, 0,53],  $p\text{-value} < 0,0001$ ), αντιπροσωπεύοντας 61% μείωση στον κίνδυνο πρόοδου νόσου ή θανάτου για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DVd έναντι του Vd (βλέπε Εικόνα 3).

**Εικόνα 3: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS στη Μελέτη MMY3004**



Αριθμός σε κίνδυνο

	0	3	6	9	12	15
Vd	247	182	106	25	5	0
DVd	251	215	146	56	11	0

Επιπλέον αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη Μελέτη MMY3004 παρουσιάζονται στον Πίνακα 9 παρακάτω.

**Πίνακας 9: Επιπλέον αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη Μελέτη MMY3004**

Αριθμός ανταποκρινόμενων ασθενών που αξιολογήθηκαν	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Συνολική ανταπόκριση (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
Τιμή-P <sup>a</sup>	< 0,0001	
Απόλυτη πλήρης ανταπόκριση (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Πλήρης ανταπόκριση (CR) (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Μερική ανταπόκριση (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Διάμεσος Χρόνος έως την Ανταπόκριση [μήνες (εύρος)]	0.9 (0,8, 1,4)	1.6 (1,5, 2,1)
Διάμεση Διάρκεια της Ανταπόκρισης [μήνες (95% CI)]	NE (11,5, NE)	7,9 (6,7, 11,3)
MRD αρνητικό ποσοστό (95% CI) <sup>b</sup>	13,5% (9,6%, 18,4%)	2,8% (1,1%, 5,8%)
Λόγος σχετικών πιθανοτήτων με 95% CI <sup>c</sup>	5,37 (2,33, 12,37)	
Τιμή-P <sup>d</sup>	0,000006	

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

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

<sup>b</sup> Βάσει πληθυσμού πρόθεσης θεραπείας και όριο  $10^{-4}$

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

<sup>d</sup> τιμή-p από ένα chi-squared test λόγου πιθανοφάνειας (likelihood-ratio chi-squared test).

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

#### Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

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

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

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

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

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

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

Διεξήχθησαν τρεις αναλύσεις PK πληθυσμού προκειμένου να περιγραφούν τα χαρακτηριστικά PK του daratumumab και να αξιολογηθεί η επίδραση των συμμεταβλητών στη διάθεση του daratumumab σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα. Η Ανάλυση 1 (n=223) πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με DARZALEX ενώ η Ανάλυση 2 (n=694) και η Ανάλυση 3 (n=352) πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που έλαβαν θεραπείες συνδυασμού με daratumumab. Στην Ανάλυση 2 συμπεριλήφθηκαν 694 ασθενείς (n=326 για τον συνδυασμό λεναλιδομίδης-δεξαμεθαζόνης, n=246 για τον συνδυασμό βορτεζομίμπης-δεξαμεθαζόνης, n=99 για

τον συνδυασμό πομαλιδομίδης-δεξαμεθαζόνης, n=11 για τον συνδυασμό βορτεζομίμπης-μελφαλάνης-πρεδνιζόνης και n=12 για τον συνδυασμό βορτεζομίμπης-θαλιδομίδης-δεξαμεθαζόνης) και στην Ανάλυση 3 συμπεριλήφθηκαν 352 ασθενείς (βορτεζομίμπη-μελφαλάνη-πρεδνιζόνη).

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

Δύο επιπλέον αναλύσεις PK πληθυσμού (Ανάλυση 2 και Ανάλυση 3) διενεργήθηκαν σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι έλαβαν θεραπείες συνδυασμού με daratumumab. Τα προφίλ συγκέντρωσης – χρόνου του daratumumab ήταν παρόμοια μετά από μονοθεραπεία και θεραπείες συνδυασμού. Ο μέσος εκτιμώμενος τελικός χρόνος ημιζωής που σχετίζεται με γραμμική κάθαρση στη θεραπεία συνδυασμού ήταν περίπου 22-23 ημέρες.

Με βάση τις τρεις αναλύσεις PK πληθυσμού (Αναλύσεις 1-3), το σωματικό βάρος προσδιορίστηκε ως στατιστικά σημαντική συµμεταβλητή για την κάθαρση του daratumumab. Ως εκ τούτου, η χορήγηση των δόσεων με βάση το σωματικό βάρος αποτελεί μία κατάλληλη στρατηγική χορήγησης για τους ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα.

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

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικία και φύλο*

Με βάση τρεις επιμέρους αναλύσεις (1-3) PK πληθυσμού σε ασθενείς που έλαβαν daratumumab ως μονοθεραπεία ή διάφορες θεραπείες συνδυασμού (Αναλύσεις 1-3), η ηλικία (εύρος: 31-93 ετών) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην PK του daratumumab και η έκθεση στο daratumumab ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών μικρότερης ηλικίας (ηλικία <65 ετών, n=515) και των ασθενών μεγαλύτερης ηλικίας (ηλικία ≥65 ετών έως <75 ετών, n=562, ηλικία ≥ 75 ετών, n=181).

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

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του daratumumab σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Διεξήχθησαν τρεις επιμέρους αναλύσεις PK πληθυσμού με βάση προϋπάρχοντα δεδομένα για τη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία daratumumab ή διάφορες θεραπείες συνδυασμού (Αναλύσεις 1-3), στις οποίες συμπεριλήφθηκαν συνολικά 381 ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CRCL] ≥90 ml/min), 480 με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CRCL <90 και ≥60 ml/min), 376 με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CRCL <60 και ≥30 ml/min) και 20 με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου (CRCL < 30 ml/min). Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση στο daratumumab μεταξύ των ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία και εκείνων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες του daratumumab σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας δεν είναι πιθανό να προκαλέσουν οποιαδήποτε επίδραση στην αποβολή του daratumumab δεδομένου ότι τα μόρια IgG1, όπως το daratumumab, δεν μεταβολίζονται μέσω της ηπατικής οδού.

Διεξήχθησαν τρεις επιμέρους αναλύσεις PK πληθυσμού σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με daratumumab ή διάφορες θεραπείες συνδυασμού (Αναλύσεις 1-3), στις οποίες συμπεριλήφθηκαν συνολικά 1.081 ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (ολική χολερυθρίνη [TB] και ασπαρτική

αμινοτρανσφεράση [AST]  $\leq$  ανώτερου φυσιολογικού ορίου [ULN]), 159 ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (TB 1,0 x έως 1,5 x ULN ή AST > ULN) και 7 ασθενείς με μέτρια (TB >1,5 x έως 3 x ULN, n=6) ή σοβαρή (TB >3 x ULN, n=1) ηπατική δυσλειτουργία. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση στο daratumumab μεταξύ των ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία και εκείνων με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

#### Φυλή

Με βάση τις τρεις επιμέρους αναλύσεις της PK πληθυσμού σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με daratumumab ή διάφορες θεραπείες συνδυασμού (Αναλύσεις 1-3), η έκθεση στο daratumumab ήταν παρόμοια μεταξύ λευκών (n=1.046) και μη λευκών συμμετεχόντων (n=212).

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

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

#### Καρκινογένεση και μεταλλαξιογένεση

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

#### Αναπαραγωγική τοξικότητα

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

#### Γονιμότητα

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

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

### **6.2 Ασυμβατότητες**

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

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

#### Κλειστά φιαλίδια

24 μήνες

#### Μετά την αραιώση

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

#### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2° C-8° C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

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

#### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

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

#### 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι για εφάπαξ χρήση μόνο.

Προετοιμάστε το διάλυμα προς έγχυση χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική ως εξής:

- Υπολογίστε τη δόση (mg), το συνολικό όγκο (ml) του διαλύματος DARZALEX και τον αριθμό των φιαλιδίων DARZALEX που απαιτούνται με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς.
- Ελέγξτε ότι το διάλυμα DARZALEX είναι άχρωμο προς κίτρινο. Μην χρησιμοποιείται αν υπάρχουν αδιαφανή σωματίδια, αποχρωματισμός ή άλλα ξένα σωματίδια.
- Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, αφαιρέστε από το σάκο/περιέκτη έγχυσης όγκο διαλύματος Χλωριούχου Νατρίου 0,9% ισοδύναμο με τον απαιτούμενο όγκο του διαλύματος DARZALEX.
- Αναρροφήστε την απαιτούμενη ποσότητα διαλύματος DARZALEX και αραιώστε έως τον κατάλληλο όγκο προσθέτοντάς τον σε σάκο/περιέκτη έγχυσης που περιέχει διάλυμα Χλωριούχου Νατρίου 0,9% (βλέπε παράγραφο 4.2). Οι σάκοι/περιέκτες έγχυσης πρέπει να είναι κατασκευασμένοι από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), πολυπροπυλένιο (PP), πολυαιθυλένιο (PE) ή μείγμα πολυολεφίνης (PP+PE). Αραιώστε υπό κατάλληλες άσηπτες συνθήκες. Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένο περιεχόμενο του φιαλιδίου.
- Αναστρέψτε απαλά το σάκο/περιέκτη για να αναμίξετε το διάλυμα. Μην ανακινείτε.
- Ελέγχετε οπτικά τα παρεντερικώς χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα για την παρουσία σωματιδίων και αποχρωματισμού πριν από τη χορήγηση. Το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να αναπτύξει πολύ μικρά, ημιδιαφανή έως λευκά πρωτεϊνικά σωματίδια, καθώς το daratumumab είναι μία πρωτεΐνη. Να μην χρησιμοποιηθεί εάν παρατηρηθούν ορατά αδιαφανή σωματίδια, αποχρωματισμός ή ξένα σωματίδια.
- Δεδομένου ότι το DARZALEX δεν περιέχει συντηρητικό, το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται εντός 15 ωρών (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης) σε θερμοκρασία (15°C-25°C) και φωτισμό δωματίου.
- Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να αποθηκευτεί πριν τη χορήγηση για έως και 24 ώρες σε συνθήκες ψυγείου (2°C - 8°C) και προστατευμένο από το φως. Μην καταψύχετε.
- Χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα με ενδοφλέβια έγχυση χρησιμοποιώντας σετ έγχυσης με προσαρμοσμένο ρυθμιστή ροής και ενσωματωμένο εν σειρά, αποστειρωμένο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο από σουλφονικό πολυαιθέρα (PES) (μέγεθος πόρων 0,22 ή 0,2 μικρόμετρα). Πρέπει να χρησιμοποιούνται σετ χορήγησης από πολυουρεθάνη (PU), πολυβουταδιένιο (PBD), PVC, PP ή PE.
- Το DARZALEX δεν πρέπει να συγχωρηγείται στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλους παράγοντες.
- Μην φυλάσσετε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο μέρος του διαλύματος έγχυσης για εκ νέου χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

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

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

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

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



## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Janssen Sciences Ireland UC  
Barnahely  
Ringaskiddy, Co. Cork  
Ιρλανδία

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του DARZALEX (daratumumab) σε κάθε Κράτος-Μέλος (ΚΜ), ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει όσον αφορά το περιεχόμενο και τη μορφή των εκπαιδευτικών υλικών, τα οποία έχουν σαν στόχο την αύξηση της ενημέρωσης σχετικά με το Σημαντικό Διαπιστωμένο Κίνδυνο «Επίδραση στον προσδιορισμό της ομάδας αίματος (έλασσον αντιγόνο) (Θετική Έμμεση Δοκιμασία Coombs)» και την παροχή οδηγιών όσον αφορά τη διαχείρισή του.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε ΚΜ στο οποίο κυκλοφορεί το DARZALEX (daratumumab), όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς που αναμένεται να συνταγογραφηθούν, να διαθέσουν και να λάβουν αυτό το προϊόν, έχουν πρόσβαση στα /τους έχουν παρασχεθεί τα παρακάτω υλικά.

**Εκπαιδευτικά υλικά για Επαγγελματίες Υγείας και Αιμοδοσίες/Τράπεζες Αίματος** θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Τον οδηγό για Επαγγελματίες Υγείας και Αιμοδοσίες/Τράπεζες Αίματος, που περιέχει συμβουλές σχετικά με τον κίνδυνο επίδρασης στον προσδιορισμό της ομάδας αίματος και την ελαχιστοποίησή του
- Την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς

**Ο Οδηγός για Επαγγελματίες Υγείας και Αιμοδοσίες/Τράπεζες Αίματος** θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο της ομάδας αίματος και αξιολόγηση ως προς την παρουσία αντισωμάτων πριν από την έναρξη της θεραπείας με daratumumab. Εναλλακτικά, μπορεί επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσδιορισμού του φαινότυπου.
- Το προκαλούμενο από το daratumumab θετικό αποτέλεσμα στην έμμεση δοκιμασία Coombs (επίδραση στον έλεγχο διασταύρωσης του αίματος) μπορεί να παραμείνει έως και για 6 μήνες μετά την τελευταία έγχυση του προϊόντος. Επομένως, οι Επαγγελματίες Υγείας θα πρέπει να συμβουλεύουν τον ασθενή να φέρει την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς μέχρι και 6 μήνες αφότου η θεραπεία έχει τελειώσει.
- Η σύνδεση του daratumumab στα ερυθροκύτταρα (RBC) μπορεί να συγκαλύψει την ανίχνευση αντισωμάτων σε ελάσσονα αντιγόνα στον ορό του ασθενούς.
- Ο προσδιορισμός της ομάδας αίματος ABO και του τύπου Rh του ασθενούς δεν επηρεάζονται.
- Οι μέθοδοι περιορισμού της επίδρασης περιλαμβάνουν την επεξεργασία των RBC με διθειοθρεϊτόλη (DTT) ώστε να εμποδιστεί η σύνδεση του daratumumab ή άλλες τοπικά επικυρωμένες μεθόδους. Δεδομένου ότι το σύστημα ομάδων αίματος Kell είναι επίσης ευαίσθητο στην επεξεργασία με DTT, θα πρέπει να παρέχονται Kell-αρνητικές μονάδες μετά τον αποκλεισμό ή τον εντοπισμό αλλοαντισωμάτων χρησιμοποιώντας RBC τα οποία έχουν υποστεί επεξεργασία με DTT. Εναλλακτικά, μπορεί επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο διενέργειας γονοτυπικού προσδιορισμού.
- Σε περίπτωση επείγουσας ανάγκης για μετάγγιση, μπορούν να χορηγηθούν μη διασταυρωμένες ως προς ABO/RhD συμβατές μονάδες RBC σύμφωνα με τις πρακτικές της τοπικής τράπεζας αίματος.
- Στην περίπτωση προγραμματισμένης μετάγγισης αίματος, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να ενημερώνουν τα κέντρα μετάγγισης σχετικά με την επίδραση στις έμμεσες δοκιμασίες αντισφαιρίνης.
- Θα αναφέρεται η ανάγκη για αναφορά στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ).
- Θα αναφέρεται η ανάγκη παροχής στους ασθενείς της Κάρτας Προειδοποίησης Ασθενούς, καθώς και της σύστασης να συμβουλευούνται το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (ΦΟΧ).

**Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς** θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Ένα προειδοποιητικό μήνυμα προς τους επαγγελματίες υγείας που παρέχουν ιατρική φροντίδα στον ασθενή οποιαδήποτε στιγμή, περιλαμβανομένων και των συνθηκών επείγοντος περιστατικού, ότι ο ασθενής χρησιμοποιεί DARZALEX (daratumumab) και ότι αυτή η θεραπεία σχετίζεται με το Σημαντικό Διαπιστωμένο Κίνδυνο της Επίδρασης στον προσδιορισμό της ομάδας αίματος (έλασσον αντιγόνο) (Θετική Έμμεση Δοκιμασία Coombs), ο οποίος μπορεί να παραμείνει έως και για 6 μήνες μετά την τελευταία έγχυση του προϊόντος, και μία σαφή αναφορά ότι ο ασθενής θα πρέπει να συνεχίσει να φέρει αυτήν την κάρτα μέχρι και 6 μήνες αφότου η θεραπεία έχει τελειώσει.
- Στοιχεία επικοινωνίας του ιατρού που συνταγογράφησε το DARZALEX (daratumumab)
- Θα αναφέρεται η ανάγκη για αναφορά στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (ΦΟΧ).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ (100 mg/400 mg)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο πυκνού διαλύματος των 5 ml περιέχει 100 mg daratumumab (20 mg/ml).  
Κάθε φιαλίδιο πυκνού διαλύματος των 20 ml περιέχει 400 mg daratumumab (20 mg/ml).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: οξικό οξύ κρυσταλλικό, μαννιτόλη (E421), πολυσορβικό 20, οξικό τριωδρικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο, ύδωρ για ενέσιμα. Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
1 φιαλίδιο, 100 mg/5 ml  
1 φιαλίδιο, 400 mg/20 ml

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μην ανακινείτε.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.  
Μην καταψύχετε.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

daratumumab

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

100 mg/5 ml

400 mg/20 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

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

daratumumab

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το DARZALEX και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το DARZALEX
3. Πώς χορηγείται το DARZALEX
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το DARZALEX
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το DARZALEX και ποια είναι η χρήση του

**Τι είναι το DARZALEX**

Το DARZALEX είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία daratumumab. Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «μονοκλωνικά αντισώματα». Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι πρωτεΐνες που έχουν σχεδιαστεί για να αναγνωρίζουν και να επιτίθενται σε συγκεκριμένους στόχους στον οργανισμό. Το daratumumab έχει σχεδιαστεί για να προσκολλάται σε συγκεκριμένα καρκινικά κύτταρα στον οργανισμό σας, έτσι ώστε το ανοσοποιητικό σας σύστημα να μπορεί να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα.

**Ποια είναι η χρήση του DARZALEX**

Το DARZALEX χρησιμοποιείται σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω, που έχουν ένα τύπο καρκίνου που ονομάζεται «πολλαπλούν μυέλωμα». Πρόκειται για έναν τύπο καρκίνου του μυελού των οστών.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το DARZALEX

**Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το DARZALEX:**

- σε περίπτωση αλλεργίας στο daratumumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Μην χρησιμοποιήσετε το DARZALEX εάν το παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε βέβαιοι, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το DARZALEX.

**Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το DARZALEX:

*Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις*

Το DARZALEX χορηγείται ως έγχυση (ενστάλαξη) σε μία φλέβα. Πριν και μετά από κάθε έγχυση του DARZALEX θα σας χορηγηθούν φάρμακα τα οποία βοηθούν στη μείωση της πιθανότητας να

εμφανίσετε σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (βλέπε «Φάρμακα που χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με DARZALEX» στην παράγραφο 3). Αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή σε διάστημα 3 ημερών μετά την έγχυση.

Σε κάποιες περιπτώσεις ενδέχεται να εμφανίσετε μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση που μπορεί να περιλαμβάνει πρήξιμο στο πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα, τη γλώσσα ή το λαιμό, δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή ή κνησμώδες εξάνθημα (κνίδωση).

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις που αναφέρονται στην αρχή της παραγράφου 4.

Αν εμφανίσετε σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, μπορεί να χρειαστείτε άλλα φάρμακα ή μπορεί να χρειαστεί να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί η έγχυση. Όταν αυτές οι αντιδράσεις εξαφανιστούν ή βελτιωθούν η έγχυση μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου. Οι αντιδράσεις αυτές είναι πιο πιθανό να εμφανιστούν με την πρώτη έγχυση. Αν εμφανίσετε σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση μία φορά, οι πιθανότητες να εμφανιστεί ξανά είναι μικρότερες. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μη χρησιμοποιήσει το DARZALEX εάν εμφανίσετε έντονη αντίδραση στην έγχυση.

#### *Κυτταροπενίες*

Το DARZALEX μπορεί να μειώσει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων, και των κυττάρων του αίματος που λέγονται αιμοπετάλια, τα οποία βοηθούν στην πήξη του αίματος. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε πυρετό ή αν έχετε σημεία μολώπων ή αιμορραγίας.

#### *Μεταγγίσεις αίματος*

Αν χρίζετε μετάγγισης αίματος, θα πρέπει πρώτα να υποβληθείτε σε εξέταση αίματος για τη διασταύρωση του αίματός σας. Το DARZALEX μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα αυτής της εξέτασης αίματος. Ενημερώστε το άτομο που διεξάγει αυτή την εξέταση ότι χρησιμοποιείτε το DARZALEX.

#### **Παιδιά και έφηβοι**

Μην δώσετε το DARZALEX σε παιδιά ή νεαρά άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό συμβαίνει διότι δεν είναι γνωστό πώς θα τους επηρεάσει το φάρμακο.

#### **Άλλα φάρμακα και DARZALEX**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται τα φάρμακα που μπορείτε να πάρετε χωρίς συνταγή και τα φυτικά φάρμακα.

#### **Κύηση**

Αν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το DARZALEX.

Αν μείνετε έγκυος ενόσω λαμβάνετε αυτό το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Εσείς και ο γιατρός σας θα αποφασίσετε αν το όφελος από τη λήψη του φαρμάκου είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο για το μωρό σας.

#### **Αντισύλληψη**

Οι γυναίκες στις οποίες χορηγείται το DARZALEX θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 3 μήνες μετά τη θεραπεία.

#### **Θηλασμός**

Εσείς και ο γιατρός σας θα αποφασίσετε από κοινού αν το όφελος από το θηλασμό είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο για το μωρό σας. Αυτό συμβαίνει διότι το φάρμακο μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα και δεν είναι γνωστό πώς θα επηρεάσει το μωρό.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Ενδέχεται να αισθανθείτε κούραση αφότου πάρετε το DARZALEX, η οποία μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

### **Το DARZALEX περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει 9,3 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου άλατος) σε κάθε φιαλίδιο των 5 ml. Αυτό ισοδυναμεί με το 0,46% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα.

Το φάρμακο αυτό περιέχει 37,3 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου άλατος) σε κάθε φιαλίδιο των 20 ml. Αυτό ισοδυναμεί με το 1,86% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα.

## **3. Πώς χορηγείται το DARZALEX**

### **Πόσο χορηγείται**

Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση και το σχήμα χορήγησης του DARZALEX. Η δόση του DARZALEX θα εξαρτηθεί από το σωματικό σας βάρος.

Η συνήθης αρχική δόση του DARZALEX είναι 16 mg ανά kg σωματικού βάρους. Το DARZALEX μπορεί να χορηγηθεί μόνο του ή μαζί με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος.

Όταν χορηγείται μόνο του, το DARZALEX χορηγείται ως ακολούθως:

- μία φορά την εβδομάδα για τις πρώτες 8 εβδομάδες
- στη συνέχεια μία φορά κάθε 2 εβδομάδες για 16 εβδομάδες
- και στη συνέχεια μία φορά κάθε 4 εβδομάδες, εφόσον η πάθησή σας δεν εμφανίζει επιδείνωση.

Όταν το DARZALEX χορηγείται μαζί με άλλα φάρμακα, ο γιατρός σας ενδέχεται να αλλάξει το χρονικό διάστημα μεταξύ των δόσεων καθώς και τον αριθμό των θεραπειών που θα λάβετε.

Την πρώτη εβδομάδα ο γιατρός σας ενδέχεται να σας χορηγήσει τη δόση του DARZALEX διαιρεμένη σε δύο συνεχόμενες ημέρες.

### **Πώς χορηγείται το φάρμακο**

Το DARZALEX θα σας χορηγείται από γιατρό ή νοσοκόμο. Χορηγείται ως ενστάλαξη σε μία φλέβα («ενδοφλέβια έγχυση») μέσα σε διάστημα αρκετών ωρών.

### **Φάρμακα που χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με DARZALEX**

Μπορεί να σας χορηγηθούν φάρμακα προκειμένου να μειωθεί η πιθανότητα να εμφανίσετε έρπητα ζωστήρα.

Πριν από κάθε έγχυση του DARZALEX θα σας χορηγούνται φάρμακα που βοηθούν στη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων. Σε αυτά μπορεί να περιλαμβάνονται:

- φάρμακα για αλλεργική αντίδραση (αντιισταμινικά)
- φάρμακα για φλεγμονή (κορτικοστεροειδή)
- φάρμακα για πυρετό (όπως παρακεταμόλη).

Μετά από κάθε έγχυση του DARZALEX θα σας χορηγούνται φάρμακα (όπως κορτικοστεροειδή) για τη μείωση της εμφάνισης σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων.

### **Άτομα με αναπνευστικά προβλήματα**

Αν έχετε αναπνευστικά προβλήματα, όπως άσθμα ή Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), θα σας χορηγηθούν εισπνεόμενα φάρμακα που βοηθούν στην αντιμετώπιση των αναπνευστικών σας προβλημάτων:

- φάρμακα που βοηθούν να μένουν ανοικτοί οι αεραγωγοί στους πνεύμονες (βρογχοδιασταλτικά)

- φάρμακα για τη μείωση του οιδήματος και του ερεθισμού στους πνεύμονές σας (κορτικοστεροειδή)

#### **Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση DARZALEX από την κανονική**

Το φάρμακο αυτό θα σας χορηγείται από το γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Στην απίθανη περίπτωση που θα σας χορηγηθεί υπερβολική ποσότητα (υπερδοσολογία), ο γιατρός θα σας ελέγξει για ανεπιθύμητες ενέργειες.

#### **Αν ξεχάσετε το ραντεβού σας για να λάβετε το DARZALEX**

Είναι πολύ σημαντικό να πηγαίνετε σε όλα τα ραντεβού ώστε να εξασφαλιστεί ότι η θεραπεία σας θα δράσει. Αν παραλείψετε μία συνάντηση, κανονίστε μία άλλη το συντομότερο δυνατό.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

##### **Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις**

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημεία σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή μέσα σε διάστημα 3 ημερών μετά την έγχυση. Μπορεί να χρειαστείτε άλλα φάρμακα ή η έγχυση μπορεί να χρειαστεί να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί.

Αυτές οι αντιδράσεις είναι πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- ρίγη
- ερεθισμένος λαιμός, βήχας
- αδιαθεσία (ναυτία)
- έμετος
- κνησμός, καταρροή ή ρινική συμφόρηση
- λαχάνιασμα ή άλλα αναπνευστικά προβλήματα.

Άλλα συχνά συμπτώματα (επηρεάζουν έως 1 στα 10 άτομα) είναι:

- θωρακική δυσφορία
- ζάλη (υπόταση)
- κνησμός
- συριγμός.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση που μπορεί να περιλαμβάνει πρήξιμο στο πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα, τη γλώσσα ή το λαιμό, δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή ή κνησμώδες εξάνθημα (κνίδωση).

Αν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

##### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- πυρετός
- αίσθημα υπερβολικής κούρασης
- γρίπη
- διάρροια
- κεφαλαλγία
- βλάβη των νεύρων που μπορεί να προκαλέσει μυρμηκίαση, μούδιασμα, ή πόνο
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- μυϊκοί σπασμοί

- πρησμένα χέρια, αστράγαλοι ή πόδια
- πνευμονική λοίμωξη (πνευμονία)
- λοιμώξεις των αεραγωγών – όπως της ρινός, των παραρρίνιων κόλπων ή του λαιμού
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων που μεταφέρουν οξυγόνο στο αίμα (αναιμία)
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων που βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων (ουδετεροπενία, λεμφοπενία)
- χαμηλός αριθμός ενός τύπου κυττάρων του αίματος που ονομάζονται αιμοπετάλια, τα οποία βοηθούν στην πήξη του αίματος (θρομβοπενία).

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- ανώμαλος καρδιακός παλμός (κολπική μαρμαρυγή)
- συσσώρευση υγρού στους πνεύμονες που σας κάνει να λαχανιάζετε.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το DARZALEX**

Το DARZALEX θα φυλάσσεται στο νοσοκομείο ή στην κλινική.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2° C-8° C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε τα φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ο επαγγελματίας υγείας σας θα απορρίψει τυχόν φάρμακα που δεν χρησιμοποιούνται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το DARZALEX**

- Η δραστική ουσία είναι το daratumumab. Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg daratumumab. Κάθε φιαλίδιο πυκνού διαλύματος των 5 ml περιέχει 100 mg daratumumab. Κάθε φιαλίδιο πυκνού διαλύματος των 20 ml περιέχει 400 mg daratumumab.
- Τα άλλα συστατικά είναι οξικό οξύ κρυσταλλικό, μαννιτόλη (E421), πολυσορβικό 20, οξικό τριϋδρικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα (βλέπε «Το DARZALEX περιέχει νάτριο» στην παράγραφο 2).

### **Εμφάνιση του DARZALEX και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Το DARZALEX είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση και είναι ένα άχρωμο προς κίτρινο υγρό.

Το DARZALEX παρέχεται σε χάρτινο κουτί που περιέχει 1 γυάλινο φιαλίδιο.

**Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**  
Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Βέλγιο

**Παρασκευαστής**  
Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
NL-2333 CB Leiden  
Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Konstitucijos pr. 21C  
LT-08130 Vilnius  
Tel: +370 5 278 68 88

**България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
ж.к. Младост 4  
Бизнес Парк София, сграда 4  
София 1766  
Тел.: +359 2 489 94 00

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Walterovo náměstí 329/1  
CZ158 00 Praha 5 – Jinonice  
Tel.: +420 227 012 227

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123  
Tel.: +36 1 884 2858

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Bregnerødvej 133  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta  
MT-Ħal-Luqa LQA 6000  
Tel: +356 2397 6000

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
D-41470 Neuss  
Tel: +49 2137 955 955

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Graaf Engelbertlaan 75  
NL-4837 DS Breda  
Tel: +31 76 711 1111

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Lõdtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Postboks 144  
NO-1325-Lysaker  
Tlf: +47 24 12 65 00



**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Λεωφόρος Ειρήνης 56  
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
E-28042 Madrid  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

Janssen-Cilag  
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićevo 6h  
10010 Zagreb  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Barnahely  
Ringaskiddy  
IRL – Co. Cork P43 FA46  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Hörgatúni 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02 2510 1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226  
Λατσιά  
CY-2234 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22 207 700

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Vorgartenstraße 206B  
A-1020 Wien  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hżecka 24  
PL-02-135 Warszawa  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Lagoas Park, Edifício 9  
2740-262 PORTO SALVO  
PORTUGAL  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Str. Tipografilor nr. 11-15  
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3  
013714 București, ROMÂNIA  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 00

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
SK-821 08 Bratislava  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Vaisalantie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 4042  
SE-16904 Sollentuna  
Tel: +46 8 626 50 00

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1 494 567 444

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

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

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι για εφάπαξ χρήση μόνο.

Προετοιμάστε το διάλυμα προς έγχυση χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική ως εξής:

- Υπολογίστε τη δόση (mg), το συνολικό όγκο (ml) του διαλύματος DARZALEX και τον αριθμό των φιαλιδίων DARZALEX που απαιτούνται με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς.
- Ελέγξτε ότι το διάλυμα DARZALEX είναι άχρωμο προς κίτρινο. Μην χρησιμοποιείται αν υπάρχουν αδιαφανή σωματίδια, αποχρωματισμός ή άλλα ξένα σωματίδια.
- Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, αφαιρέστε από το σάκο/περιέκτη έγχυσης όγκο διαλύματος Χλωριούχου Νατρίου 0,9% ισοδύναμο με τον απαιτούμενο όγκο του διαλύματος DARZALEX.
- Αναρροφήστε την απαιτούμενη ποσότητα διαλύματος DARZALEX και αραιώστε έως τον κατάλληλο όγκο προσθέτοντάς τον σε σάκο/περιέκτη έγχυσης που περιέχει διάλυμα Χλωριούχου Νατρίου 0,9%. Οι σάκοι/περιέκτες έγχυσης πρέπει να είναι κατασκευασμένοι από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), πολυπροπυλένιο (PP), πολυαιθυλένιο (PE) ή μείγμα πολυολεφίνης (PP+PE). Αραιώστε υπό κατάλληλες άσηπτες συνθήκες. Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένο περιεχόμενο του φιαλιδίου.
- Αναστρέψτε απαλά το σάκο/περιέκτη για να αναμίξετε το διάλυμα. Μην ανακινείτε.
- Ελέγχετε οπτικά τα παρεντερικώς χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα για την παρουσία σωματιδίων και αποχρωματισμού πριν από τη χορήγηση. Το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να αναπτύξει πολύ μικρά, ημιδιαφανή έως λευκά πρωτεϊνικά σωματίδια, καθώς το daratumumab είναι μία πρωτεΐνη. Να μην χρησιμοποιηθεί εάν παρατηρηθούν ορατά αδιαφανή σωματίδια, αποχρωματισμός ή ξένα σωματίδια.
- Δεδομένου ότι το DARZALEX δεν περιέχει συντηρητικό, το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται εντός 15 ωρών (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης) σε θερμοκρασία (15°C-25°C) και φωτισμό δωματίου.
- Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να αποθηκευτεί πριν τη χορήγηση για έως και 24 ώρες σε συνθήκες ψυγείου (2°C-8°C) και προστατευμένο από το φως. Μην καταψύχετε.
- Χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα με ενδοφλέβια έγχυση χρησιμοποιώντας σετ έγχυσης με προσαρμοσμένο ρυθμιστή ροής και ενσωματωμένο εν σειρά, αποστειρωμένο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο από σουλφονικό πολυαιθέρα (PES) (μέγεθος πόρων 0,22 ή 0,2 μικρόμετρα). Πρέπει να χρησιμοποιούνται σετ χορήγησης από πολυουρεθάνη (PU), πολυβουταδιένιο (PBD), PVC, PP ή PE.
- Το DARZALEX δεν πρέπει να συγχωρηγείται στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλους παράγοντες.
- Μη φυλάσσετε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο μέρος του διαλύματος έγχυσης για εκ νέου χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να καταγράφονται με σαφήνεια η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος.