

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

DARZALEX®, 120 mg/mL, rastvor za injekciju

INN: daratumumab

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica od 15 mL rastvora za injekciju sadrži 1800 mg daratumumaba (120 mg daratumumaba po mL).

Daratumumab je humano monoklonsko IgG1 $\kappa$  antitelo na CD38 antigen, proizvedeno primenom rekombinantne DNK tehnologije iz ćelijske linije sisara (jajnika kineskog hrčka, engl. *Chinese Hamster Ovary*).

#### Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

Jedna bočica od 15 mL rastvora za injekciju sadrži 735,1 mg sorbitola (E420).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Rastvor je bistar do opalescentan, bezbojan do žute boje.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### Multipli mijelom

Lek DARZALEX je indikovao:

- u kombinaciji sa lenalidomidom i deksametazonom ili sa bortezumibom, melfalanom i prednisonom za terapiju odraslih pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom koji nisu podobni za presađivanje autolognih matičnih ćelija.
- u kombinaciji sa bortezumibom, talidomidom i deksametazonom za terapiju odraslih pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom koji su podobni za presađivanje autolognih matičnih ćelija.
- u kombinaciji sa lenalidomidom i deksametazonom, ili bortezumibom i deksametazonom za terapiju odraslih pacijenata sa multiplim mijelomom, koji su prethodno primili najmanje jednu terapiju.
- u kombinaciji sa pomalidomidom i deksametazonom za lečenje odraslih pacijenata sa multiplim mijelomom koji su primili jednu prethodnu terapiju koja je uključivala inhibitor proteazoma i lenalidomid, i koji su bili refraktorni na lenalidomid, ili koji su primili najmanje dve prethodne terapije koje su uključivale lenalidomid i neki inhibitor proteazoma i pri tome pokazali progresiju bolesti tokom ili posle prethodne terapije (videti odeljak 5.1).

- kao monoterapija za lečenje odraslih pacijenata sa relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom, čija je prethodna terapija uključivala inhibitor proteazoma i imunomodulator i kod kojih je bolest progredirala tokom poslednje terapije.

#### Sistemska amiloidoza lakih lanaca (AL amiloidoza)

Lek DARZALEX je indikovano u kombinaciji sa ciklofosfamidom, bortezomibom i deksametazonom za lečenje odraslih pacijenata sa novodijagnostikovanom sistemskom amiloidozom (AL).

#### **4.2. Doziranje i način primene**

Formulacija leka DARZALEX koja je namenjena za supkutanu primenu nije namenjena za intravensku primenu i treba je davati isključivo kao supkutanu injekciju, u dozi koja je propisana.

Lek DARZALEX treba da primenjuje zdravstveni radnik, a prvu dozu treba primeniti u okruženju u kojem je dostupna oprema za reanimaciju.

Važno je proveriti etiketu na bočici kako bi se osiguralo da se pacijentu daje odgovarajuća formulacija (intravenska ili supkutana formulacija) u dozi koja je propisana.

Pacijentima koji trenutno primaju intravensku formulaciju daratumumaba se rastvor za injekciju za supkutanu primenu leka DARZALEX može dati kao alternativa intravenskoj formulaciji daratumumaba počev od predviđenog termina za narednu dozu.

Potrebno je da se pre i posle injekcije daju lekovi koji smanjuju rizik od reakcija povezanih sa infuzijom (engl. *Infusion-related reactions* - IRR) daratumumaba. Videti u nastavku teksta „Preporučeni lekovi za istovremenu primenu” i odeljak 4.4.

#### Doziranje

##### Multipli mijelom

##### Shema doziranja u kombinaciji sa lenalidomidom i deksametazonom ili pomalidomidom i deksametazonom (4-nedeljni ciklus) i kao monoterapija

Preporučena doza leka DARZALEX je 1800 mg rastvora za injekciju za supkutanu primenu koja se primenjuje u trajanju od približno 3 – 5 minuta u skladu sa sledećom shemom doziranja u tabeli 1.

**Tabela 1: Shema doziranja leka DARZALEX u kombinaciji sa lenalidomidom i deksametazonom (Rd), pomalidomidom i deksametazonom (Pd) (4-nedeljni ciklus) i kao monoterapija**

Nedelje	Raspored
1.- 8. nedelja	Svake nedelje (ukupno 8 doza)
9. - 24. nedelja <sup>a</sup>	Svake druge nedelje (ukupno 8 doza)
Od 25. nedelje do progresije bolesti <sup>b</sup>	Svake četiri nedelje

<sup>a</sup>: Prva doza tokom sheme doziranja na svake dve nedelje se primenjuje u 9. nedelji

<sup>b</sup>: Prva doza tokom sheme doziranja na svake četiri nedelje se primenjuje u 25. nedelji

Deksametazon treba davati u dozi od 40 mg nedeljno (ili u redukovanoj dozi od 20 mg nedeljno za pacijente starije od 75 godina).

Za informacije o dozi i shemi doziranja lekova koji se primenjuju sa lekom DARZALEX rastvor za supkutanu injekciju, videti odeljak 5.1, i odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

Shema doziranja u kombinaciji sa bortezomibom, melfalanom i prednizonom (6-nedeljni ciklusi)

Preporučena doza leka DARZALEX je 1800 mg rastvora za injekciju za supkutanu primenu koja se primenjuje u trajanju od približno 3 – 5 minuta u skladu sa sledećom shemom doziranja u tabeli 2:

**Tabela 2: Shema doziranja leka DARZALEX u kombinaciji sa bortezomibom, melfalanom i prednizonom ([VMP]; 6-nedeljni ciklus)**

Nedelje	Raspored
1.- 6. nedelja	Svake nedelje (ukupno 6 doza)
7. - 54. nedelja <sup>a</sup>	Svake tri nedelje (ukupno 16 doza)
Od 55. nedelje do progresije bolesti <sup>b</sup>	Svake četiri nedelje

<sup>a</sup>: Prva doza tokom sheme doziranja na svake tri nedelje se primenjuje u 7. nedelji

<sup>b</sup>: Prva doza tokom sheme doziranja na svake četiri nedelje se primenjuje u 55. nedelji

Bortezomib se daje dva puta nedeljno u 1, 2, 4. i 5. nedelji tokom prvog 6-nedeljnog ciklusa, a nakon toga **jednom** nedeljno u 1, 2, 4. i 5. nedelji tokom osam narednih 6-nedeljnih ciklusa. Za informaciju o dozi VMP i shemi doziranja kada se primenjuju sa lekom DARZALEX, rastvor za supkutanu injekciju, videti odeljak 5.1.

Shema doziranja u kombinaciji sa bortezomibom, talidomidom i deksametazonom (4-nedeljni ciklusi) za terapiju novodijagnostikovanih pacijenata koji su podobni za presađivanje autolognih matičnih ćelija (engl. autologous stem cell transplant - ASCT)

Preporučena doza leka DARZALEX je 1800 mg rastvora za injekciju za supkutanu primenu koja se primenjuje u trajanju od približno 3 – 5 minuta u skladu sa sledećom shemom doziranja u Tabeli 3.

**Tabela 3: Shema doziranja leka DARZALEX u kombinaciji sa bortezomibom, talidomidom i deksametazonom ([VTd]; 4-nedeljni ciklus doziranja)**

Faza lečenja	Nedelje	Raspored
Indukcija	1.- 8. nedelja	svake nedelje (ukupno 8 doza)
	9. - 16. nedelja <sup>a</sup>	svake druge nedelje (ukupno 4 doze)
Prekid radi visoke doze hemoterapije i ASCT		
Konsolidacija	1.- 8. nedelja <sup>b</sup>	svake druge nedelje (ukupno 4 doze)

<sup>a</sup> Prva doza tokom sheme doziranja na svake dve nedelje se primenjuje u 9. nedelji

<sup>b</sup> Prva doza tokom sheme doziranja na svake dve nedelje se primenjuje u 1. nedelji nakon ponovnog započinjanja lečenja posle ASCT

Deksametazon treba davati u dozi od 40 mg 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. i 23. dana 1. i 2. ciklusa, odnosno u dozi od 40 mg 1. i 2. dana, a 20 mg svih narednih dana (8., 9., 15., 16. dan) 3. i 4. ciklusa. Deksametazon u dozi od 20 mg treba davati 1., 2., 8., 9., 15., 16. dana 5. i 6. ciklusa.

Za informacije o dozi i shemi doziranja lekova koji se primenjuju sa lekom DARZALEX, rastvor za injekciju za supkutanu primenu, videti odeljak 5.1, i odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

Shema doziranja u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom (režim doziranja tokom ciklusa od 3 nedelje)

Preporučena doza leka DARZALEX je 1800 mg rastvora za injekciju za supkutanu primenu koja se primenjuje u trajanju od približno 3 – 5 minuta u skladu sa sledećom shemom doziranja u tabeli 4:

**Tabela 4: Shema doziranja leka DARZALEX u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom (Vd) (3-nedeljni ciklus):**

Nedelje	Raspored
1.- 9. nedelja	Svake nedelje (ukupno 9 doza)
10. - 24. nedelja <sup>a</sup>	Svake tri nedelje (ukupno 5 doza)
Od 25. nedelje do progresije bolesti <sup>b</sup>	Svake četiri nedelje

<sup>a</sup>:Prva doza tokom sheme doziranja na svake tri nedelje se primenjuje u 10. nedelji

<sup>b</sup>:Prva doza tokom sheme doziranja na svake četiri nedelje se primenjuje u 25. nedelji

Deksametazon treba davati u dozi od 20 mg 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. dana u prvih 8 terapijskih ciklusa primene bortezomiba ili u smanjenoj dozi od 20 mg nedeljno za pacijente starije od 75 godina, nedovoljne telesne težine (ITM<18,5), kod kojih se loše kontroliše dijabetes melitus ili koji su ranije ispoljili loše podnošenje terapije steroidima.

Za informacije o doziranju i shemi primene drugih lekova sa lekom DARZALEX, rastvor za injekciju za supkutanu primenu, videti odeljak 5.1 i odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

#### *AL amiloidoza*

#### Shema doziranja u kombinaciji sa bortezomibom, ciklofosfamidom i deksametazonom (4-nedeljni ciklusi)

Preporučena doza je 1800 mg rastvora DARZALEX za supkutanu injekciju koja se daje tokom približno 3-5 minuta u skladu sa učestalošću doziranja prikazanom na abeli 5.

**Tabela 5: Shema doziranja DARZALEX-a za AL amiloidozu u kombinaciji sa bortezomibom, ciklofosfamidom i deksametazonom (IVCd); (4-nedeljni ciklusi)<sup>a</sup>**

Nedelje	Učestalost davanja
Od 1. do 8. nedelje	Nedeljno (ukupno 8 doza)
Od 9. do 24. nedelje <sup>b</sup>	Na svake 2 nedelje (ukupno 8 doza)
Od 25. nedelje nadalje, do progresije bolesti <sup>c</sup>	Na svake 4 nedelje

<sup>a</sup> U kliničkom ispitivanju, DARZALEX je davan do progresije bolesti ili najduže 24 ciklusa (~2 godine od prve doze ispitivane terapije).

<sup>b</sup> Prva doza svakog dvonedeljnog davanja primenjivana je 9. nedelje

<sup>c</sup> Prva doza svakog četvoronedeljnog davanja primenjivana je 25. nedelje

Za doze i učestalost davanja lekova koji se daju uz DARZALEX rastvor za supkutane injekcije, videti odeljak 5.1 i odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

#### *Propuštena doza*

Ako se propusti planirana doza leka DARZALEX, tu dozu treba dati što pre, a shemu doziranja treba prilagoditi na odgovarajući način, održavajući interval između doza.

#### *Prilagođavanje doze*

Ne preporučuje se smanjenje doze leka DARZALEX. Odlaganje doze može biti potrebno da bi se omogućilo obnavljanje krvnih ćelija u slučaju hematološke toksičnosti (videti odeljak 4.4). Za informacije o upotrebi lekova primenjenjih u kombinaciji sa lekom DARZALEX, pogledati odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

U kliničkim ispitivanjima, nisu bile potrebne izmene u brzini davanja ili dozi leka DARZALEX, rastvor za injekciju za supkutanu primenu, kako bi se zbrinule IRR.

#### Preporučeni lekovi za istovremenu primenu

### *Lekovi koji se daju pre injekcije*

Lekove koji se daju pre injekcije (oralno ili intravenskim putem) treba primeniti da bi se smanjio rizik od pojave IRR kod svih pacijenata 1-3 sata pre svake primene leka DARZALEX, rastvor za injekciju za supkutanu primenu, na sledeći način:

- Kortikosteroidi (dugog dejstva ili srednje dugog dejstva)
  - Monoterapija:  
Metilprednizolon 100 mg ili ekvivalent. Nakon primene druge injekcije, doza kortikosteroida može biti smanjena na 60 mg metilprednizolona.
  - Kombinovana terapija:  
Deksametazon 20 mg (ili ekvivalent), primenjen pre primene svakog rastvora za injekciju za supkutanu primenu leka DARZALEX. Kada se deksametazon primenjuje kao specifični dodatni režim terapije kortikosteroidima, terapijska doza deksametazona će imati ulogu premedikacije u danima kada se primenjuje injekcije leka DARZALEX (videti odeljak 5.1).  
Specifični dodatni režim terapije kortikosteroidima (npr. predizon) se ne sme davati u danima kada se prima lek DARZALEX i premedikacija deksametazonom (ili ekvivalentom).
- Antipiretici (paracetamol 650 mg do 1000 mg)
- Antihistaminik (difenhidramin ili ekvivalent, oralno ili intravenski 25 mg do 50 mg).

### *Lekovi koji se daju posle injekcije*

Lekove koji se daju posle injekcije treba primeniti kako bi se smanjio rizik od IRR na sledeći način:

- Monoterapija:  
Oralni kortikosteroid (20 mg metilprednizolona ili ekvivalentna doza kortikosteroida srednje dugog dejstva ili dugog dejstva, u skladu sa važećim propisima) treba primeniti prvog i drugog dana nakon svake injekcije (počevši sa danom nakon injekcije).
- Kombinovana terapija:  
Razmotriti davanje male doze oralnog metilprednizolona ( $\leq 20$  mg) ili ekvivalenta, dan nakon primene injekcije leka DARZALEX. Međutim, ako je kao pomoćna terapija u okviru specifičnog režima primenjen kortikosteroid (npr. deksametazon, prednizon) jedan dan nakon primene injekcije leka DARZALEX, moguće je da nije potrebna primena dodatnih lekova nakon primene injekcije (videti odeljak 5.1).

Ukoliko se pacijentu ne jave ozbiljne IRR nakon prve tri injekcije, može se prestati sa primenom kortikosteroida nakon injekcije (ovo ne uključuje bilo koji dodatni režim terapije kortikosteroidima).

Dodatno, za pacijente sa istorijom hronične opstruktivne bolesti pluća, treba razmotriti upotrebu lekova posle injekcije uključujući kratkodelujuće i dugodelujuće bronhodilatatore i inhalacione kortikosteroide. Ako se kod pacijenta ne pojave teže IRR posle prve četiri injekcije, ovi inhalacioni lekovi koji se primenjuju posle injekcije mogu i da se obustave po odluci lekara.

### *Profilaksa reaktivacije herpes zoster virusa*

Treba razmotriti antivirusnu profilaksu radi prevencije reaktivacije herpes zoster virusa.

### Posebne populacije

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nisu sprovedena formalna ispitivanja daratumumaba kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Na osnovu populacione farmakokinetičke analize nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nisu sprovedena formalna ispitivanja daratumumaba kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Nisu potrebna podešavanja doza kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

#### *Starije osobe*

Nije potrebno podešavanje doza (videti odeljak 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Bezbednost i efikasnost leka DARZALEX kod dece mlađe od 18 godina nije još ustanovljena. Nema raspoloživih podataka.

#### *Telesna masa (>120 kg)*

Ispitivanja su sprovedena kod ograničenog broja pacijenata sa telesnom masom >120 kg koji su koristili ujednačenu dozu (1800mg) leka DARZALEX, rastvor za injekciju za supkutanu primenu, i efikasnost kod ovih pacijenata nije ustanovljena. Trenutno se ne mogu dati preporuke u vezi sa prilagođavanjem doze na osnovu telesne mase (videti odeljke 4.4. i 5.2).

#### Način primene

Supkutana formulacija leka DARZALEX nije namenjena za intravensku primenu i treba je davati isključivo kao supkutanu injekciju u propisanoj dozi. Videti odeljak 6.6. za posebna upozorenja pre primene.

Kako bi se izbeglo stvaranje čepa, hipodermalnu injekcionu iglu ili set za supkutanu infuziju treba staviti na špric neposredno pre ubrizgavanja.

**Ubrizgati 15 mL leka DARZALEX, rastvor za injekciju za supkutanu primenu, u supkutano tkivo abdomena približno 7,5 cm desno ili levo od pupka tokom približno 3-5 minuta.** Ne ubrizgavati lek DARZALEX, rastvor za injekciju za supkutanu primenu u druge delove tela jer nema dostupnih podataka.

Mesta primene treba naizmenično birati prilikom davanja uzastopnih injekcija.

Lek DARZALEX, rastvor za injekciju za supkutanu primenu ne treba nikada ubrizgavati u delove kože koja je crvena, modra, osetljiva, tvrda ili u delove na kojima ima ožiljaka.

Napravite pauzu ili usporite ubrizgavanje ukoliko pacijent oseti bol. Ukoliko se bol koji se javio ne smanji usled sporijeg ubrizgavanja, može se odabrati drugo mesto ubrizgavanja na suprotnoj strani abdomena radi primene ostatka doze.

Tokom lečenja lekom DARZALEX, rastvor za injekciju za supkutanu primenu, ne treba primenjivati druge lekove za supkutanu primenu na isto mesto kao lek DARZALEX.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledivost bioloških lekova, naziv i broj serije primenjenog leka se mora tačno zabeležiti.

#### Reakcije povezane sa infuzijom

Lek DARZALEX, rastvor za injekciju za supkutanu primenu, može izazvati teške i/ili ozbiljne IRR, uključujući anafilaktičke reakcije. U kliničkim ispitivanjima su se IRR javile kod približno 9% (74/832) pacijenata. Većina IRR javila se pri prvoj infuziji i bile su gradusa 1-2. Prilikom narednih injekcija su se IRR javile kod 1 % pacijenata (videti odeljak 4.8).

Medijana vremena do pojave IRR nakon injekcije leka DARZALEX je iznosila 3,2 sata (opseg 0,15 – 83 sati). Većina IRR se dogodila na dan kada je primljena terapija. Kod 1% pacijenata su se IRR javile odloženo.

Znaci i simptomi IRR mogu uključivati respiratorne simptome, kao što je nazalna kongestija, kašalj, iritacija grla, alergijski rinitis, zviždanje u plućima, kao i pireksija, bol u grudima, svrab, drhtavica, povraćanje, mučnina, hipotenzija i zamagljen vid. Dogodile su se ozbiljne reakcije, uključujući bronhospazam, hipoksiju, dispneju, hipertenziju, tahikardiju i neželjene reakcije na očima (uključujući efuziju horoidee, akutnu miopiju i akutni glaukom zatvorenog ugla) (videti odeljak 4.8).

Potrebna je premedikacija antihistaminicima, antipireticima i kortikosteroidima kao i praćenje i savetovanje u vezi sa IRR, naročito tokom i nakon prve i druge injekcije. Ukoliko se pojavi anafilaktička reakcija ili životno ugrožavajuće reakcije (gradusa 4), treba odmah započeti odgovarajuće urgentne mere. Terapiju lekom DARZALEX treba odmah i trajno prekinuti (videti odeljke 4.2 i 4.3).

Da bi se smanjio rizik od odloženih IRR, potrebno je da se daju oralni kortikosteroidi svim pacijentima nakon infuzije lekom DARZALEX (videti odeljak 4.2). Kod pacijenata sa istorijom hronične opstruktivne bolesti pluća mogu biti potrebni dodatni lekovi posle davanja injekcije radi zbrinjavanja respiratornih komplikacija. Kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća potrebno je razmotriti primenu lekova posle injekcije (npr. kratkododelujući i dugododelujući bronhodilatatori i inhalacioni kortikosteroidi). Ukoliko dođe do ispoljavanja simptoma na oku, potrebno je prekinuti infuziju leka DARZALEX i potražiti hitnu oftalmološku procenu pre ponovnog započinjanja primene leka DARZALEX (videti odeljak 4.2).

#### Neutropenija/trombocitopenija

Lek DARZALEX može pogoršati neutropeniju i trombocitopeniju izazvanu primenom terapije koju pacijent već uzima (osnovna terapija) (videti odeljak 4.8).

Potrebno je periodično praćenje kompletne krvne slike tokom terapije u skladu sa uputstvom za primenu lekova koji se koriste kao osnovna terapija. Potrebno je pratiti stanje pacijenata sa neutropenijom zbog moguće pojave znakova infekcije. Može biti potrebno odlaganje primene leka DARZALEX da bi se omogućilo obnavljanje broja krvnih ćelija. Kod pacijenata manje telesne mase koji su dobijali formulaciju leka DARZALEX za supkutanu primenu su uočene više stope neutropenije; međutim, to nije bilo u vezi sa višim stopama ozbiljnih infekcija. Ne preporučuje se smanjenje doze leka DARZALEX. Razmotriti potporne mere putem transfuzije ili faktorima rasta.

#### Interferencija sa indirektnim antiglobulinskim testom (Indirektni Coombsov test)

Daratumumab se vezuje za CD38 koji se u malim količinama nalazi na eritrocitima (ER) i to može da dâ pozitivan rezultat indirektnog *Coombs*-ovog testa. Ovaj pozitivan rezultat indirektnog *Coombs*-ovog testa posredovan daratumumabom može da potraje i do 6 meseci po poslednjoj infuziji daratumumaba. Treba imati u vidu i da daratumumab vezan za ER može da maskira detekciju antitela na manje antigene u serumu pacijenta. Nema uticaja na određivanja krvne grupe (ABO) i Rh faktora pacijenta.

Tipizaciju i preglede pacijenata treba obaviti pre početka lečenja daratumumabom. Može se uzeti u obzir određivanje fenotipa pacijenta pre početka lečenja daratumumabom, u skladu sa lokalnom praksom. Daratumumab ne utiče na genotipiziranje eritrocita, i to se može raditi u bilo kom trenutku.

U slučaju da se planira transfuzija, centri za transfuziju treba da budu obavešteni o ovoj interferenciji sa indirektnim antiglobulinskim testovima (videti odeljak 4.5). Ako je potrebna hitna transfuzija, u skladu sa lokalnom transfuzijskom praksom, mogu se dati ABO/RhD-kompatibilni ER za koje nije urađena proba unakrsne reakcije (crossmatch).

#### Interferencija sa određivanjem kompletnog odgovora

Daratumumab je humano IgG kapa monoklonsko antitelo koje se može otkriti na oba testa, i elektroforezom proteina seruma (SPE) i testovima imunofiksacije (IFE) koji se koriste za klinički monitoring endogenog M-proteina (videti odeljak 4.5). Ova interferencija može da ima uticaja na određivanje kompletnog odgovora i progresije bolesti kod nekih pacijenata sa IgG kapa proteinom mijeloma.

#### Reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV)

Kod pacijenata lečenih lekom DARZALEX (daratumumab), prijavljena je reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV), u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom. Pre početka lečenja lekom DARZALEX sve pacijente treba testirati na HBV.

Pacijente sa pozitivnim serološkim nalazom na HBV treba pratiti zbog moguće pojave kliničkih i laboratorijskih znakova reaktivacije HBV-a tokom lečenja lekom DARZALEX i još najmanje 6 meseci nakon završetka lečenja. Pacijente treba lečiti u skladu sa trenutno važećim kliničkim smernicama. Ukoliko je klinički indikovano, razmotriti potrebu za konsultacijom sa specijalistom za lečenje hepatitisa.

Kod pacijenata kod kojih je došlo do reaktivacije HBV-a, tokom lečenja lekom DARZALEX treba prekinuti lečenje lekom DARZALEX i započeti odgovarajuću terapiju. O nastavku lečenja lekom DARZALEX kod pacijenata kod kojih je reaktivacija HBV-a adekvatno kontrolisana treba razgovarati sa lekarima specijalizovanim za lečenje HBV-a.

#### Telesna masa (>120 kg)

Moguća je smanjena efikasnost leka DARZALEX, rastvor za injekciju za supkutanu primenu, kod pacijenata sa telesnom masom >120 kg (videte odeljke 4.2 i 5.2).

#### Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži sorbitol (E420). Pacijenti sa naslednom intolerancijom na fruktozu (engl. *hereditary fructose intolerance – HFI*) ne treba da primaju ovaj lek.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj suštinski je bez natrijuma.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Nisu rađena ispitivanja interakcija.

Budući da je daratumumab IgG1 $\kappa$  monoklonsko antitelo, malo je verovatno da su renalna ekskrecija i metabolizam posredovan enzimima jetre glavni putevi eliminacije nepromenjenog daratumumaba. Prema tome, ne očekuje se da varijacije enzima za metabolizam leka utiču na eliminaciju daratumumaba. Zbog visokog afiniteta za jedinstveni epitop na CD38, ne očekuje se da daratumumab menja enzime koji metabolišu lek.

Kliničke procene farmakokinetike sa intravenskim ili supkutanim formulacijama daratumumaba i lenalidomidom, pomalidomidom, talidomidom, bortezomibom, melfalanom, prednizonom, karfilzomibom, ciklofosfamidom i deksametazonom ne ukazuju na klinički relevantnu interakciju lekova, između daratumumaba i ovih lekova male molekulske mase.



### Interferencija sa indirektnim antiglobulinskim testom (indirektni Coombs-ov test)

Daratumumab se vezuje za CD38 na eritrocitima i tako utiče na testove kompatibilnosti, uključujući i skrining na antitela i unakrsne reakcije (*crossmatch*) (videti odeljak 4.4). U metode za ublažavanje interferencije daratumumaba spadaju i tretiranje eritrocita reagensima sa ditiotreitolum (DTT) da se prekine vezivanje daratumumaba ili druge metode koje su lokalno potvrđene. Budući da je i Kell-ov sistem krvnih grupa osetljiv na tretman DTT-jem, pošto se isključe ili identifikuju aloantitela korišćenjem eritrocita tretiranih DTT-em, treba obezbediti Kell-negativne jedinice. Alternativno se može razmotriti fenotipizacija ili genotipizacija (videti odeljak 4.4).

### Interferencija sa elektroforezom proteina u serumu i testovima imunofiksacije

Daratumumab može da se otkrije elektroforezom proteina u serumu (SPE) i testovima imunofiksacije (IFE) koji se koriste za praćenje monoklonskih imunoglobulina (M proteina) ove bolesti. Ovo može da dovede do lažno pozitivnih rezultata testova SPE i IFE kod pacijenata koji imaju IgG kapa protein mijeloma koji utiče na inicijalnu procenu kompletnih odgovora po kriterijumima Internacionalne radne grupe za mijelom (IMWG). Kod pacijenata kod kojih se dobija perzistentno veoma dobar parcijalni odgovor, a kada se sumnja na interferenciju daratumumaba, razmotriti upotrebu validiranog IFE testa specifičnog za daratumumab, da bi se daratumumab odvojio od bilo kojeg preostalog endogenog M proteina u serumu pacijenta, u cilju lakšeg određivanja potpunog odgovora.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene u reproduktivnom periodu / kontracepcija

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste efikasnu kontracepciju za vreme i još 3 meseca posle prekida terapije daratumumabom.

### Trudnoća

Podataka o upotrebi daratumumaba kod trudnica nema ili su oni ograničeni. Studije na životinjama su nedovoljne da bi se procenila reproduktivna toksičnost (videti deo 5.3). Lek DARZALEX se ne preporučuje tokom trudnoće i kod žena koje su u reproduktivnom periodu, a ne koriste kontracepciju.

### Dojenje

Nije poznato da li se daratumumab izlučuje u mleko žena.

Rizik za novorođenčad/odojčad se ne može isključiti. Odluka o tome da li da se prekine sa dojenjem ili da se obustavi/zaustavi terapija lekom DARZALEX mora da se donese uzimajući u obzir koristi od dojenja za dete i koristi od terapije za ženu.

### Plodnost

Nema podataka kojima bi se mogla odrediti potencijalna dejstva daratumumaba na plodnost muškaraca ili žena (videti odeljak 5.3).

## **4.7. Uticaj leka na sposobnost prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek DARZALEX nema nikakav ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, pacijenti koji su primali daratumumab žalili su se na zamor, pa to treba uzeti u obzir kada se upravlja vozilima ili rukuje mašinama.

## **4.8. Neželjena dejstva**

### Sažeti prikaz profila bezbednosti

Najčešće neželjene reakcije bilo kog gradusa ( $\geq 20\%$  pacijenata) prilikom primene daratumumaba (bilo intravenski ili supkutano) kao monoterapije ili u kombinovanoj terapiji bile su reakcije povezane sa infuzijom, zamor, mučnina, dijareja, konstipacija, pireksija, kašalj, neutropenija, trombocitopenija, anemija, periferni edem, periferna senzorna neuropatija i infekcije gornjih disajnih puteva. Ozbiljne neželjene reakcije su bile pneumonija, bronhitis, infekcije gornjih disajnih puteva, sepsa, plućni edem, influenza, pireksija, dehidracija, dijareja, atrijska fibrilacija i sinkopa.

Bezbednosni profil supkutane formulacije leka DARZALEX je bio sličan intravenskoj formulaciji sa izuzetkom niže stope IRR. U ispitivanju treće faze MMY3012, neutropenija je bila jedina neželjena reakcija čija je prijavljena učestalost  $\geq 5\%$  veća kod supkutane formulacije leka DARZALEX u poređenju sa intravenskim daratumumabom (gradus 3 ili 4: 13% naspram 8 %, redom).

### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabela 6 daje sažeti prikaz neželjenih reakcija koje su zabeležene kod pacijenata koji su primali supkutanu ili intravensku formulaciju daratumumaba u vidu leka DARZALEX.

Podaci prikazuju izloženost supkutanoj formulaciji leka DARZALEX (1800 mg) kod 639 pacijenata sa multiplim mijelomom (MM). Ovi podaci uključuju i 260 pacijenata iz faze III kliničkog ispitivanja sa aktivnom kontrolom (MMY3012) koji su primali lek DARZALEX, rastvor za injekciju za supkutanu primenu kao monoterapiju i 149 pacijenata iz jednog ispitivanja treće faze sa aktivnom kontrolom (MMY3013) koji su primali supkutanu formulaciju leka DARZALEX u kombinaciji sa pomalidomidom i deksametazonom (D-Pd). Ovi podaci uključuju i tri otvorena klinička ispitivanja sa pacijentima koji su primali lek DARZALEX, rastvor za injekciju za supkutanu primenu kao monoterapiju (N=31, MMY1004 i MMY1008) i MMY2040 sa pacijentima koji su primali lek DARZALEX, rastvor za injekciju za supkutanu primenu u kombinaciji sa bortezomibom, melfalanom i prednizonom (D-VMP, n=67), lenalidomidom i deksametazonom (D-Rd, n=65) ili bortezomibom, lenalidomidom i deksametazonom (D-VRd, n=67). Uz to, ovi podaci uključuju i 193 pacijenta sa novodijagnostikovanom AL amiloidozom iz ispitivanja treće faze sa aktivnom kontrolom (Ispitivanje AMY3001) u kojoj su pacijenti primali supkutanu formulaciju leka DARZALEX u kombinaciji sa bortezomibom, ciklofosfamidom i deksametazonom (D-VCd).

Podaci o bezbednosti takođe oslikavaju izloženost intravenskom daratumumabu (16 mg/kg) kod 2324 pacijenata sa multiplim mijelomom uključujući 1910 pacijenata koji su primali intravenski daratumumab u kombinaciji sa dodatnim režimima i 414 pacijenata koji su primali lek DARZALEX kao monoterapiju. Takođe su uključene postmarketinške neželjene reakcije.

Učestalosti se definišu kao veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ) i veoma retko ( $< 1/10000$ ). U svakoj grupi učestalosti, neželjene reakcije su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Table 6: Neželjene reakcije kod pacijanata sa multiplim mijelomom i AL amiloidozom koji su lečeni daratumumabom primenjenim intravenski ili supkutano**

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija	Učestalost	Incidenca (%)	
			Svi gradusi	Gradus 3-4
Infekcije i infestacije	Infekcija gornjih disajnih puteva <sup>a</sup>	Veoma često	37	2
	Pneumonija <sup>a</sup>		17	10
	Bronhitis <sup>a</sup>		14	1
	Infekcija urinarnog trakta	Često	6	1

	Influenca		4	1 <sup>#</sup>
	Sepsa <sup>a</sup>		4	3
	COVID-19 <sup>s</sup>		7	4
	Infekcija citomegalovirusom <sup>a</sup>	Povremeno	<1	<1 <sup>#</sup>
	Reaktivacija hepatitis B virusa <sup>b</sup>		<1	<1
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	Neutropenija <sup>a</sup>	Veoma često	39	33
	Trombocitopenija <sup>a</sup>		29	17
	Anemija <sup>a</sup>		27	12
	Limfopenija <sup>a</sup>		14	11
	Leukopenija <sup>a</sup>		11	6
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>	Hipogamaglobulinemija <sup>a</sup>	Često	2	<1 <sup>#</sup>
	Anafilaktička reakcija <sup>b</sup>	Retko	-	-
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>	Smanjen apetit	Veoma često	10	1
	Hiperglikemija	Često	6	3
	Hipokalcemija		5	1
	Dehidratacija		2	1 <sup>#</sup>
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	Nesanica	Veoma često	15	1 <sup>#</sup>
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	Periferna senzorna neuropatija	Veoma često	26	3
	Glavobolja		10	<1 <sup>#</sup>
	Vrtoglavica	Često	9	<1 <sup>#</sup>
	Parestezija		9	<1
	Sinkopa		3	2 <sup>#</sup>
<b>Kardiološki poremećaji</b>	Atrijalna fibrilacija	Često	3	1
<b>Vaskularni poremećaji</b>	Hipertenzija <sup>a</sup>	Često	9	4
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	Kašalj <sup>a</sup>	Veoma često	21	<1 <sup>#</sup>
	Dispneja <sup>a</sup>		18	2
	Plućni edem <sup>a</sup>	Često	1	<1
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	Dijareja	Veoma često	29	4
	Konstipacija		28	1
	Mučnina		22	1 <sup>#</sup>
	Povraćanje		14	1 <sup>#</sup>
	Pankreatitis <sup>a</sup>	Često	1	<1
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Osip	Veoma često	10	1 <sup>#</sup>
	Svrab	Često	6	<1 <sup>#</sup>
<b>Poremećaji koštanomišićnog i vezivnog tkiva</b>	Bol u leđima	Veoma često	16	2
	Mišićni spazam		11	<1 <sup>#</sup>
	Artralgija		10	1 <sup>#</sup>
	Bol u grudima mišićnoskeletne prirode	Često	6	<1 <sup>#</sup>
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	Zamor	Veoma često	23	4
	Periferni edem <sup>a</sup>		22	1
	Pireksija		21	1
	Astenija		18	2
	Drhtavica	Često	8	<1 <sup>#</sup>

	Reakcije na mestu primene injekcije <sup>d,e</sup>		8	0
<b>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>	Reakcije povezane s infuzijom <sup>c</sup>			
	Intravenski daratumumab <sup>f</sup>	Veoma često	39	5
	Supkutni daratumumab <sup>e</sup>	Često	9	1 <sup>#</sup>

<sup>#</sup> Nema gradusa 4

<sup>a</sup> Prikazuje grupu termina.

<sup>b</sup> Neželjene reakcije iz postmarketinškog perioda.

<sup>c</sup> Izraz "reakcije povezane s infuzijom" uključuje sve ono što istraživači smatraju povezanim sa infuzijom/injekcijom

<sup>d</sup> Izraz "reakcije povezane s injekcijom" uključuje sve ono što istraživači smatraju povezanim sa injekcijom daratumumaba

<sup>e</sup> Učestalost samo na osnovu ipitivanja supkutane formulacije (N=832).

<sup>f</sup> Učestalost samo na osnovu ipitivanja intravenske formulacije daratumumaba (N=2324).

Napomena: Na osnovu 3156 pacijenata sa multiplim mijelomom i AL amiloidozom lečenih intravenskim daratumumabom ili supkutanim daratumumabom.

<sup>g</sup> Incidenca je zasnovana na podgrupi pacijenata koji su primili najmanje jednu dozu studijskog leka 1. februara 2020. ili nakon toga (početak pandemije COVID-19) iz ispitivanja MMY3003, MMY3006, MMY3008 i MMY3013.

## Opis odabranih neželjenih reakcija

### *Reakcije povezane sa infuzijom (IRR)*

U kliničkim ispitivanjima sa supkutanom formulacijom leka DARZALEX (monoterapija i kombinovana terapija; N=832) učestalost reakcija povezanih sa infuzijom bilo kog gradusa bila je 8,2% kod primene prve (1800mg, u prvoj nedelji) injekcije leka DARZALEX, 0,4% sa injekcijom u drugoj nedelji i 1,1% sa narednim injekcijama. Manje od 0,8% pacijenata je imalo gradus 3 reakcije povezane sa infuzijom. Nijedan pacijent nije imao reakciju gradusa 4.

Znaci i simptomi IRR mogu uključivati respiratorne simptome, kao što je nazalna kongestija, kašalj, iritacija grla, alergijski rinitis, zviždanje (u plućima) kao i pireksiju, bol u grudima, svrab, drhtavicu, povraćanje, mučninu i hipotenziju. Zabeležene su ozbiljne reakcije uključujući bronhospazam, hipoksiju, dispneju, hipertenziju, tahikardiju i neželjene reakcije na očima (uključujući efuziju horoidee, akutnu miopiju i akutni glaukom zatvorenog ugla) (videti odeljak 4.4).

### *Reakcije povezane sa injekcijom (engl. Injection site reactions – ISRs)*

U kliničkim ispitivanjima sa supkutanom formulacijom leka DARZALEX (N=832) učestalost reakcija povezanih sa injekcijom bilo kog gradusa bila je 7,7%. Nije bilo ISR Gradusa 3 ili 4. Najčešća ISR (>1%) na mestu ubrizgavanja bio je eritem.

### *Infekcije*

Kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji primaju daratumumab kao monoterapiju sveukupna incidenca infekcije u grupi koja je primala supkutanu formulaciju leka DARZALEX (52,9%) bila je slična sa grupom koja je primala intravenski daratumumab (50,0%). Infekcije gradusa 3 ili 4 su se takođe javile sa sličnom učestalošću kod supkutane formulacije leka DARZALEX (11,7%) i intravenskog daratumumaba (14,3%). Većinu infekcija je bilo moguće zbrinuti i retko su vodile prekidu terapije. Pneumonija je bila najčešće prijavljivana infekcija, gradus 3 ili 4, u svim ispitivanjima. U ispitivanjima sa aktivnom kontrolom, obustava terapije zbog infekcija zabeležena je kod 1-4% pacijenata. Fatalne infekcije bile su prvenstveno uzrokovane pneumonijom i sepsom.

Kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su primali kombinovanu terapiju, prijavljeno je sledeće:  
Infekcije gradusa 3 ili 4:

Ispitivanja sa relapsnim/refraktornim pacijentima: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd: 28%

Ispitivanja kod pacijenata sa novodijagnostikovanim oboljenjem: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.

Infekcije gradusa 5 (sa smrtnim ishodom):

Ispitivanja sa relapsnim/refraktornim pacijentima: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%

Ispitivanja kod pacijenata sa novodijagnostikovanim oboljenjem: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%.

Kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su primali kombinovanu terapiju sa supkutanom formulacijom leka DARZALEX zabeleženo je sledeće:

Infekcije gradusa 3 ili 4: DPd: 28%, Pd: 23%

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

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

Kod pacijenata sa AL amiloidozom koji su primali kombinovanu terapiju sa supkutanom formulacijom leka DARZALEX zabeleženo je sledeće:

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

Infekcije gradusa 5 (sa smrtnim ishodom): D-VCd: 1%, VCd: 1%

Legenda: D=daratumumab; VCd=bortezomib-ciklofosamid-deksametazon

### *Hemoliza*

Postoji teorijski rizik od hemolize. Kontinuirani monitoring radi uočavanja ovog bezbednosnog signala sprovodiće se u kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškim podacima o bezbednosti.

### *Kardiološki poremećaji i kardiomiopatije povezane sa AL amiloidozom*

Većina pacijenata u ispitivanju AMY3001 imala je kardiomiopatiju povezanu sa AL amiloidozom na početku ispitivanja (D-VCd 72% vs. VCd 71%). Kardiološki poremećaji gradusa 3 ili 4 javili su se kod 11% pacijenata koji su primali D-VCd u poređenju sa 10% onih koji su primali VCd, dok su ozbiljni kardiološki poremećaji zabeleženi kod 16% pacijenata koji su primali D-VCd u poređenju sa 13% onih koji su primali VCd. Ozbiljni kardiološki poremećaji koji su zabeleženi kod  $\geq 2\%$  pacijenata uključivali su srčanu insuficijenciju (D-VCd 6,2% naspram VCd 4,3%), srčani zastoj (D-VCd 3,6% naspram VCd 1,6%) i atrijalnu fibrilaciju (D-VCd 2,1% naspram VCd 1,1%). Svi pacijenti koji su primali D-VCd i kod kojih su se javili ozbiljni ili fatalni kardiološki poremećaji imali su kardiomiopatiju povezanu sa AL amiloidozom na početku ispitivanja. Duže srednje trajanje terapije u grupi koja je primala D-VCd u poređenju sa grupom koja je primala VCd (9,6 meseci naspram 5,3 meseca) treba uzeti u obzir kada se poredi učestalost kardioloških poremećaja između ove dve terapijske grupe. Stope incidence podešene za izloženost (broj pacijenata sa događajem na 100 pacijent meseci u riziku) kardioloških poremećaja gradusa 3 ili 4, ukupno (1,2 naspram 2,3), srčane insuficijencije (0,5 naspram 0,6), srčanog zastoja (0,1 naspram 0,0) i atrijske fibrilacije (0,2 naspram 0,1) bile su slične u grupi koja je primala D-VCd u poređenju sa grupom koja je primala VCd.

Uz srednje trajanje naknadnog praćenja od 11,4 meseci, sveukupni smrtni ishodi (D-VCd 14% naspram VCd 15%) u ispitivanju AMY3001 bili su prvenstveno posledica kardiomiopatije povezane sa AL amiloidozom u obe terapijske grupe.

### Druge posebne populacije

U ispitivanju Faze III MMY3007, kojom se upoređivano lečenje D-VMP režimom u odnosu na VMP režim, kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom koji nisu podobni za presađivanje autolognih matičnih ćelija, analiza bezbednosti kod podgrupe pacijenata sa ECOG performans statusom 2 (D-VMP: n=89, VMP:n=84) bila je u skladu sa ukupnom populacijom (videti odeljak 5.1).

### *Starije osobe*

Od 3549 pacijenata koji su primali lek daratumumab (n=832 supkutano; n=2717 intravenski) u preporučenoj dozi, 38% je bilo starosti od 65 do nenavršenih 75 godina, a 16% je bilo starosti 75 godina ili starije. Nisu uočene uopštene razlike u efektivnosti zasnovane na starosti. Učestalost ozbiljnih neželjenih reakcija je bila veća kod starijih nego kod mlađih pacijenata. Među pacijentima sa relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom (n=1976), najčešće ozbiljne neželjene reakcije koje su se javile češće kod starijih osoba ( $\geq 65$  godina starosti) su bile pneumonija i sepsa. Među pacijentima sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom koji nisu bili podobni za presađivanje autolognih matičnih ćelija (n=777), najčešća ozbiljna neželjena reakcija koja se češće javila kod starijih osoba ( $\geq 75$  godina starosti) je bila pneumonija. Među pacijentima sa novodijagnostikovanom AL amiloidozom (n=193), najčešća ozbiljna neželjena reakcija koja se javljala češće kod pacijenata starijeg životnog doba ( $\geq 65$  godina starosti) bila je pneumonija.

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

### Simptomi i znaci

U kliničkim ispitivanjima nije bilo nikakvog iskustva sa predoziranjima.

### Postupanje

Nema poznatog specifičnog antidota za predoziranje daratumumabom. U slučaju predoziranja, pacijenta treba pratiti zbog moguće pojave znakova ili simptoma neželjenih reakcija i odmah uvesti odgovarajuću simptomatsku terapiju.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Antineoplastici; monoklonska antitela i konjugati antitela, inhibitori CD38 (Clusters of Differentiation 38), **ATC kod:** L01FC01.

Lek DARZALEX, rastvor za injekciju za supkutanu primenu sadrži rekombinantnu humanu hijaluronidazu (rHuPH20). rHuPH20 deluje lokalno i ima prolazno dejstvo razgradnje hijaluro (HA), glukoaminoglukana koji se prirodno nalazi u celom organizmu) u ekstracelularnom matriksu supkutanog prostora putem cepanja veze između dva šećera (N-acetilglukozamina i glukuronske kiseline) od kojih se sastoji HA. Poluvreme eliminacije rHuPH20 u koži je kraći od 30 minuta. Nivoi hijalurona u supkutanom tkivu se vaćaju na normalne vrednosti u roku od 24 do 48 sati usled brze biosinteze hijalurona.

### Mehanizam dejstva

Daratumumab je IgG1 $\kappa$  humano monoklonsko antitelo (mAt) koje se vezuje za CD38 protein eksprimiran na površini ćelija u spektru hematoloških maligniteta, uključujući klonalne ćelije plazme kod multiplog mijeloma i AL amiloidoze, kao i drugim vrstama ćelija i tkiva. CD38 protein ima brojne funkcije kao što su receptorski posredovana adhezija, signalizacija i enzimska aktivnost.

Pokazano je da daratumumab snažno inhibira *in vivo* rast tumorskih ćelija koje eksprimiraju CD38. Na osnovu ispitivanja *in vitro*, daratumumab može da koristi multiple funkcije efektor, što ima za rezultat imunski posredovanu smrt tumorskih ćelija. Ova ispitivanja govore da daratumumab može da indukuje liziranje tumorskih ćelija preko komplement-zavisne citotoksičnosti, zatim antitelo-zavisne citotoksičnosti posredovane ćelijama i antitelo-zavisne fagocitoze ćelija kod maligniteta koji eksprimiraju CD38. Podgrupe supresorskih ćelija mijeloidnog porekla (CD38+MDSCs), regulatorne T ćelije (CD38+T<sub>regs</sub>) i B ćelije (CD38+B<sub>regs</sub>) se smanjuju usled ćelijske razgradnje posredovane daratumumabom. Takodje je poznato da T ćelije (CD3+, CD4+, i CD8+) eksprimiraju CD38 zavisno od stadijuma razvoja i nivoa aktivacije. tokom terapije daratumumabom je zabeleženo značajno povećanje apsolutnog broja CD4+ i CD8+ T ćelija, i procenta limfocita u perifernoj punoj krvi i koštanoj srži. Uz to, sekvenciranjem DNK receptora T-ćelija je potvrđeno da se tokom terapije daratumumabom povećava klonalnost T-ćelija, što ukazuje na imuno-modulatorno dejstvo koje može da doprinese kliničkom odgovoru.

Daratumumab je indukovao apoptozu *in vitro* posle unakrsnog povezivanja posredstvom Fc fragmenta. Uz to, daratumumab je modulirao CD38 enzimsku aktivnost, inhibirao aktivnost enzima ciklaze i stimulisao aktivnost hidrolaze. Značaj ovih dejstava *in vitro* u kliničkom okruženju i njihove implikacije na rast tumora još uvek nisu dovoljno objašnjene.

#### Farmakodinamska dejstva

##### *Broj ćelija ubica (NK) i broj T ćelija*

Poznato je da NK ćelije eksprimiraju visoke nivoe CD38 i podložne su ćelijskoj razgradnji posredstvom daratumumaba. Sa daratumumabom je zabeležen pad apsolutnog broja i procenta ukupnih NK ćelija (CD16+CD56+) i aktiviranih (CD16+CD56<sup>dim</sup>) NK ćelija u perifernoj punoj krvi i koštanoj srži. Međutim, početni nivoi NK ćelija nisu pokazali povezanost sa kliničkim odgovorom.

#### Imunogenost

Kod manje od 1% pacijenata sa multiplim mijelomom i AL amiloidozom kod kojih je daratumumab primenjivan supkutano u kliničkim ispitivanjima, bilo kao monoterapija ili u kombinaciji, došlo je do razvoja anti-daratumumab antitela koja su se javila usled terapije.

Kod pacijenata sa multiplim mijelomom i AL amiloidozom, anti-rHuPH20 antitela izazvana terapijom su se javila kod 7,3% pacijenata (55/750) kod pacijenata koji su primali ili supkutanu formulaciju leka DARZALEX kao monoterapiju, ili supkutanu formulaciju leka DARZALEX u kombinovanoj terapiji. Anti-rHuPH20 nisu pokazala uticaj na izloženost daratumumabu. Klinički značaj pojave anti-daratumumab ili anti-rHuPH20 antitela nakon terapije supkutanom formulacijom leka DARZALEX nije poznat.

#### Kliničko iskustvo sa lekom DARZALEX, rastvor za injekciju za supkutanu primenu (supkutana formulacija)

##### *Monoterapija – relapsni/refraktorni multipli mijelom*

Ispitivanje neinferenosti MMY3012 je bilo otvoreno, ranomizovano kliničko ispitivanje faze III u kome je poređena efikasnost i bezbednost lečenja lekom DARZALEX, rastvor za injekciju za supkutanu primenu (1800 mg) naspram intravenskog daratumumaba (16 mg /kg) kod pacijenata sa relapsnim ili refraktornim multiplim mijelomom koji su prethodno primili najmanje 3 linije terapije uključujući inhibitor proteazoma (PI) i imunomodulatorni agens (IMiD) ili su bili dvostruko refraktorni na PI i IMiD. Terapija je nastavljena do neprihvatljive toksičnosti ili progresije bolesti.



Randomizovano je ukupno 522 pacijenata: 263 u grupu koja je primala supkutanu formulaciju leka DARZALEX i 259 u grupu koja je primala intravenski daratumumab. Početne demografske karakteristike i karakteristike bolesti su bile slične u obe terapijske grupe. Medijana starosti pacijenata je iznosila 67 godina (opseg: 33-92 godine), 55% je bilo muškog pola i 78% je bilo bele rase. Medijana telesne mase pacijenata je iznosila 73 kg (opseg: 29 – 138 kg). Medijana prethodno primenjenih linija terapija je iznosila 4. Ukupno 51% pacijenata je prethodno imalo autologu transplantaciju matičnih ćelija (ASCT), 100% pacijenata je prethodno lečeno i PI i IMiD i većina pacijenata je bila refraktorna na prethodnu sistemsku terapiju, uključujući i PI i IMiD (49%).

U ispitivanju su dostignuti koprimaryni parametri praćenja ukupnog stepena odgovora (ORR) prema IMWG kriterijumima odgovora (Tabela 7) i maksimalne predozne  $C_{min}$  u prvom danu trećeg ciklusa, (vidite odeljak 5.2).

**Tabela 7: Ključni rezultati iz kliničkog ispitivanja MMY3012**

	<b>Supkutani daratumumab (N=263)</b>	<b>Intravenski daratumumab (N=259)</b>
<b>Primarni parametar praćenja</b>		
Ukupni odogovor (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) <sup>a</sup>	108 (41,1%)	96 (37,1%)
95% CI (%)	(35,1%; 47,3%)	(31,2%; 43,3%)
Odnos stopa odgovora (95% CI) <sup>b</sup>		1,11 (0,89; 1,37)
CR ili bolje, n (%)	5 (1,9%)	7 (2,7%)
Veoma dobar parcijalni odgovor (VGPR)	45 (17,1%)	37 (14,3%)
Parcijalni odgovor (PR)	58 (22,1%)	52 (20,1%)
<b>Sekundarni parametar praćenja</b>		
Stepen reakcija povezanih sa infuzijom, n (%) <sup>c</sup>	33 (12,7%)	89 (34,5%)
Preživljavanje bez progresije, meseci		
Medijana (95% CI)	5,59 (4,67; 7,56)	6,08 (4,67; 8,31)
Odnos rizika (95% CI)		0,99 (0,78; 1,26)

a zasnovano na populaciji namenjenoj za lečenje.

b p-vrednost <0,0001 iz Farrington-Manning testa za hipotezu neinferiornosti.

c zasnovano na bezbednosnoj populaciji. P-vrednost<0,0001 iz Cochran-Mantel-Haenszel Hi kvadratnog testa.

Nakon medijane praćenja od 29,3 meseca, medijana ukupnog preživljavanja (OS) je bila 28.2 meseca (95% CI: 22.8, NE) u grupi koja je primala DARZALEX subkutanu formulaciju i 25,6 meseci (95% CI: 22.1, NE) u grupi koja je primala daratumumab intravenski.

Rezultati u pogledu bezbednosti i tolerabilnosti, uključujući i pacijente manje telesne mase, su bili u skladu sa poznatim profilom bezbednosti za supkutanu formulaciju leka DARZALEX i intravenski daratumumab.

Rezultati iz modifikovanog CTSQ, upitnika za pacijente o ishodima koji procenjuje zadovoljstvo pacijenata u pogledu njihove terapije su pokazali da su pacijenti koji su primali supkutanu formulaciju leka DARZALEX bili zadovoljniji svojom terapijom u odnosu na pacijente koji su primali intravenski daratumumab. Međutim, otvorena ispitivanja su podložna pristrasnoj proceni.

#### *Kombinovana terapija multiplog mijeloma*

U otvorenom ispitivanju MMY2040 je procenjivana efikasnost i bezbednost supkutane formulacije leka DARZALEX u dozi od 1800 mg:

- u kombinaciji sa borteomibom, melfalanom i prednisonom (D-VMP) kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom (MM) koji nisu podobni za transplantaciju. Borteomib je primenjivan u obliku supkutane injekcije u dozi od 1,3 mg/m<sup>2</sup> površine tela dva puta nedeljno u 1, 2, 4. i 5. nedelji u toku prvog 6-nedeljnog ciklusa (ciklus 1; 8 doza), a nakon toga je primenjivan jednom nedeljno u Nedeljama 1, 2, 4 i 5 u narednih osam 6-nedeljnih ciklusa (ciklusi 2-9; 4 doze po ciklusu). Melfalan u dozi od 9 mg/m<sup>2</sup> i prednison u dozi od 60 mg/m<sup>2</sup> su primenjivani oralno u danima 1-4 tokom devet 6-nedeljnih ciklusa (ciklusi 1-9). Primena supkutane formulacije leka DARZALEX je nastavljena do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.
- u kombinaciji sa lenalidomidom i deksametazonom (D-Rd) kod pacijenata sa relapsnim ili refraktornim MM. Lenalidomid (25 mg jednom dnevno oralno u danima 1-21 ponovljenih 28-dnevnih [4 nedeljnih] ciklusa) je primenjivan sa niskom dozom deksametazona od 40 mg/nedeljno (ili sa smanjenom dozom od 20 mg/nedeljno kod pacijenata > 75 godina ili BMI <18,5). Primena supkutane formulacije leka DARZALEX je nastavljena do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.
- u kombinaciji sa borteomibom, lenalidomidom, i deksametazonom (D-VRd) kod pacijenata sa novodijagnostikovanim MM koji su podobni za transplantaciju. Borteomib je primenjivan putem injekcije za supkutanu primenu u dozi od 1,3 mg/m<sup>2</sup> površine tela dva puta nedeljno u 1. i 2. nedelji. Lenalidomid je primenjivan oralno u dozi od 25 mg jednom dnevno u danima 1-14; niska doza od 40 mg/nedeljno deksametazona je primenjivana u 3-nedeljnim ciklusima. Terapija je ukupno trajala 4 ciklusa.

Ukupno je bilo uključeno 199 pacijenata (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67). Rezultati efikasnosti su utvrđeni pomoću kompjuterskog algoritma korišćenjem IMWG kriterijuma. Ispitivanje je dostiglo primarni parametar praćenja ORR za D-VMP i D-Rd i primarni parametar praćenja VGPR ili bolje za D-VRd (videti tabelu 8).

**Tabela 8: Rezultati efikasnosti iz kliničkog ispitivanja MMY2040**

	<b>D-VMP (n=67)</b>	<b>D-Rd (n=65)</b>	<b>D-VRd (n=67)</b>
Ukupni odgovor (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) <sup>a</sup>	60 (89,6%)	61 (93,8%)	65 (97,0%)
90% CI(%)	(81,3%; 95,0%)	(86,5%; 97,9%)	(90,9%; 99,5%)
Strog kompletni odgovor (sCR)	13 (19,4%)	12 (18,5%)	6 (9,0%)
Kompletni odgovor (CR)	19 (28,4%)	13 (20,0%)	5 (7,5%)
Veoma dobar parcijalni odgovor (VGPR)	20 (29,9%)	26 (40,0%)	37 (55,2%)
Parcijalni odgovor (PR)	8 (11,9%)	10 (15,4%)	17 (25,4%)
VGPR ili bolji (sCR + CR + VGPR)	52 (77,6%)	51 (78,5%)	48 (71,6%)
90% CI(%)	(67,6%; 85,7%)	(68,4%; 86,5%)	(61,2%; 80,6%)

D-VMP = Daratumumab-borteomib-melfalan-prednison; D-Rd = Daratumumab-lenalidomide-dexametazon; D-VRd = Daratumumab-borteomib-lenalidomid-deksametazon; Daratumumab = DARAZALEX supkutana formulacija; CI=interval pouzdanosti.

<sup>a</sup> Zasnovano na lečenim ispitanicima

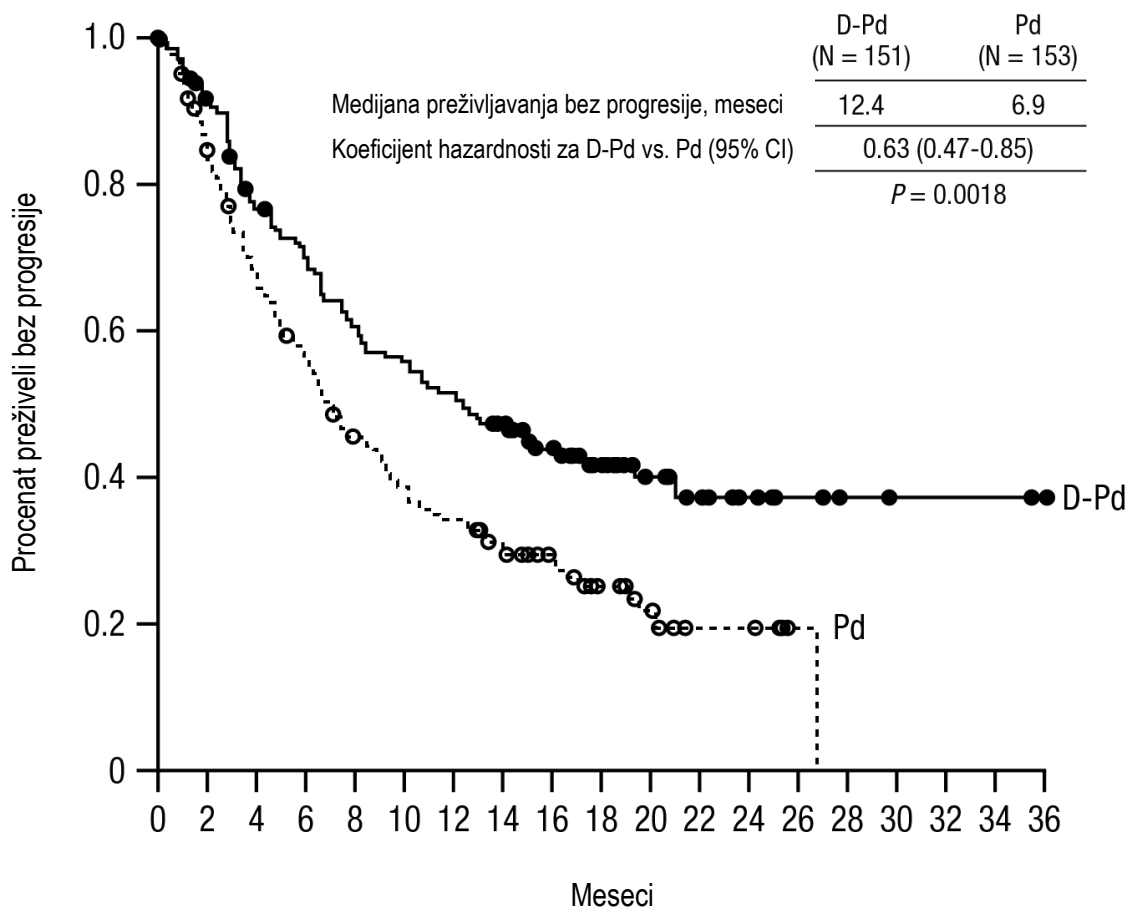
*Kombinovana terapija pomalidomidom i deksametazonom (Pd):*

Ispitivanje MMY3013 je bilo otvoreno, randomizovano, aktivno kontrolisano ispitivanje treće faze u kome su poređene terapije supkutanim formulacijom leka DARZALEX (1 800 mg) u kombinaciji sa pomalidomidom i niskom dozom deksametazona (D-Pd) sa terapijom pomalidomidom i niskom dozom deksametazona (Pd) kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su prethodno primili najmanje jednu liniju terapije lenalidomidom i jednim inhibitorom proteasoma (PI). Pomalidomid (4 mg jednom dnevno oralno od 1. do 21. dana po ponavljanoj ciklusu od 28 dana [4 nedelje]) davan je uz niske doze oralnog ili intravenskog deksametazona 40 mg/nedeljno (ili smanjena doza od 20 mg/nedeljno za pacijente starosti >75 godina). Onih dana kada je davana supkutana formulacija leka DARZALEX, doza deksametazona od 20 mg davana je kao premedikacija, a preostali deo je davan sutradan po primeni leka. Za pacijente koji su primali smanjenu dozu deksametazona, celokupna doza od 20 mg primenjena je kao premedikacija za supkutani formulaciju leka DARZALEX. Korekcije doza lekova pomalidomid i deksametazon vršene su u skladu sa uputstvima proizvođača za prepisivanje. Terapija je u obe grupe nastavljena do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Randomizovano je ukupno 304 pacijenata: 151 u grupu koja prima D-Pd, a 153 u grupu koja prima Pd. U ovo ispitivanje uključeni su pacijenti sa dokumentovanim dokazima o progresiji bolesti za vreme ili posle poslednjeg terapijskog režima. Pacijenti koji su imali kožni osip gradusa 3 tokom prethodne terapije bili su isključeni u skladu sa Sažetkom karakteristika leka za pomalidomid. Početne demografske karakteristike i karakteristike bolesti bile su slične u obe terapijske grupe. Srednja starost pacijenata bila je 67 godina (raspon 35 do 90), 18% su imali  $\geq 75$  godina, 53% su bili muškarci, a 89% su bili bele rase. Pacijenti su prethodno u proseku primili po 2 linije terapije. Svi pacijenti su prethodno primili terapiju nekim inhibitorom proteazoma (PI) i lenalidomidom, a 56% pacijenata je prethodno primilo transplantirane matične ćelije (ASCT). Devedeset šest procenata (96%) pacijenata prethodno je primilo terapiju bortezomibom. Većina pacijenata bili su refraktorni na lenalidomid (80%), neki PI (48%), ili i neki imunomodulator i neki PI (42%). Jedanaest procenata pacijenata prethodno je primilo jednu liniju terapije; svi su bili refraktorni na lenalidomid, a 32,4% su bili refraktorni i na lenalidomid i na neki PI. Efikasnost je procenjena na osnovu preživljavanja bez progresije (PFS) primenom kriterijuma Međunarodne radne grupe za mijelom (IMWG).

Sa srednjim trajanjem naknadnog praćenja od 16,9 meseci, primarna analiza PFS u ispitivanju MMY3013 pokazala je statistički značajno poboljšanje u grupi koja je primala D-Pd u poređenju sa grupom koja je primala Pd; medijana PFS iznosila je 12,4 meseci u grupi koja je primala D-Pd, a 6,9 meseci u grupi koja je primala Pd (HR [95% CI]: 0,63 [0,47; 0,85]; p vrednost = 0,0018), što predstavlja 37% smanjenja rizika od progresije bolesti ili smrti za pacijente koji su primali D-Pd u poređenju sa Pd. Medijana OS nije dostignuta ni u jednoj terapijskoj grupi.

### **Slika 1: Kaplan-Majerova kriva PFS u ispitivanju MMY3013**



Broj u riziku

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

Dodatni rezultati efikasnosti u ispitivanju MMY3013 prikazani su na tabeli 9, dole.

**Tabela 9: Rezultati efikasnosti iz ispitivanja MMY3013<sup>a</sup>**

	D-Pd (n=151)	Pd (n=153)
<b>Sveukupni odgovor (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)<sup>a</sup></b>	104 (68,9%)	71 (46,4%)
Vrednost p <sup>b</sup>	<0,0001	
Strog kompletni odgovor (sCR)*	14 (9,3%)	2 (1,3%)
Kompletni odgovor (CR)	23 (15,2%)	4 (2,6%)
Veoma dobar parcijalni odgovor (VGPR)	40 (26,5%)	24 (15,7%)
Parcijalni odgovor (PR)	27 (17,9%)	41 (26,8%)
<b>Stopa MRD negativnosti<sup>c</sup> n(%)</b>	13 (8,7%)	3 (2,0%)
95% CI (%)	(4,7%; 14,3%)	(0,4%; 5,6%)
Vrednost p <sup>d</sup>	0,0102	

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

<sup>a</sup> Na osnovu populacije sa namerom da se leči

<sup>b</sup> vrednost p na osnovu Kohran Mantel-Henzelovog testa hi kvadrata podešenog za faktore stratifikacije

<sup>c</sup> Stopa negativnosti na MRD zasnovana je na populaciji sa namerom da se leči i pragu od 10<sup>-5</sup>

<sup>d</sup> vrednost p na osnovu Fišerovog egzaktnog testa.

Kod pacijenata koji su odgovorili, medijana vremena do odgovora bila je mesec dana (raspon: 0,9 do 9,1 meseci) u grupi koja je primala D-Pd, a 1,9 meseci (raspon: 0,9 do 17,3 meseci) u grupi koja je primala Pd. Medijana trajanja odgovora nije dostignuta u grupi koja je primala D-Pd (raspon: 1 do 34,9+ meseci), a 15,9 meseci (raspon: 1+ do 24,8 meseca) u grupi koja je primala Pd.

*Kombinovana terapija bortezomibom, ciklofosfamidom i deksametazonom kod pacijenata sa AL amiloidozom*

Ispitivanje AMY3001, otvoreno, randomizovano ispitivanje treće faze sa aktivnom kontrolom, poredila je terapiju supkutanim formulacijom leka DARZALEX (1 800 mg) u kombinaciji sa bortezomibom, ciklofosfamidom i deksametazonom (D-VCd) sa terapijom samo bortezomibom, ciklofosfamidom i deksametazonom (VCd) kod pacijenata sa sistemskom AL amiloidozom. Randomizacija je bila stratifikovana po sistemu utvrđivanja kardiološkog stadijuma za AL amiloidozu, koji se koristi u zemljama koje po pravilu nude autolognu transplantaciju matičnih ćelija (ASCT) za pacijente sa AL amiloidozom, i po funkciji bubrega.

Svi pacijenti uključeni u AMY3001 imali su novodijagnostikovanu AL amiloidozu sa najmanje jednim zahvaćenim organom, merljivu hematološku bolest, kardiološki stadijum I-IIIa (na osnovu evropske modifikacije stadijuma koje je definisala klinika Mejo 2004), i klasu I-IIIa po klasifikaciji NYHA. Pacijenti u NYHA klasama IIIB i IV bili su isključeni.

Bortezomib (SC; 1,3 mg/m<sup>2</sup> površine tela), ciklofosfamid (oralno ili IV; 300 mg/m<sup>2</sup> površine tela; maksimalna doza 500 mg), i deksametazon (oralno ili IV; 40 mg ili smanjena doza od 20 mg za pacijente >70 godina ili indeks telesne mase [ITM] <18,5 ili oni sa hipervolemijom, loše kontrolisanim, dijabetes melitusom ili sa već postojećim nepodnošenjem steroidne terapije) primenjivani su jednom nedeljno 1., 8., 15., i 22. dana ponavljanih ciklusa od 28 dana [4 nedelje]. Onih dana kada je davan DARZALEX 20 mg doza deksametazona od 20 mg davana je kao premedikacija, a preostali deo je davan sutradan po primeni leka. Bortezomib, ciklofosfamid i deksametazon su primenjivani tokom 6 ovih ciklusa od 28 dana [4 nedelje] u obe terapijske grupe, dok je terapija lekom DARZALEX nastavljena do progresije bolesti, započinjanja naredne terapije ili do maksimalno 24 ciklusa (~2 godine) od prve doze ispitivane terapije. Korekcije doza bortezomida, ciklofosfamida i deksametazona vršene su u skladu sa Sažecima karakteristika lekova za navedene lekove.

Ukupno je randomizovano 388 pacijenata: 195 u grupu koja prima D-VCd, a 193 u grupi koja prima VCd. Početne demografske karakteristike i karakteristike bolesti bile su slične u obe terapijske grupe. Većina (79%) pacijenata je imala bolest slobodnih lakih lanaca lambda. Srednja starost pacijenata bila je 64 godina (raspon: 34 do 87); 47% su imali ≥ 65 godina; 58% su bili muškarci; 76% bele rase, 17% azijske 3% afro-američke; 23% su imali AL amiloidozu kliničkog kardiološkog stadijuma I, 40% su imali stadijum II, 35% su imali stadijume IIIa, a 2% stadijum IIIB. Svi pacijenti su imali najmanje jedan zahvaćen organ, a medijana zahvaćenih organa je bila 2 (raspon: 1-6), 66% pacijenata su imali 2 ili više zahvaćenih organa. Zahvaćenost vitalnih organa bila je sledeća: 71% srce, 59% bubrezi i 8% jetra. Isključeni su pacijenti sa senzornom neuropatijom gradusa 2 i bolnom perifernom neuropatijom gradusa 1. Primarna krajnja tačka efikasnosti bila je stopa kompletnog hematološkog odgovora (HemCR) određeno po proceni nezavisnog nadzornog odbora na osnovu kriterijuma definisanih međunarodnim konsenzusom. Ispitivanje AMY3001 pokazalo je poboljšanje u HemCR u grupi koja je primala D-VCd u poređenju sa grupom koja je primala VCd. Rezultati efikasnosti su prikazani u tabeli 10.

**Tabela 10: Rezultati efikasnosti iz ispitivanja AMY3001<sup>a</sup>**

	<b>D-VCd (n=195)</b>	<b>VCd (n=193)</b>	<b>Vrednost P</b>
Hematološki kompletan odgovor (HemCR), n (%)	104 (53,3%)	35 (18,1%)	<0.0001 <sup>b</sup>
Veoma dobar parcijalni odgovor (VGPR), n (%)	49 (25,1%)	60 (31,1%)	
Parcijalni odgovor (PR), n (%)	26 (13,3%)	53 (27,5%)	

Hematološki VGPR ili bolji (HemCR + VGPR), n (%)	153 (78,5%)	95 (49,2%)	<0.0001 <sup>b</sup>
Preživljavanje bez progresije pogoršanja glavnih organa (MOD-PFS), Koeficijent hazardnosti sa 95% CI <sup>c</sup>	0,58 (0,36; 0,93)		0,0211 <sup>d</sup>

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

<sup>a</sup> Na osnovu populacije namenjene za lečenje

<sup>b</sup> vrednost p po Kohran Mentel-Henzelovom testu hi kvadrata.

<sup>c</sup> MOD-PFS se definiše kao hematološka progresija, propadanje glavnih organa (srca ili bubregai) ili smrt

<sup>d</sup> Nominalna vrednost p iz inverzne verovatnoće koja odbacuje ponderisani log-rank test

Kod pacijenata koji su odgovorili, medijana vremena do HemCR bila je 60 dana (raspon: 8 do 299 dana) u grupi koja je primala D-VCd, a 85 dana (raspon: 14 do 340 dana) u grupi koja je primala VCd. Medijana vremena do VGPR ili boljeg iznosila je 17 dana (raspon: 5 do 336 dana) u grupi koja je primala in D-VCd, a 25 dana (raspon: 8 do 171 dana) u grupi koja je primala VCd. Medijana trajanja HemCR nije dostignuta ni u jednoj grupi.

Medijana naknadnog praćenja u ovom ispitivanju iznosila je 11,4 meseci. Medijana preživljavanja bez progresije pogoršanja glavnih (MOD-PFS) nije dostignuta za pacijente ni u jednoj grupi.

Podaci o sveukupnom preživljavanju (OS) nisu sazreli. Ukupno je zabeleženo 56 smrtnih ishoda [n=27 (13,8%) D-VCd naspram n=29 (15%) VCd].

#### Kliničko iskustvo sa daratumumabom – koncentratom za rastvor za infuziju (intravenska formulacija)

##### Novodijagnostikovan multipli mijelom

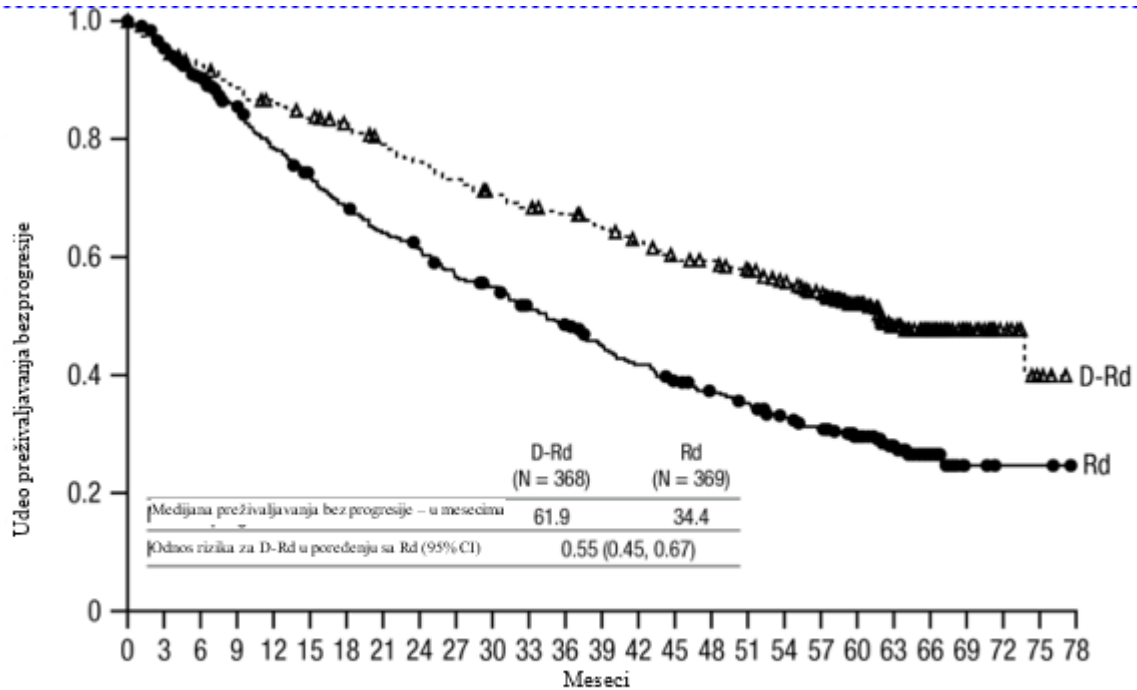
*Kombinovana terapija sa lenalidomidom i deksametazonom kod pacijenata koji nisu podobni za presađivanje autogenih matičnih ćelija:*

U kliničkom ispitivanju MMY3008, otvorenom, randomizovanom, aktivno-kontrolisanom ispitivanju Faze III, je poređena terapija intravenskim daratumumabom 16 mg/kg u kombinaciji sa lenalidomidom i niskom dozom deksametazona (DRd) u odnosu na terapiju lenalidomidom i niskom dozom deksametazona (Rd) kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom. Lenalidomid (25 mg jednom dnevno oralnim putem u danima 1-21 u okviru 28-dnevnih (4-oro nedeljnih) ciklusa) je primenjivan sa niskom dozom oralnog ili intravenskog deksametazona 40 mg/nedeljno (ili sa smanjenom dozom od 20 mg/nedeljno kod pacijenata >75 godina ili sa indeksom telesne mase [engl. body mass index - BMI] < 18,5). U danima u kojima se primenjuje infuzija intravenskog daratumumaba, doza deksametazona je bila primenjena u sklopu davanja lekova pre infuzije. Doze lenalidomida i deksametazona su prilagođene u skladu sa informacijama koje su propisali proizvođači. Terapija je nastavljena u obe grupe do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Ukupno 737 pacijenata je bilo randomizovano: 368 u DRd grupu i 369 u Rd grupi. Početne demografske karakteristike i karakteristike bolesti su bile slične u obe grupe. Medijana starosti je iznosila 73 (opseg: 45-90) godina, sa 44% pacijenata starosti ≥ 75 godina. Većina je bila bele rase (92%), muškog pola (52%), 34% je imalo ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) performans status 0, 49. Pet procenata (5%) je imalo ECOG performans status 1 i 17% je imalo ECOG performans status ≥ 2. Dvadeset i sedam procenata je imalo ISS (engl. *International Staging System*) stepen I, 43% je imalo ISS stepen II i 29% je imalo ISS stepen III bolesti. Efikasnost se procenjivala po preživljavanju bez progresije (engl. Progression Free Survival -PFS) na osnovu kriterijuma Internacionalne radne grupe za mijelom (International Myeloma Working Group - IMWG) i ukupnom preživljavanju (OS).

Sa medijanom praćenja od 28 meseci, primarna analiza PFS u ispitivanju MMY3008 je pokazala poboljšanje u DRd grupi u poređenju sa Rd grupom; medijana PFS nije dostignuta u DRd grupi i iznosila je 31,9 meseci u Rd grupi (odnos rizika [HR]=0.56; 95% CI: 0,43, 0,73; p<0,0001), što predstavlja 44% smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti kod pacijenata lečenih sa DRd. Rezultati ažurirane analize PFS nakon medijane praćenja od 64 meseca, nastavili su da pokazuju poboljšanje u PFS kod pacijenata u DRd grupi u odnosu na Rd grupu. Medijana PFS je bila 61,9 meseci u DRd grupi i 34,4 meseca u Rd grupi ( HR=0.55; 95% CI: 0.45, 0.67).

**Slika 2: Kaplan-Majer-ova kriva PFS u kliničkom ispitivanju MMY3008**

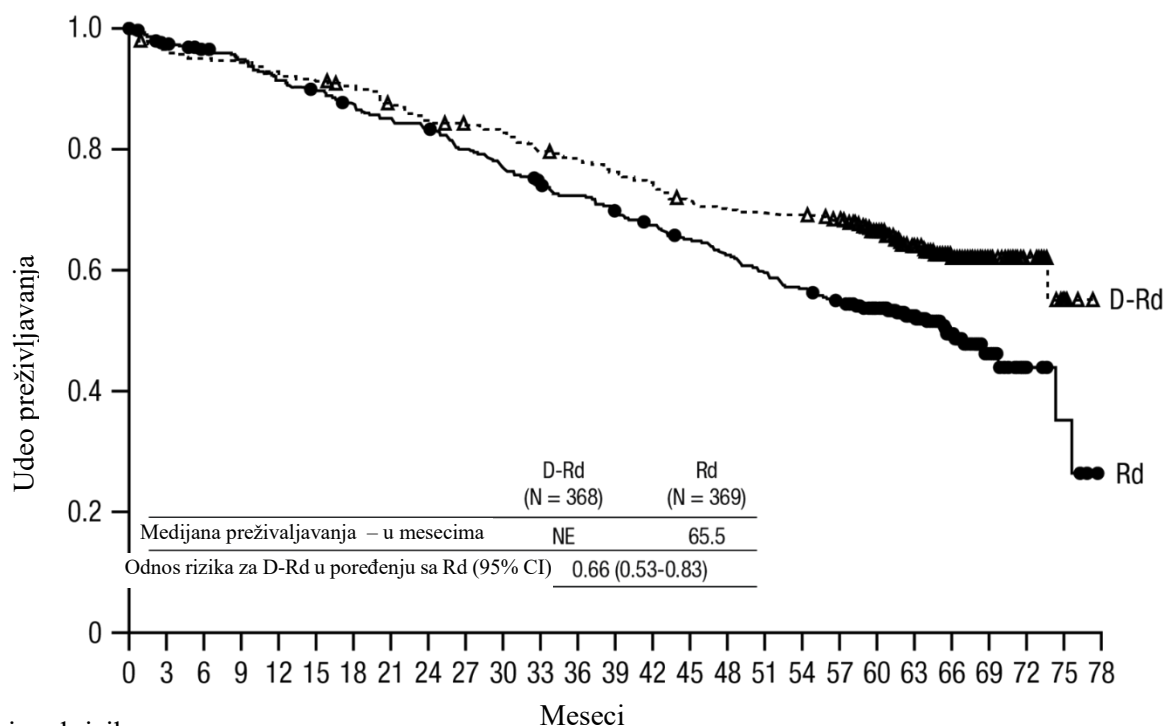


Broj pod rizikom

Rd	369	333	307	280	255	237	220	205	196	179	172	156	147	134	124	114	106	99	88	81	64	47	20	4	2	2	0
D-Rd	368	347	335	320	309	300	290	276	266	256	246	237	232	223	211	200	197	188	177	165	132	88	65	28	11	3	0

Sa medijanom praćenja od 56 meseci, DRd je pokazala prednost OS u odnosu na Rd grupu (HR=0.68; 95% CI: 0.53, 0.86; p=0.0013). Rezultati izmenjene OS analize nakon medijane od 64 meseca nastavili su da pokazuju poboljšanje u OS kod pacijenata u DRd grupi u odnosu na Rd grupu. Medijana OS nije dostignuta u DRd grupi dok je u Rd grupi bila 65,5 meseci (HR= 0.66; 95% CI: 0.53, 0.83).

**Slika 3: Kaplan-Majer-ova kriva OS u kliničkom ispitivanju MMY3008**



Broj pod rizikom

Rd	369	351	343	336	324	317	308	300	294	281	270	258	251	241	232	223	214	204	195	186	157	117	65	26	8	4	0
D-Rd	368	350	346	344	338	334	328	316	305	302	297	286	280	273	266	255	249	248	246	240	200	148	103	42	16	5	0

Dodatni rezultati efikasnosti iz ispitivanja MMY3008 su prikazani u tabeli 11 u nastavku teksta.

**Tabela 11: Dodatni rezultati efikasnosti iz kliničkog ispitivanja MMY3008<sup>a</sup>**

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Ukupni odgovor (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) <sup>a</sup>	342 (92,9%)	300 (81,3%)
p-vrednost <sup>b</sup>	<0,0001	
Strog kompletni odgovor (sCR)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Kompletni odgovor (CR)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Veoma dobar delimičan odgovor (VGPR)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Delimičan odgovor (PR)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
CR ili bolji (sCR + CR)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
p-vrednost <sup>b</sup>	<0,0001	
VGPR ili bolji (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
p-vrednost <sup>b</sup>	<0,0001	
Stepen negativnosti MRD <sup>a,c</sup> n(%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
95% CI (%)	(19,9%; 28,9%)	(4,9%; 10,5%)
Odnos verovatnoća sa 95% CI <sup>d</sup>	4,04 (2,55; 6,39)	
p-vrednost <sup>e</sup>	<0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomid-deksametazon; Rd=lenalidomid-deksametazon; MRD=minimalni ostatak bolesti; CI=interval pouzdanosti

<sup>a</sup> Zasnovano na populaciji namenjenoj za lečenje (*intent-to-treat*)

<sup>b</sup> p-vrednost iz Cochran Mantel-Haenszel hi kvadrat testa.

<sup>c</sup> Zasnovano na pragu od  $10^{-5}$

<sup>d</sup> Korišćena je Mantel-Haenszel procena odnosa verovatnoća za slojevite tabele. Odnos verovatnoća >1 pokazuje prednost DRd

<sup>e</sup> p-vrednost iz Fišerovog testa tačnosti.



Kod pacijenata koji su imali odgovor na lečenje, medijana vremena do odgovora je iznosila 1,05 meseci (opseg: 0,2 do 12,1 meseci) u DRd grupi i 1,05 meseci (opseg: 0,3 do 15,3 meseci) u Rd grupi. Medijana trajanja odgovora nije dostignuta u DRd grupi i iznosila je 34,7 meseci (95%CI: 30,8 ne može se proceniti) u Rd grupi.

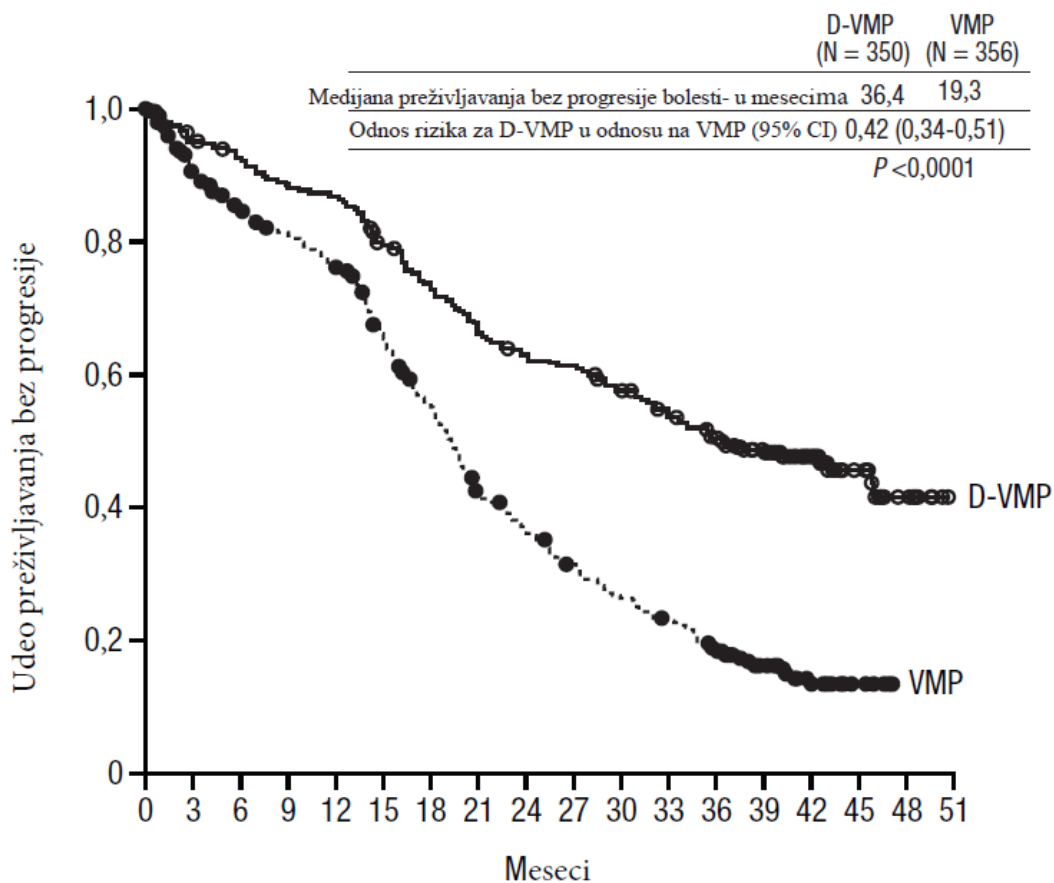
*Kombinovana terapija lekovima bortezomib, melfalan i prednizon (VMP) kod pacijenata koji nisu podobni za presađivanje autolognih matičnih ćelija:*

Otvorenim, randomizovanim, aktivno-kontrolisanim kliničkim ispitivanjem faze III MMY3007, terapija intravenskim daratumumabom 16 mg/kg u kombinaciji sa lekovima bortezomib, melfalan i prednizon (D-VMP), poređena je u odnosu na terapiju VMP kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom. Bortezomib se primenjivao supkutanom injekcijom u dozi od 1,3 mg/m<sup>2</sup> površine tela dva puta nedeljno u 1, 2, 4. i 5. nedelji tokom prvog 6-nedeljnog ciklusa (ciklus 1; 8 doza), a nakon toga primenom od jednom nedeljno u 1, 2, 4. i 5. nedelji tokom narednih osam 6-nedeljnih ciklusa (ciklusi 2-9; 4 doze po ciklusu). Melfalan u dozi od 9 mg/m<sup>2</sup>, i prednizon u dozi od 60 mg/m<sup>2</sup> su bili primenjeni oralno od 1-og do 4-og dana tokom devet 6-nedeljnih ciklusa (ciklusi 1-9). Terapija intravenskim daratumumabom je nastavljena do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Randomizovano je ukupno 706 pacijenata: 350 pacijenata je bilo u D-VMP grupi, a 356 pacijenata u VMP grupi. Osnovne demografske karakteristike i karakteristike bolesti su bile slične između dve terapijske grupe. Medijana starosti je iznosila 71 (opseg: 40-93) godinu, dok je 30% pacijenata bilo starosti ≥75 godina. Većina je bila bele rase (85%), ženskog pola (54%), 25% je imalo ECOG performans status 0, 50% je imalo ECOG performans status 1 i 25% je imalo ECOG performans status 2. Pacijenti su imali mijelom IgG/IgA/lakog lanca u 64%/22%/10% slučajeva, 19% je imalo ISS stepen I, 42% je imalo ISS stepen II, 38% je imalo ISS stepen III bolesti i 84% je imalo standardni citogenetski rizik. Efikasnost se procenjivala po preživljavanju bez progresije *PFS* na osnovu kriterijuma IMWG i ukupnog preživljavanja (engl. *overall survival* – OS).

Sa medijanom praćenja od 16,5 meseci, primarnom analizom podataka preživljavanja bez progresije (PFS) u ispitivanju MMY3007, pokazano je poboljšanje u grupi sa D-VMP u poređenju sa VMP grupom; medijana preživljavanja bez progresije (PFS) nije bila dostignuta u D-VMP grupi dok je 18,1 mesec bila u VMP grupi (HR=0,5; 95% CI: 0,38, 0,65; p<0,0001) Rezultati ažurirane analize preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) nakon medijane praćenja od 40 meseci su nastavili da pokazuju poboljšanje u PFS kod pacijenata u D-VMP grupi u poređenju sa VMP grupom. Medijana PFS je iznosila 36,4 meseci u D-VMP grupi i 19,3 meseci u VMP grupi (HR=0,42; 95% CI: 0,34, 0,51; p<0,0001), što predstavlja 58%-tno smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti kod pacijenata lečenih D-VMP.

**Slika 4: Kaplan-Meier-ova kriva PFS u kliničkom ispitivanju MMY3007**

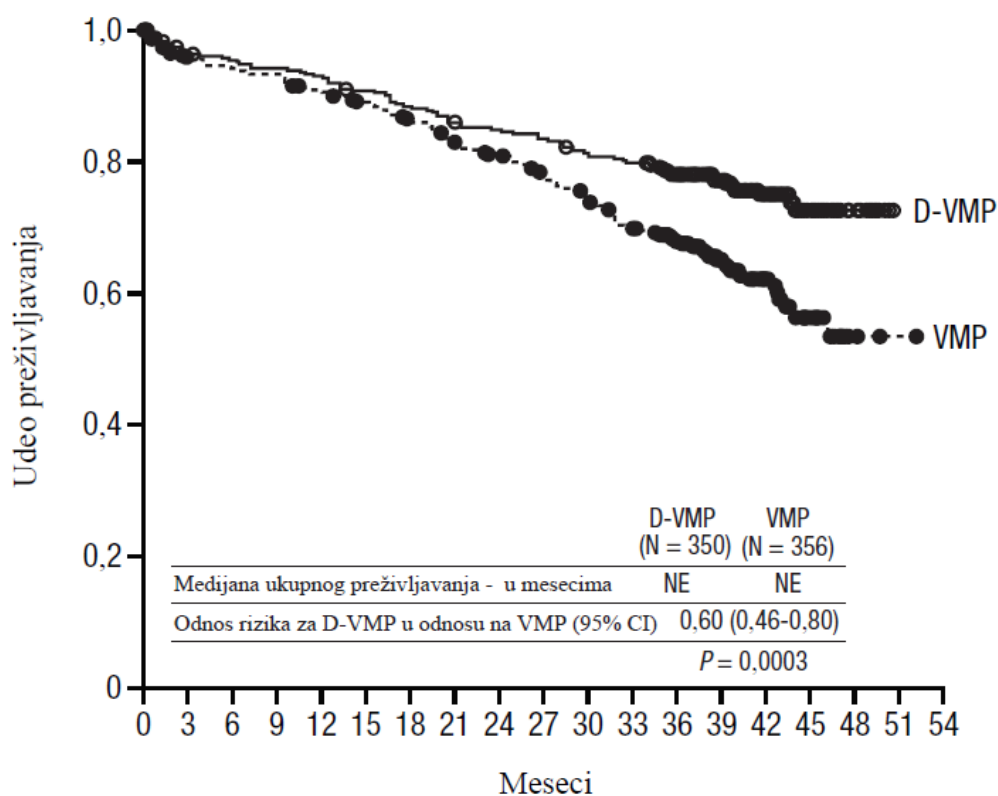


Broj u riziku

VMP	356	304	278	263	246	207	171	128	110	93	78	67	51	29	15	7	0	0
D-VMP	350	322	312	298	292	265	243	220	207	202	188	173	160	113	63	26	9	0

U D-VMP grupi je nakon medijane praćenja od 40 meseci pokazana prednost u OS u odnosu na VMP grupu (HR=0,60; 95% CI: 0,46; 0,80; p=0,0003), što predstavlja 40%-tno smanjenje rizika od smrti kod pacijenata lečenih D-VMP. Medijana OS nije dostignuta ni u jednoj grupi.

**Slika 5: Kaplan-Meier-ova kriva OS u ispitivanju MMY3007**



Broj u riziku

VMP	356	331	325	322	312	302	292	278	269	257	242	226	198	132	73	27	3	1	0
D-VMP	350	330	327	322	318	309	301	292	288	283	275	270	248	171	97	40	12	0	0

Dodatni rezultati efikasnosti iz ispitivanja MMY3007 su prikazani u tabeli 12 u nastavku teksta.

**Tabela 12: Dodatni rezultati efikasnosti iz kliničkog ispitivanja MMY3007<sup>a</sup>**

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
ukupni odgovor (sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p-vrednost <sup>b</sup>	<0,0001	
Strog kompletni odgovor (sCR) [n (%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Kompletni odgovor (CR) [n (%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Veoma dobar delimičan odgovor (VGPR) [n (%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Delimičan odgovor (PR) [n (%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
Stepen negativnosti MRD (95% CI) <sup>c</sup> (%)	22,3 (18,0, 27,0)	6,2 (3,9, 9,2)
Odnos verovatnoća sa 95% CI <sup>d</sup>	4,36 (2,64, 7,21)	
p-vrednost	<0,0001	

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

<sup>a</sup> Zasnovano na populaciji namenjenoj za lečenje (*intent-to-treat*)

<sup>b</sup> p-vrednost iz Cochran Mantel-Haenszel hi kvadrat testa.

<sup>c</sup> Zasnovano na pragu od  $10^{-5}$

<sup>d</sup> Korišćena je Mantel-Haenszel procena uobičajenog odnosa verovatnoća za slojevite tabele. Odnos verovatnoća >1 pokazuje prednost D-VMP.

<sup>e</sup> p-vrednost iz Fišerovog testa tačnosti.

Kod osoba koje su imale odgovor na lečenje, medijana vremena do odgovora je iznosila 0,79 meseci (opseg: 0,4 do 15,5 meseci) u D-VMP grupi, a 0,82 meseca (opseg: 0,7 do 12,6 meseci) u VMP grupi. Medijana trajanja odgovora nije bila dostignuta u D-VMP grupi i iznosila je 21,3 meseci (opseg: 18,4, nije moguće proceniti) u VMP grupi.

Urađena je analiza podgrupe kod pacijenata starosti najmanje 70 godina, ili onima starosti 65-69 godina sa ECOG performans statusom 2, ili mlađim od 65 godina sa značajnim komorbiditetom ili ECOG performans statusom 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Rezultati efikasnosti u ovoj podgrupi su bili u skladu sa ukupnom populacijom. U ovoj podgrupi, medijana ukupnog preživljavanja bez progresije (PFS) nije bila dostignuta u D-VMP grupi, dok je grupi VMP iznosila 17,9 meseci. (HR=0,56; 95% CI: 0,42, 0,75; p<0,0001). Stepen ukupnog odgovora je iznosio 90% u D-VMP grupi i 74% u VMP grupi (VGPR stepen: 29% u D-VMP grupi i 26% u VMP grupi; CR: 22% u D-VMP grupi i 18% u VMP grupi; sCR stepen: 20% u D-VMP grupi i 7% u VMP grupi). Rezultati bezbednosti u ovog podgrupi su bili u skladu sa ukupnom populacijom. Dodatno, analiza bezbednosti podgrupe pacijenata sa ECOG performans skorom 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), su takođe bili u skladu sa ukupnom populacijom.

Kombinovana terapija sa borteomibom, talidomidom i deksametazonom (VTd) kod pacijenata koji su podobni za presađivanje autolognih matičnih ćelija (engl. *autologous stem cell transplant* - ASCT): Ispitivanje MMY3006 je iz dva dela otvoreno, randomizovano, aktivno kontrolisano kliničko ispitivanje Faze III. U delu 1, upoređivala se indukciona i konsolidovana terapija intravenskim daratumumabom u dozi od 16 mg/kg u kombinaciji sa borteomibom, talidomidom i deksametazonom (D-VTd) u odnosu na terapiju borteomibom, talidomidom i deksametazonom (VTd) kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom koji su podobni za ASCT. Konsolidovana faza lečenja je započeta najmanje 30 dana nakon ASCT, kada se pacijent dovoljno oporavio, i kada je usađivanje (engl. *engraftment*) bilo potpuno. U delu 2, ispitanici koji su imali najmanje parcijalan odgovor (PR) do Dana 100 nakon presađivanja bili su ponovo randomizovani u odnosu 1:1 na održavanje daratumumabom ili samo na posmatranje. U tekstu u nastavku su opisani samo rezultati iz dela 1.

Borteomib je bio primenjen u vidu supkutane ili intravenske injekcije u dozi od 1,3 mg/m<sup>2</sup> površine tela dva puta nedeljno tokom dve nedelje (dan 1, 4, 8 i 11) u ponavljanim indukcionim terapijskim ciklusima (ciklusi 1-4) od 28 dana (4-nedelje) i dva ciklusa konsolidacije (ciklusi 5 i 6) nakon ASCT posle ciklusa 4. Talidomid je primenjivan oralno u dozi od 100 mg dnevno tokom 6 ciklusa borteomiba. Deksametazon (oralno ili intravenski) je primenjivan u dozi od 40 mg u danima 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 i 23 ciklusa 1 i 2, i u dozi od 40 mg u danima 1-2 i 20 mg u narednim danima doziranja (dani 8, 9, 15, 16) ciklusa 3-4. Deksametazon u dozi od 20 mg je bio primenjivan u danima 1, 2, 8, 9, 15, 16 u ciklusima 5 i 6. U danima kada se primenjivala infuzija intravenskog daratumumaba, doza deksametazona je bila primenjena intravenski kao lek koji se daje pre infuzije. Doze borteomiba, talidomida i deksametazona su prilagođene u skladu sa informacijama koje su propisali proizvođači.

Randomizovano je ukupno 1085 pacijenata: 543 u D-VTd grupu i 542 u VTd grupu. Početne demografske karakteristike i karakteristike bolesti su bile slične u obe grupe. Medijana starosti je iznosila 58 (opseg: 22 do 65) godina. Svi pacijenti su imali ≤ 65 godina starosti: 43% je bilo u starosnoj grupi ≥ 60-65 godina, 41% je bilo u starosnoj grupi ≥ 50-60 godina i 16% je imalo manje od 50 godina. Većina je bila muškog pola (59%), 48% je imalo ECOG performans status 0, 42% je imalo ECOG performans status 1 i 10% je imalo ECOG performans status 2. Četrdeset procenata je imalo ISS (engl. *International Staging System*) stepen I, 45% je imalo ISS stepen II i 15% je imalo ISS stepen III.

Efikasnost je bila procenjena na osnovu stopa strogog kompletnog odgovora (sCR) u danu 100 nakon presađivanja i na osnovu PFS.

**Tabela 13: Rezultati efikasnosti iz kliničkog ispitivanja MMY3006<sup>a</sup>**

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	P vrednost <sup>b</sup>
Procena odgovora u Danu 100 nakon presađivanja			
Strog kompletni odgovor (sCR)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010

CR ili bolje (sCR+CR)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	<0,0001
Veoma dobar parcijalni odgovor ili bolje (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
MRD negativnost <sup>c, d</sup> n(%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	<0,0001
95% CI (%)	(59,5%; 67,8%)	(39,3%; 47,8%)	
Odnos verovatnoća sa 95% CI <sup>e</sup>	2,27 (1,78; 2,90)		
MRD negativnost u kombinaciji sa CR ili bolje <sup>e</sup> n(%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	<0,0001
95% CI (%)	(29,7%; 37,9%)	(16,6%; 23,5%)	
Odnos verovatnoća sa 95% CI <sup>e</sup>	2,06 (1,56; 2,72)		

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

<sup>a</sup> Zasnovano na populaciji namenjenoj za lečenje (*intent-to-treat*)

<sup>b</sup> p-vrednost iz Cochran Mantel-Haenszel hi kvadrat testa.

<sup>c</sup> Zasnovano na pragu od  $10^{-5}$

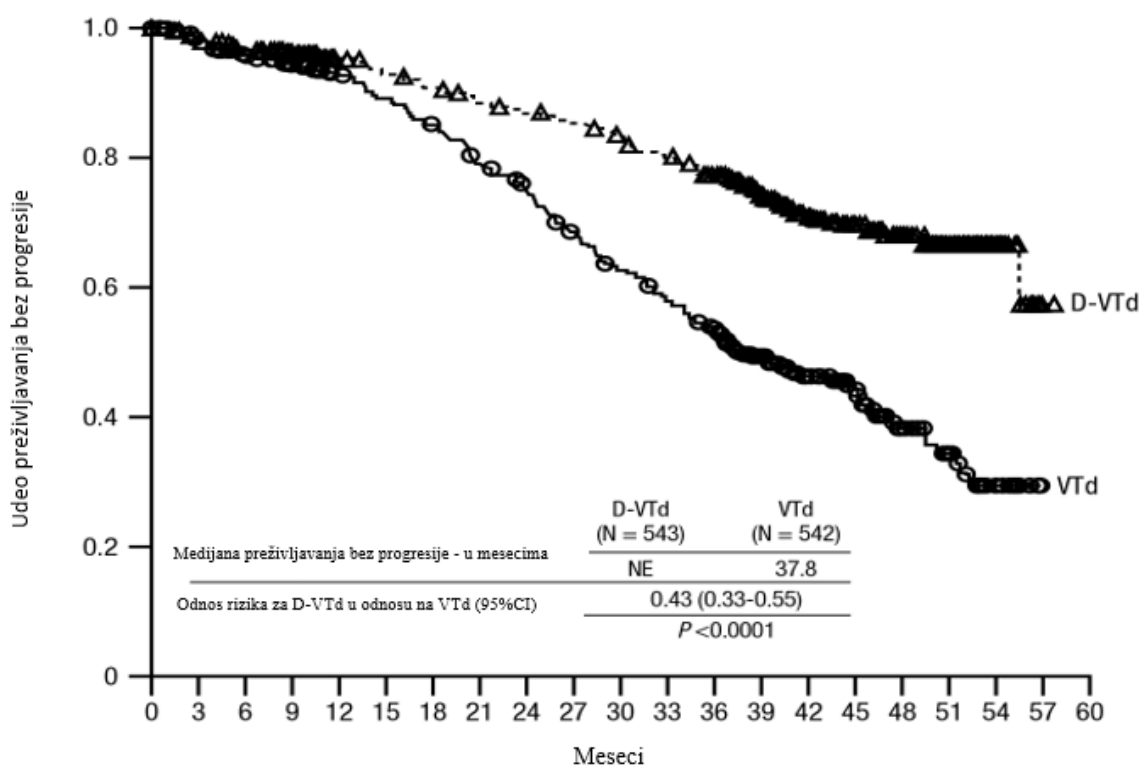
<sup>d</sup> Bez obzira na odgovor po IMWG

<sup>e</sup> Korišćena je Mantel-Haenszel procena uobičajenog odnosa verovatnoća za slojevite tabele.

Sa medijanom praćenja od 18,8 meseci, primarna analiza PFS cenzurisanjem pacijenata a koji su bili randomizovani na održavanje daratumumabom u drugoj randomizaciji, su u vreme druge randomizacije pokazali HR=0,50; 95% CI: 0,34; 0,75; p=0,0005.

Rezultati ažurirane analize PFS sa medijanom praćenja od 44,5 meseci, koji su dobijeni cenzurisanjem pacijenata koji su bili randomizovani na održavanje daratumumabom u drugoj randomizaciji, su u vreme druge randomizacije pokazali HR=0.43; 95% CI: 0.33, 0.55; p<0.0001. Medijana PFS nije bila dostignuta u grupi koja je primala D VTd dok je u grupi koja je primala VTd bila 37,8 meseci.

#### Slika 6: Kaplan-Meier-ova kriva PFS u ispitivanju MMY3006



Broj u riziku

VTd	542	522	499	433	261	250	238	220	206	186	169	156	142	106	80	59	34	24	13	0	0
D-VTd	543	524	507	454	268	259	252	244	239	233	224	216	203	164	121	90	67	45	16	1	0

### Relapsni/refraktorni multipli mijelom

#### Monoterapija:

Klinička efikasnost i bezbednost intravenskog daratumumaba u monoterepiji odraslih pacijenata sa relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom čija je prethodna terapija uključivala inhibitor proteazoma i imunomodulator i kojima je bolest progredirala tokom poslednje terapije, pokazana je u dva ispitivanja otvorenog tipa.

U kliničkom ispitivanju MMY2002, 106 pacijenata sa relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom primali su intravenski daratumumab u dozi od 16 mg/kg sve do progresije bolesti. Medijana starosti ovih pacijenata bila je 63,5 godina (raspon od 31 do 84 godina), 11% pacijenata su bili  $\geq 75$  godina starosti, 49% su bili muškarci, i 79% su bili bele rase. Medijana prethodnih terapijskih linija koje su pacijenti primili bila je 5. Osamdeset procenata (80%) pacijenata je prethodno podvrgnuto presađivanju autolognih matičnih ćelija (ASCT). Prethodne terapije uključile su bortezomib (99%), lenalidomid (99%), pomalidomid (63%) i karfilzomib (50%). Na početku ispitivanja, 97% pacijenata su bili refraktorni na poslednju liniju terapije, 95% su bili refraktorni na obe, i na inhibitor proteazoma (PI) i na imunomodulator (IMiD), 77% su bili refraktorni na alkilirajuće lekove, 63% su bili refraktorni na pomalidomid i 48% pacijenata su bili refraktorni na karfilzomib.

Rezultati efikasnosti unapred planirane interim-analize na osnovu procene Nezavisnog nadzornog odbora (IRC) prikazani su u tabeli 14 u nastavku.

**Tabela 14:**

#### **Rezultati efikasnosti prema oceni IRC za kliničko ispitivanje MMY2002**

<b>Parametar praćenja efikasnosti</b>	<b>intravenski 16 mg/kg N = 106</b>	<b>daratumumab</b>
Ukupna stopa odgovora <sup>1</sup> (ORR: sCR + CR + VGPR + PR) [n (%)]	31 (29,2)	
95% CI (%)	(20,8; 38,9)	
Striktan kompletni odgovor (sCR) [n (%)]	3 (2,8)	
Kompletni odgovor (CR) [n]	0	
Veoma dobar parcijalni odgovor (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)	
Parcijalni odgovor (PR) [n (%)]	18 (17,0)	
Klinička stopa koristi (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)	
Medijana trajanja odgovora [u mesecima (95% CI)]	7,4 (5,5, NP)	
Medijana vremena do odgovora [u mesecima (raspon)]	1 (0,9; 5,6)	

<sup>1</sup> Primarni parametar praćenja efikasnosti (po kriterijumima Međunarodne radne grupe za mijelom) CI = interval pouzdanosti; CR =kompletni odgovor; NP= ne može se proceniti; MR = minimalni odgovor; ORR=stopa ukupnog odgovora; PR=parcijalni odgovor; sCR=striktan kompletni odgovor; VGPR=veoma dobar parcijalni odgovor

Sveukupna stopa odgovora (ORR) u ispitivanju MMY2002 bila je slična bez obzira na prethodnu terapiju protiv mijeloma.

Ažurirani podaci o preživljavanju sa medijanom trajanja perioda kontrolnog praćenja od 14,7 meseci, pokazali su da je medijana OS iznosila 17,5 meseci (95% CI:13,7, ne može se proceniti).

U kliničkom ispitivanju GEN501, 42 pacijenta sa relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom primali su intravenski daratumumab u dozi od 16 mg/kg sve do progresije bolesti. Medijana starosti ovih pacijenata bila je 64 godine (raspon od 44 do 76 godina), 64% su bili muškarci i 76% bele rase. Medijana prethodnih terapijskih linija koje su pacijenti primili je bila 4. Sedamdeset četiri procenta (74%) ovih pacijenata prethodno je podrvgnuto ASCT-u. Prethodne terapije uključivale su bortezomib (100%), lenalidomid (95%), pomalidomid (36%) i karfilzomib (19%). Na početku ispitivanja, 76% su bili refraktorni na poslednju liniju terapije, 64% su bili refraktorni i na PI i IMiD, 60% su bili refraktorni na alkilirajuće lekove, 36% su bili refraktorni na pomalidomid i 17% pacijenata su bili refraktorni na karfilzomib.

Unapred planirana interim-analiza pokazala je da terapija daratumumabom u dozi od 16 mg/kg dovodi do 36% ORR uz 5% CR i 5% VGPR. Medijana vremena do odgovora bila je 1 (raspon od 0,5 do 3,2) mesec. Medijana trajanja odgovora nije dostignuta (95% CI: 5,6 meseci, ne može se proceniti).

Ažurirani podaci o preživljavanju sa medijanom trajanja perioda kontrolnog praćenja od 15,2 meseci, pokazali su da medijana sveukupnog preživljavanja (OS) nije dostignuta (95% CI: 19.9 meseci, ne može se proceniti), a 74% ispitanika su još uvek živi.

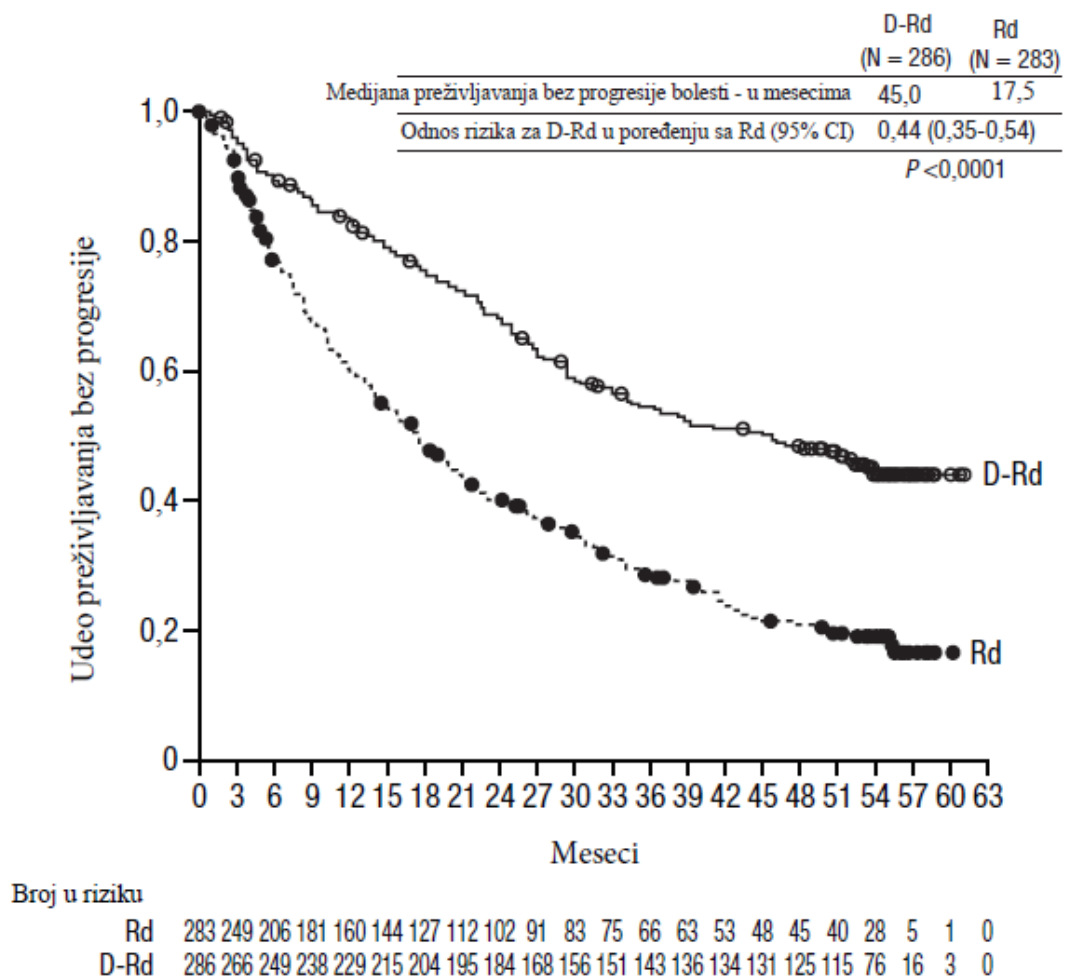
#### *Kombinovana terapija sa lenalidomidom*

U otvorenom, randomizovanom, aktivno kontrolisanom kliničkom ispitivanju Faze III, MMY3003, poređena je terapija intravenskim daratumumabom 16 mg/kg u kombinaciji sa lenalidomidom i niskom dozom deksametazona (DRd) sa terapijom lenalidomidom i niskom dozom deksametazona (Rd) kod pacijenata sa relapsnim ili refraktornim multiplim mijelomom koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju. Lenalidomid (25 mg oralno jednom dnevno od 1. do 21. dana tokom ponavljanih ciklusa od 28 dana [4-nedelje]) je primenjen sa niskom dozom deksametazona od 40 mg/nedeljno (ili redukovanom dozom od 20 mg/nedeljno kod pacijenata > 75 godina ili BMI <18,5). U danima kada se primenjivala infuzija intravenskog daratumumaba, doza od 20 mg deksametazona je primenjena kao lek koji se daje pre infuzije, a ostatak je primenjen jedan dan nakon infuzije. Terapija je nastavljena u obe grupe do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Ukupno je randomizovano 569 pacijenata; 286 u DRd grupu 283 u Rd grupu. Osnovne demografske i karakteriste oboljenja su bile slične između intravenskog daratumumaba i kontrolne grupe. Medijana starosti pacijenata je bila 65 godina (raspon od 34 do 89 godina) a 11% pacijenata je bilo  $\geq 75$  godina. Većina pacijenata (86%) je prethodno primila PI, 55% pacijenata je prethodno primilo IMiD, uključujući 18% pacijenata koji su prethodno primili lenalidomid; i 44% pacijenata je predhodno primilo i PI i IMiD. Na početku, 27% pacijenata je bilo refraktorno na poslednju liniju terapije. Osamnaest procenata (18%) pacijenata je bilo refraktorno samo na PI, a 21% je bilo refraktorno na bortezomib. Pacijenti koji su bili refraktorni na lenalidomid su isključeni iz ispitivanja.

Sa medijanom praćenja od 13,5 meseci, primarna analiza PFS u ispitivanju MMY3003 je pokazala poboljšanje u DRd grupi u poređenju sa Rd grupom; medijana PFS nije dostignuta u DRd grupi, a u Rd grupi je iznosila 18,4 meseca (HR=0,37; 95% CI: 0,27, 0,52 p<0,0001). Rezultati ažurirane analize preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) nakon medijane praćenja od 55 meseci su nastavili da pokazuju poboljšanje u PFS kod pacijenata u DRd grupi u poređenju sa Rd grupom. Medijana PFS je iznosila 45,0 meseci u DRd grupi i 17,5 meseci u Rd grupi (HR=0,44; 95% CI: 0,35; 0,54; p<0,0001), što predstavlja 56%-tno smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti kod pacijenata lečenih DRd (pogledati sliku 7).

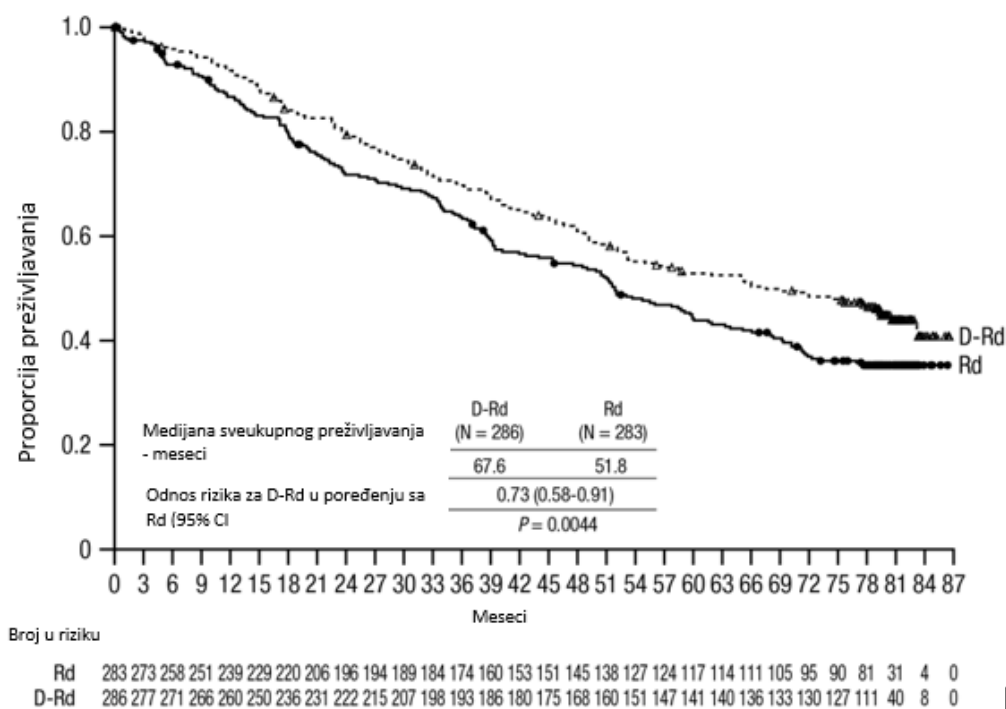
**Slika 7: Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) u kliničkom ispitivanju MMY3003**





Nakon medijane praćenja od 80 meseci, DRd je pokazao prednost u ukupnom preživljavanju (OS) u odnosu na Rd (HR=0,73; 95% CI: 0,58, 0,91; p=0,0044). Medijana OS je bila 67,6 meseci u DRd grupi i 51,8 meseci u Rd grupi.

**Slika 8: Kaplan-Meier kriva ukupnog preživljavanja (OS) u studiji MMY3003**



Dodatni rezultati efikasnosti iz kliničkog ispitivanja MMY3003 su prikazani u tabeli 15 u nastavku teksta.

**Tabela 15: Dodatni rezultati efikasnosti iz ispitivanja MMY3003**

Broj pacijenata sa merljivim odgovorom	DRd (n=281)	Rd (n=276)
Ukupan odgovor (sCR + CR + VGPR + PR) n(%) p-vrednost <sup>a</sup>	261 (92,9) <0,0001	211 (76,4)
Striktan kompletni odgovor (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Kompletni odgovor (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Veoma dobar parcijalni odgovor (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Parcijalni odgovor (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Medijana vremena za odgovor [u mesecima (95% CI)]	1,0 (1,0 , 1,1)	1,3 (1,1 , 1,9)
Medijana trajanja odgovora [u mesecima (95% CI)]	NE (NE, NE)	17,4 (17,4, NE)
MRD negativna stopa (95% CI) <sup>b</sup> (%) Odd odnos sa 95% CI <sup>c</sup> P-vrednost <sup>d</sup>	21,0 (16,4; 26,2) 9,31 (4,31; 20,09) < 0,0001	2,8 (1,2; 5,5)

---

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

CI = interval pouzdanosti; NE= ne može se proceniti (*not estimable*).

<sup>a</sup> p- vrednost dobijena iz Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Squared testa

<sup>b</sup> na osnovu *Intent-to-treat* populacije i praga od  $10^{-4}$

<sup>c</sup> korišćena je Mantel-Haenszel procena uobičajenih Odd odnosa. Odd odnos  $>1$  pokazuje prednost za DRd

<sup>d</sup> p-vrednost iz Fisher-ovog testa tačnosti.

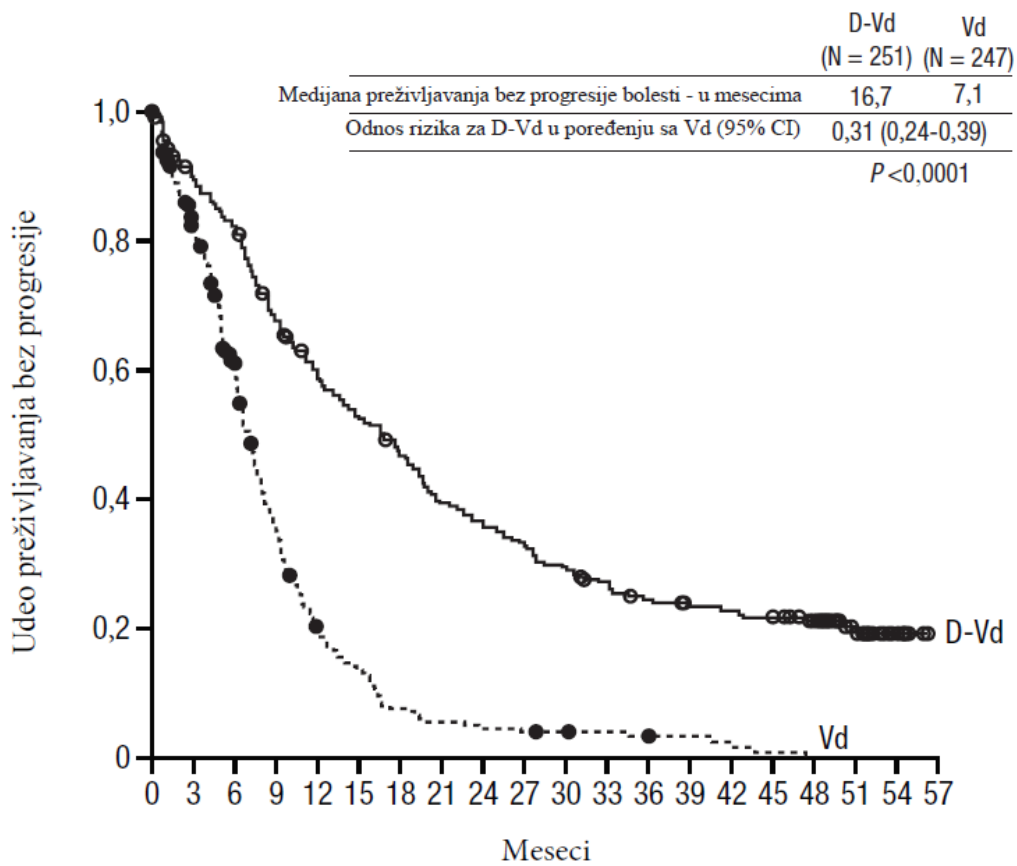
#### *Kombinovana terapija sa bortezomibom*

U otvorenom, randomizovanom, aktivno kontrolisanom MMY3004 kliničkom ispitivanju Faze III, poređena je terapija intravenskim daratumumabom 16 mg/kg u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom (DVd) sa terapijom bortezomibom i deksametazonom (Vd) kod pacijenata sa relapsnim ili refraktornim multiplim mijelomom koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju. Bortezomib je primenjivan supkutanom injekcijom ili intravenskom injekcijom u dozi od 1,3 mg/m<sup>2</sup> površine tela dva puta nedeljno tokom dve nedelje (Dan 1, 4, 8 i 11) u ponavljanim ciklusima od 21 dan (3-nedelje), tokom ukupno 8 ciklusa. Deksametazon je primenjen oralno u dozi od 20 mg Dana 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 tokom svakog od 8 bortezomib ciklusa (80 mg/nedeljno tokom dve od tri nedelje trajanja bortezomib ciklusa) ili u redukovanoj dozi od 20 mg/nedeljno kod pacijenata  $> 75$  godina, BMI $<18,5$ , sa slabo kontrolisanim dijabetes melitus-om ili sa prethodnom intolerancijom na terapiju steroidima. U danima kada se primenjivala infuzija intravenskog daratumumaba, doza od 20 mg deksametazona je primenjena kao lek koji se daje pre infuzije, a ostatak je primenjen jedan dan nakon infuzije. Terapija intravenskim daratumumabom je nastavljena do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Ukupno je randomizovano 498 pacijenata; 251 u DVd grupu i 247 u Vd grupu. Osnovne demografske i karakteristike bolesti su bile slične između intravenskog daratumumaba i kontrolne grupe. Medijana starosti pacijenata je bila 64 godina (raspon od 30 do 88 godina), a 12% pacijenata je imalo  $\geq 75$  godina. Šezdesetdevet procenata (69%) pacijenata je prethodno primilo PI (66% je primilo bortezomib), a 76% pacijenata je prethodno primilo IMiD (42% je primilo lenalidomid). Na početku, 32% pacijenata je bilo refraktorno na poslednju liniju terapije. Tridesettri procenta (33%) pacijenata je bilo refraktorno samo na ImiD, a 28% je bilo refraktorno na lenalidomid. Pacijenti koji su bili refraktorni na bortezomib su isključeni iz ispitivanja.

Sa medijanom praćenja od 7,4 meseci, primarna analiza PFS u ispitivanju MMY3004 je pokazala poboljšanje u DVd grupi u poređenju sa Vd grupom; medijana PFS nije dostignuta u DVd grupi, a u Vd grupi je iznosila 7,2 meseca (HR [95% CI]: 0,39 [0,28; 0,53]; p-vrednost  $<0,0001$ ). Rezultati ažurirane analize preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) nakon medijane praćenja od 50 meseci su nastavili da pokazuju poboljšanje u PFS kod pacijenata u DVd grupi u poređenju sa Vd grupom. Medijana PFS je iznosila 16,7 meseci u DVd grupi i 7,1 meseci u Vd grupi (HR [95% CI]: 0,31 [0,24; 0,39]; p vrednost $<0,0001$ ), što predstavlja 59%-tno smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti kod pacijenata lečenih DVd u poređenju sa Vd (pogledati sliku 9).

#### **Slika 9: Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) u kliničkom ispitivanju MMY3004**

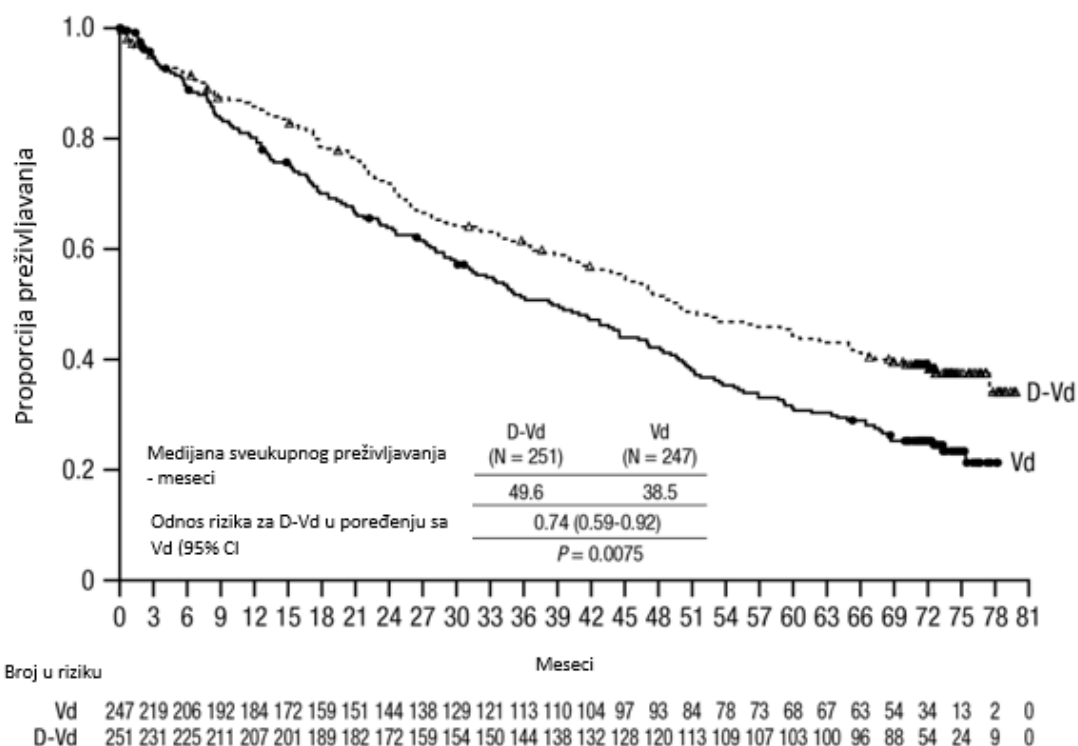


Broj u riziku

Vd	247	182	129	74	39	27	15	11	9	8	7	6	5	4	2	1	0	0	0	0
D-Vd	251	215	198	161	138	123	109	92	85	77	68	61	54	50	48	46	38	20	7	0

Nakon medijane praćenja od 73 meseca, DVd je pokazao prednost u ukupnom preživljavanju (OS) u odnosu na Vd (HR=0,74; 95% CI: 0,59, 0,92; *p*=0,0075). Medijana OS je bila 49,6 meseci u DVd grupi i 38,5 meseci u Vd grupi.

**Slika 10: Kaplan-Meier kriva ukupnog preživljavanja (OS) u studiji MMY3004**



Dodatni rezultati efikasnosti iz kliničkog ispitivanja MMY3004 su prikazani u tabeli 16 u nastavku teksta.

**Tabela 16: Dodatni rezultati efikasnosti iz kliničkog ispitivanja MMY3004**

Broj pacijenata sa merljivim odgovorom	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Ukupan odgovor (sCR + CR + VGPR + PR) n(%)	199 (82,9)	148 (63,2)
p-vrednost <sup>a</sup>	<0,0001	
Striktan kompletni odgovor (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Kompletni odgovor (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Veoma dobar parcijalni odgovor (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Parcijalni odgovor (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Medijana vremena za odgovor [u mesecima (opseg)]	0,9 (0,8, 1,4)	1,6 (1,5, 2,1)
Medijana trajanja odgovora [u mesecima (95% CI)]	NE (11,5, NP)	7,9 (6,7, 11,3)
MRD negativna stopa (95% CI) <sup>b</sup>	8,8% (5,6%; 13,0%)	1,2% (0,3%, 3,5%)
Odnos kvote sa 95% CI <sup>c</sup>	9,04 (2,53; 32,21)	
P-vrednost <sup>d</sup>	0,0001	

DVd= daratumumab-bortezomib-deksametazon; Vd=bortezomib-deksametazon; MRD=minimalna rezidualna bolest;

CI = interval pouzdanosti; NE= ne može se proceniti (*not estimable*);

<sup>a</sup> p- vrednost dobijena iz Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Squared testa

<sup>b</sup> na osnovu *Intent-to-treat* populacije i praga od  $10^{-4}$

<sup>c</sup> korišćena je Mantel-Haenszel procena uobičajenih Odd odnosa. Odd odnos >1 pokazuje prednost za DVd

<sup>d</sup> p-vrednost iz Fisher-ovog testa tačnosti.

### Elektrofiziologija srca

Budući da je daratumumab veliki protein, verovatnoća za direktne interakcije sa jonskim kanalima je mala. Dejstvo daratumumaba na QTc interval procenjivan je u jednom ispitivanju otvorenog tipa na 83 pacijenta (ispitivanje GEN501) sa relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom posle infuzije daratumumaba (4 do 24 mg/kg). Linearne mešovite analize PK-PD nisu ukazale na veći porast srednjeg QTcF intervala (t.j., više od 20ms) pri maksimalnoj koncentraciji ( $C_{max}$ ) daratumumaba.

### Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka DARZALEX u svim podgrupama pedijatrijske populacije za multipli mijelom (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

Kod pacijenata sa multiplim mijelomom, izloženost daratumumabu kao monoterapiji u ispitivanju nakon primene preporučene doze od 1800 mg supkutane formulacije leka DARZALEX (nedeljno tokom 8 nedelja, dva puta nedeljno tokom 16 nedelja, a nakon toga mesečno) u poređenju sa 16 mg/kg intravenskog daratumumaba primenjenog istim rasporedom doziranja je pokazala neinferiornost u koprimarynom parametru praćenja maksimalne  $C_{min}$  (Ciklus 3, Dan 1 pre naredne doze) sa srednjom vrednošću  $\pm$  SD  $593 \pm 306$  mikrograma/mL u poređenju sa  $522 \pm 226$  mikrograma/mL kod intravenskog daratumumaba, sa geometrijskim odnosom srednjih vrednosti 107,93% (90% CI: 95,74, 121,67).

U jednom kombinovanom ispitivanju, AMY3001, kod pacijenata sa AL amiloidozom, maksimalna vrednost  $C_{min}$  (3. ciklus 1. dan pre naredne doze) bila je slična kod multiplog mijeloma sa srednjom vrednošću  $\pm$  SD od  $597 \pm 232$  mikrograma/mL po preporučenoj primeni 1800 mg supkutane formulacije leka DARZALEX (jednom nedeljno tokom 8 nedelja, jednom u dve nedelje tokom 16 nedelja, i jednom mesečno posle toga).

Nakon primene preporučene doze od 1800 mg leka DARZALEX rastvor za injekciju za supkutanu primenu, maksimalne koncentracije ( $C_{max}$ ) povećale su se 4,8 puta, a ukupna izloženost ( $PIK_{0-7}$  dana) 5,4 puta od prve do poslednje nedeljne doze (8. doze). Najveće vrednosti najnižih koncentracija leka DARZALEX, rastvor za injekciju za supkutanu primenu, obično se opažaju na kraju režima doziranja jednom nedeljno i kod primene u monoterapiji i kod primene u kombinovanoj terapiji.

Kod pacijenata sa multiplim mijelomom, simulirane najniže koncentracije leka nakon 6 nedeljnih doza od 1800 mg leka DARZALEX, rastvor za injekciju za supkutanu primenu u kombinovanoj terapiji bile su slične onima nakon primene doza od 1800 mg leka DARZALEX, rastvor za injekciju za supkutanu primenu u monoterapiji.

Kod pacijenata sa multiplim mijelomom, izloženost daratumumabu u jednom kombinovanom ispitivanju sa pomalidomidom i deksametazonom (Ispitivanje MMY3013) bila je slično kao i sa monoterapijom, sa maksimalnom vrednošću  $C_{min}$  (2. ciklus, 1. dan pre naredne doze) srednja vrednost  $\pm$  SD od  $537 \pm 277$  mikrograma/mL po preporučenoj primeni 1800 mg supkutane formulacije leka DARZALEX (injekcije jednom nedeljno tokom 8 nedelja, jednom u dve nedelje tokom 16 nedelja, i jednom mesečno posle toga).

### Resorpcija i distribucija

Kod primene leka DARZALEX, rastvor za injekciju za supkutanu primenu, u preporučenoj dozi od 1800 mg kod pacijenata sa multiplim mijelomom apsolutna biološka raspoloživost leka iznosi 69%, uz stopu repsorpcije od  $0,012 \text{ h}^{-1}$  i maksimalne koncentracije koje se postižu nakon 70 - 72 h ( $T_{max}$ ). U preporučenoj dozi od 1800 mg kod pacijenata sa AL amiloidozom, apsolutna biološka raspoloživost nije procenjavana; konstanta stope apsorpcije bila je  $0,77 \text{ dan}^{-1}$  (8,31% CV), a vršna koncentracija postizana je za 3 dana.

Modelom predviđena srednja vrednost volumena distribucije u centralnom prostoru iznosila je 5,25 L (36,9% CV), a u perifernom prostoru (V2) 3,78 L kada je primenjivana monoterapija daratumumabom, i modelovana procena srednje vrednosti volumena distribucije za V1 bila je 4,36 L (28,0% CV), a V2 je bila 2,80 L kada je daratumumab primenjivan u kombinaciji sa pomalidomidom i deksametazonom pacijentima sa multiplim mijelomom. Kod pacijenata sa AL amiloidozom, modelovani procenjeni vidljivi volumen distribucije po supkutanoj primeni iznosi 10,8 L (3,1% CV). Ovi rezultati ukazuju na to da se daratumumab prvenstveno lokalizuje u krvnim sudovima, uz ograničenu distribuciju u ekstravaskularna tkiva.

### Biotransformacija i eliminacija

Farmakokinetika daratumumaba zavisi od koncentracije i od vremena, uz paralelnu linearnu i nelinearnu (saturabilnu) eliminaciju, koja je karakteristična za klirens posredovan ciljnim mestom. Srednja vrednost klirensa daratumumaba procenjena populacionim farmakokinetičkim modelom iznosi 4,96 mL/h (58,7% CV) kod monoterapije daratumumabom, a 4,32 mL/h (43,5% CV) kada se daratumumab primenjuje u kombinaciji sa pomalidomidom i deksametazonom kod pacijenata sa multiplim mijelomom. Kod pacijenata sa AL amiloidozom, vidljivi klirens posle supkutane primene iznosi 210 mL/dan (4,1% CV). Modelom utvrđena geometrijska srednja vrednost poluvremena povezanog sa linearnom eliminacijom iznosi 20,4 dana (22,4% CV) kod monoterapije daratumumabom, a 19,7 dana (15,3% CV) kada se daratumumab primenjuje u kombinaciji sa pomalidomidom i deksametazonom kod pacijenata sa multiplim mijelomom i 27,5 dana (74,0% CV) kod pacijenata sa AL amiloidozom. Kod primene leka u monoterapiji i u kombinaciji, stanje dinamičke ravnoteže postiže se približno 5 meseci nakon početka primene jednom na svake 4 nedelje prema preporučenom rasporedu i dozi (1800 mg; jednom nedeljno tokom 8 nedelja, zatim svake 2 nedelje tokom 16 nedelja, a nakon toga svake 4 nedelje).

Sprovedena je populaciona farmakokinetička analiza zasnovana na podacima o primeni leka DARZALEX, rastvor za injekciju za supkutanu primenu u monoterapiji i kombinovanoj terapiji u ispitivanjima multiplog mijeloma, a predviđeni farmakokinetički parametri izloženosti sažeto su prikazani u tabeli 17.

**Tabela 17: Izloženost daratumumabu nakon primene supkutane formulacije leka DARZALEX (1800 mg) ili intravenske formulacije daratumumaba (16 mg/kg) u monoterapiji kod pacijenata sa multiplim mijelomom**

Farmakokinetički parametri	Ciklusi	Supkutana formulacija daratumumaba Medijana (5.; 95. percentil)	Intravenska formulacija daratumumaba Medijana (5.; 95. percentil)
C <sub>min</sub> (mikrogram/mL)	1. ciklus, 1. nedeljna doza	123 (36; 220)	112 (43; 168)
	2. ciklus, poslednja nedeljna doza (C <sub>min</sub> 1. dana 3. ciklusa)	563 (177; 1063)	472 (144; 809)
C <sub>max</sub> (mikrogram/mL)	1. ciklus, 1. nedeljna doza	132 (54; 228)	256 (173; 327)
	2. ciklus, poslednja nedeljna doza	592 (234; 1114)	688 (369; 1061)
PIK <sub>0-7</sub> <sup>dana</sup> (mikrogram/mL•dan)	1. ciklus, 1. nedeljna doza	720 (293; 1274)	1187 (773; 1619)
	2. ciklus, poslednja nedeljna doza	4017 (1515; 7564)	4019 (1740; 6370)

Populaciona analiza farmakokinetike, korišćenjem podataka dobijenih primenom supkutane injekcije leka DARZALEX u kombinovanoj terapiji pacijenata sa AL amiloidozom, obavljena je sa podacima dobijenim od 211 pacijenata. Sa preporučenom dozom od 1800 mg, predviđene koncentracije daratumumaba bile su neznatno više, ali po pravilu u istom rasponu, u poređenju sa pacijentima sa multiplim mijelomom.

**Tabela 18: Izloženost daratumumabu po primeni supkutane formulacije leka DARZALEX (1 800 mg) kod pacijenata sa AL amiloidozom**

Farmakoninetički parametri	Ciklusi	Supkutani daratumumab Medijana (5. i 95. percentil)
$C_{min}$ (mikrograma/mL)	1. ciklus, 1. nedeljna doza	138 (86; 195)
	2. ciklus, poslednja nedeljna doza (3. ciklus, 1. dan $C_{min}$ )	662 (315; 1 037)
$C_{max}$ (mikrograma /mL)	1. ciklus, 1. nedeljna doza	151 (88; 226)
	2. ciklus, poslednja nedeljna doza	729 (390; 1105)
PIK <sub>0-7 dana</sub> (mikrograma /mL•dan)	1. ciklus, 1. nedeljna doza	908 (482; 1365)
	2. ciklus, poslednja nedeljna doza	4 855 (2562; 7522)

#### Posebne populacije

##### *Starost i pol*

Na temelju populacionih farmakokinetičkih analiza sprovedenih sa pacijentima (starosti od 33 - 92 godine) koji su primali monoterapiju ili različite kombinovane terapije, uticaj starosti na farmakokinetiku daratumumaba nije bio statistički značajan. Nije potrebna individualizacija terapije na osnovu starosti pacijenata.

Pol je imao statistički značajan utjecaj na parametre farmakokinetike daratumumaba kod pacijenata sa multiploim mijelomom, ali ne i kod pacijenata sa AL amiloidozom. Nešto veća izloženost leku je zabeležena kod žena nego u muškaraca, ali razlika u izloženosti se ne smatra klinički značajnom. Nije potrebna individualizacija terapije na osnovu pola pacijenta.

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nisu sprovedena formalna ispitivanja supkutane formulacije leka DARZALEX kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Sprovedene su populacijone farmakokinetičke analize zasnovane na ranijim podacima o funkciji bubrega kod pacijenata sa multiplim mijelomom lečenih supkutanom formulacijom leka DARZALEX kao monoterapijom ili u različitim kombinovanim terapijama kod pacijenata sa multiplim mijelomom ili AL amiloidozom. Nisu primećene klinički značajne razlike u izloženosti daratumumabu između pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i onih sa normalnom funkcijom bubrega.

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Nisu sprovedena formalna ispitivanja supkutane formulacije leka DARZALEX kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Sprovedene su populacione farmakokinetičke analize kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su primali supkutanu formulaciju leka DARZALEX kao monoterapiju ili u različitim kombinovanim terapijama kod pacijenata sa multiplim mijelomom ili AL amiloidozom. Nisu primećene klinički značajne razlike u izloženosti daratumumabu između pacijenata sa normalnom funkcijom jetre i onih sa blagim oštećenjem funkcije jetre. Budući da je broj pacijenata sa umerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre, ne mogu se izneti zaključci za te populacije.

##### *Rasa*

Na osnovu populacionih farmakokinetičkih analiza sprovedenih kod pacijenata koji su primali supkutanu formulaciju leka DARZALEX kao monoterapiju ili u različitim kombinovanim terapijama, izloženost daratumumabu bila je slična nezavisno od rase.

### *Telesna masa*

Primena fiksne doze od 1800 mg supkutane formulacije leka DARZALEX kao monoterapije dovela je do odgovarajuće izloženosti leku u svim podgrupama pacijenata prema telesnoj masi. Kod pacijenata sa multiplim mijelomom srednja vrednost  $C_{\min}$  1. dana 3. ciklusa u podgrupi pacijenata manje telesne mase ( $\leq 65$  kg) bila je 60% viša, a u podgrupi veće telesne mase ( $> 85$  kg) 12% niža nego u grupi koja je primala intravensku formulaciju daratumumaba. Kod nekih pacijenata telesne mase  $> 120$  kg uočena je manja izloženost, koja može dovesti do smanjenog dejstva leka. Međutim, to je uočeno na osnovu ograničenog broja pacijenata.

Kod pacijenata sa AL amiloidozom, nisu zabeležene relevantne razlike u vrednosti koncentracije pred narednu dozu ( $C_{\min}$ ) za sve telesne težine.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Toksikološki podaci dobijeni su iz ispitivanja sa daratumumabom kod šimpanzi i sa surogatom anti-CD38 antitela kod cinomolgus majmuna. Nisu sprovedena nikakva ispitivanja hronične toksičnosti.

Nisu sprovedena nikakva ispitivanja na životinjama da bi se utvrdio karcinogeni potencijal daratumumaba.

Nisu sprovedena nikakva ispitivanja na životinjama da bi se procenilo potencijalno dejstvo daratumumaba na reprodukciju ili razvoj ili da bi se utvrdilo potencijalno dejstvo na plodnost kod mužjaka ili ženki.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti, genotoksičnosti ni plodnosti kod primene rekombinantne humane hijaluronidaze. Nisu uočena dejstva na reproduktivna tkiva i funkciju kao ni sistemska izloženost hijaluronidazi kod majmuna koji su 39 nedelja primali supkutanu dozu od 22000 U/kg nedeljno (doza 12 puta veća od doze predviđene za ljude). Budući da je hijaluronidaza rekombinantan oblik endogene humane hijaluronidaze, ne očekuju se kancerogenost, mutageneza ni dejstva na plodnost.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Rekombinantna humana hijaluronidaza (rHuPH20)

L-histidin

L-histidin-hidrohlorid, monohidrat

L-metionin

Polisorbat 20

Sorbitol (E420)

Voda za injekcije

### **6.2. Inkompatibilnost**

Ovaj lek se ne sme koristiti sa drugim materijalima osim onih koji su navedeni u odeljku 6.6.

### **6.3. Rok upotrebe**

Neotvorena bočica

2 godine.



Tokom roka upotrebe lek se u neotvorenoj bočici može čuvati na ambijentalnoj temperaturi do 30°C jednokratno tokom najviše 24 sata. Nakon što se lek izvadi iz frižidera, ne sme se vraćati u frižider (videti odeljak 6.6).

#### Pripremljeni špric

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost šprica u upotrebi tokom 24 sata u frižideru (2° C - 8 °C), a nakon toga na temperaturi 15 °C - 25 °C ne više od 12 sati i sobnom osvetljenju. Sa mikrobiološkog stanovišta, ako metoda otvaranja ne isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lek se mora primeniti odmah. Ako se ne primeni odmah, trajanje i uslovi čuvanja leka u upotrebi su odgovornost korisnika.

#### **6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju**

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

#### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica (staklo hidrolitičke otpornosti tip I) sa čepom od elastomera, aluminijumskim poklopcem i flip-off zatvaračem u kojoj se nalazi 15 mL rastvora (1800 mg daratumumaba).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 staklena bočica i Uputstvo za lek.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Lek DARZALEX rastvor za injekciju namenjen je isključivo za jednokratnu upotrebu i spreman je za upotrebu.

Lek DARZALEX rastvor za injekciju treba da bude bistar do opalescentan i bezbojan do žut rastvor. Ne sme se koristiti u slučaju pojave neprozirnih čestica, prebojenosti ili prisustva čestica nepoznatog porekla.

Lek DARZALEX rastvor za injekciju je kompatibilan sa špricima od polipropilena ili polietilena; supkutanim infuzionim setovima od polipropilena, polietilena i polivinilhlorida (PVC) i injektionim iglama za transfer od nerđajućeg čelika.

#### Neotvorena bočica

Izvadite lek DARZALEX rastvor za supkutanu injekciju iz frižidera (od 2°C do 8°C) i ostavite da se zagreje do sobne temperature ( $\leq 30$  °C). Neprobušena bočica se može čuvati na sobnoj temperaturi i svetlu najviše tokom 24 sata u spoljašnjem pakovanju radi zaštite od svetlosti. Čuvati zaštićeno od direktne sunčeve svetlosti. Ne mućkati.

#### Pripremljen špric

Pripremiti špric za doziranje u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima. Nakon prebacivanja leka iz bočice u špric, čuvati lek DARZALEX rastvor za supkutanu injekciju najduže 24 sata u frižideru a nakon toga do 12 sati na temperaturi 15 °C - 25 °C i sobnom osvetljenju (videti odeljak 6.3). Ako se čuva u frižideru, pre primene omogućite da rastvor dostigne ambijentalnu temperaturu.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadni materijal treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

**7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD,  
Omladinskih brigada 88B, Beograd - Novi Beograd

**8. BROJ PRVE DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-03481-20-001

**9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

16.07.2021.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

April, 2023.