

03-2021

רופא/ה נכבד/ה  
רוקח/ת נכבד/ה

ברצוננו להביא לידיעתכם את העדכונים בעלון לרופא ובעלון לצרכן של התכשיר:  
העדכון כולל תוספת התוויה ושינוי במשטר המינון, כמפורט מטה.

## Darzalex

המאושר להתוויות הבאות:

- in combination with lenalidomide and dexamethasone or with bortezomib, melphalan and prednisone for the treatment of adult patients with newly diagnosed multiple myeloma who are ineligible for autologous stem cell transplant.
- in combination with bortezomib, thalidomide and dexamethasone for the treatment of adult patients with newly diagnosed multiple myeloma who are eligible for autologous stem cell transplant.
- in combination with lenalidomide and dexamethasone, or bortezomib and dexamethasone, for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy.
- as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, whose prior therapy included a proteasome inhibitor and an immunomodulatory agent and who have demonstrated disease progression on the last therapy.

**השינויים המהותיים בעלון לרופא מופיעים בסעיפים הבאים:**

### 4.2 Posology and method of administration

DARZALEX should be administered by a healthcare professional, in an environment where resuscitation facilities are available.

Pre- and post-infusion [medications/medicinal products](#) should be administered to reduce the risk of infusion-related reactions (IRRs) with daratumumab. See below “Recommended concomitant [medications/medicinal products](#)”, “Management of infusion-related reactions” and section 4.4.

....

#### *Management of infusion-related reactions*

Pre-infusion [medications/medicinal products](#) should be administered to reduce the risk of infusion-related reactions (IRRs) prior to treatment with DARZALEX.

For IRRs of any grade/severity, immediately interrupt the DARZALEX infusion and manage symptoms.

Management of IRRs may further require reduction in the rate of infusion, or treatment discontinuation of DARZALEX as outlined below (see section 4.4).

- Grade 1-2 (mild to moderate): Once reaction symptoms resolve, the infusion should be resumed at no more than half the rate at which the IRR occurred. If the patient does not experience any further IRR symptoms, infusion rate escalation may be resumed at increments and intervals as clinically appropriate up to the maximum rate of 200 mL/hour (Table 5).
- Grade 3 (severe): Once reaction symptoms resolve, restarting of the infusion may be considered at no more than half the rate at which the reaction occurred. If the patient does not experience additional symptoms, infusion rate escalation may be resumed at increments and intervals as appropriate (Table 5). The procedure above should be repeated in the event of recurrence of Grade 3 symptoms. Permanently discontinue DARZALEX upon the third occurrence of a Grade 3 or greater infusion reaction.
- Grade 4 (life-threatening): Permanently discontinue DARZALEX treatment.

#### *Missed dose (s)*

If a planned dose of DARZALEX is missed, the dose should be administered as soon as possible and the dosing schedule should be adjusted accordingly, maintaining the treatment interval.

#### *Dose modifications*

No dose reductions of DARZALEX are recommended. Dose delay may be required to allow recovery of blood cell counts in the event of haematological toxicity (see section 4.4). For information concerning medicinal products given in combination with DARZALEX, see corresponding Summary of Product Characteristics.

#### Recommended concomitant medicinal products/medications

##### Pre-infusion medicinal product/medication

Pre-infusion medicinal products/medications should be administered to reduce the risk of IRRs to all patients 1-3 hours prior to every infusion of DARZALEX as follows:

- Corticosteroid (long-acting or intermediate-acting)
  - Monotherapy:  
Methylprednisolone 100 mg, or equivalent, administered intravenously. Following the second infusion, the dose of corticosteroid may be reduced (oral or intravenous methylprednisolone 60 mg).
  - Combination therapy:  
Dexamethasone 20 mg (or equivalent), administered prior to every DARZALEX infusion. When dexamethasone is the background-regimen specific corticosteroid, the dexamethasone treatment dose will instead serve as pre-infusion medicinal product/medication on DARZALEX infusion days (see section 5.1).  
Dexamethasone is given intravenously prior to the first DARZALEX infusion and oral administration may be considered prior to subsequent infusions. Additional background regimen specific corticosteroids (e.g. prednisone) should not be taken on DARZALEX infusion days when patients have received dexamethasone as a pre-infusion medicinal product/medication.
- Antipyretics (oral paracetamol 650 to 1,000 mg)
- Antihistamine (oral or intravenous diphenhydramine 25 to 50 mg or equivalent).

Post-infusion ~~medicinal product~~medication

Post-infusion ~~medicinal products~~medications should be administered to reduce the risk of delayed ~~infusion-related reactions~~IRRs as follows:

Monotherapy:

Oral corticosteroid (20 mg methylprednisolone or equivalent dose of an intermediate-acting or long-acting corticosteroid in accordance with local standards) should be administered on each of the two days following all infusions (beginning the day after the infusion).

Combination therapy:

Consider administering low-dose oral methylprednisolone ( $\leq 20$  mg) or equivalent the day after the DARZALEX infusion. However, if a background regimen-specific corticosteroid (e.g. dexamethasone, prednisone) is administered the day after the DARZALEX infusion, additional post-infusion ~~medicinal products~~medications may not be needed (see section 5.1).

Additionally, for patients with a history of chronic obstructive pulmonary disease, the use of post-infusion ~~medicinal products~~medications including short and long acting bronchodilators, and inhaled corticosteroids should be considered. Following the first four infusions, if the patient experiences no major IRRs, these inhaled post-infusion ~~medicinal products~~medications may be discontinued at the discretion of the physician.

...

#### 4.4 Special warnings and precautions for use

##### Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the tradename and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

##### Infusion-related reactions

DARZALEX can cause serious ~~infusion-related reactions~~(IRRs), including anaphylactic reactions (see section 4.8).

All patients should be monitored throughout the infusion for IRRs. For patients that experience any Grade IRRs, continue monitoring post-infusion until symptoms resolve.

In clinical ~~trials~~studies, IRRs were reported in approximately half of all patients treated with DARZALEX.

The majority of IRRs occurred at the first infusion and were Grade 1-2 (see section 4.8). Four percent of all patients had an IRR at more than one infusion. Severe reactions have occurred, including bronchospasm, hypoxia, dyspnoea, hypertension, laryngeal oedema and pulmonary oedema. Symptoms predominantly included nasal congestion, cough, throat irritation, chills, vomiting and nausea. Less common symptoms were wheezing, allergic rhinitis, pyrexia, chest discomfort, pruritus and hypotension (see section 4.8).

Patients should be pre-medicated with antihistamines, antipyretics and corticosteroids to reduce the risk of IRRs prior to treatment with DARZALEX. DARZALEX infusion should be interrupted for IRRs of any severity and medical management/supportive treatment for IRRs

should be instituted as needed. For patients with Grade 1, 2, or 3 IRRs, the infusion rate should be reduced when re-starting the infusion. If an anaphylactic reaction or life-threatening (Grade 4) infusion reaction occurs, appropriate emergency resuscitation should be initiated immediately. DARZALEX therapy should be discontinued immediately and permanently (see sections 4.2 and 4.3).

To reduce the risk of delayed IRRs, oral corticosteroids should be administered to all patients following DARZALEX infusions. Additionally the use of post-infusion [medicinal products](#) [medications](#) (e.g. inhaled corticosteroids, short and long acting bronchodilators) should be considered for patients with a history of chronic obstructive pulmonary disease to manage respiratory complications should they occur (see section 4.2).

#### Neutropenia/Thrombocytopenia

DARZALEX may increase neutropenia and thrombocytopenia induced by background therapy (see section 4.8).

[Monitor c](#)Complete blood cell counts [should be monitored](#) periodically during treatment according to manufacturer's prescribing information for background therapies. [Monitor p](#)Patients with neutropenia [should be monitored](#) for signs of infection. DARZALEX delay may be required to allow recovery of blood cell counts. No dose reduction of DARZALEX is recommended. Consider supportive care with transfusions or growth factors.

#### Interference with indirect antiglobulin test (indirect Coombs Test)

Daratumumab binds to CD38 found at low levels on red blood cells (RBCs) and may result in a positive indirect Coombs test. Daratumumab-mediated positive indirect Coombs test may persist for up to 6 months after the last daratumumab infusion. It should be recognised that daratumumab bound to RBCs may mask detection of antibodies to minor antigens in the patient's serum. The determination of a patient's ABO and Rh blood type are not impacted.

Patients should be typed and screened prior to starting daratumumab treatment. Phenotyping may be considered prior to starting daratumumab treatment as per local practice. Red blood cell genotyping is not impacted by daratumumab and may be performed at any time.

In the event of a planned transfusion blood transfusion centres should be notified of this interference with indirect antiglobulin tests (see section 4.5). If an emergency transfusion is required, non-cross-matched ABO/RhD-compatible RBCs can be given per local blood bank practices.

#### Interference with determination of complete response

Daratumumab is a human IgG kappa monoclonal antibody that can be detected on both, the serum protein electrophoresis (SPE) and immunofixation (IFE) assays used for the clinical monitoring of endogenous M-protein (see section 4.5). This interference can impact the determination of complete response and of disease progression in some patients with IgG kappa myeloma protein.

#### Hepatitis B virus (HBV) reactivation

Hepatitis B virus reactivation, in some cases fatal, has been reported in patients treated with DARZALEX. HBV screening should be performed in all patients before initiation of treatment with DARZALEX.

For patients with evidence of positive HBV serology, monitor for clinical and laboratory signs of HBV reactivation during, and for at least six months following the end of DARZALEX treatment. Manage patients according to current clinical guidelines. Consider consulting a hepatitis disease expert as clinically indicated.

In patients who develop reactivation of HBV while on DARZALEX, suspend treatment with DARZALEX and institute appropriate treatment. Resumption of DARZALEX treatment in patients whose HBV reactivation is adequately controlled should be discussed with physicians with expertise in managing HBV.

#### Excipients

Each 5 mL and 20 mL vial of DARZALEX contains 0.4 mmol and 1.6 mmol (9.3 mg and 37.3 mg) sodium, respectively. This corresponds to 0.46% and 1.86% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult, respectively.

#### Traceability

~~In order to improve the traceability of biological medicinal products, the tradename and the batch number of the administered product should be clearly recorded.~~

...

### 4.8 Undesirable effects

#### Summary of the safety profile

The most frequent adverse reactions of any grade ( $\geq 20\%$ ) were ~~infusion reactions~~ IRRs, fatigue, nausea, diarrhoea, constipation, pyrexia, dyspnoea, cough, neutropenia, thrombocytopenia, anaemia, oedema peripheral, asthenia, peripheral sensory neuropathy and upper respiratory tract infection. Serious adverse reactions were sepsis, pneumonia, bronchitis, upper respiratory tract infection, pulmonary oedema, influenza, pyrexia, dehydration, diarrhoea and atrial fibrillation.

...

**Table 6: Adverse reactions in multiple myeloma patients treated with DARZALEX 16 mg/kg**

System Organ Class	Adverse reaction	Frequency	Incidence (%)	
			Any Grade	Grade 3-4
<b>Infections and infestations</b>	Pneumonia <sup>a</sup>	Very Common	16	10
	Bronchitis <sup>a</sup>		17	2
	Upper respiratory tract infection <sup>a</sup>		41	3
	Urinary tract infection	Common	8	1
	Influenza		5	1*
	Sepsis <sup>a</sup>		4	4
	<u>Cytomegalovirus infection<sup>a</sup></u>		<u>1</u>	<u>&lt;1*</u>
	Hepatitis B Virus reactivation <sup>b</sup>	Uncommon	-	-
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	Neutropenia <sup>a</sup>	Very Common	44	39
	Thrombocytopenia <sup>a</sup>		31	19
	Anaemia <sup>a</sup>		27	12
	Lymphopenia <sup>a</sup>		14	11
	Leukopenia <sup>a</sup>		12	6
<b>Immune system disorders</b>	Anaphylactic reaction <sup>b</sup>	Rare	-	-
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	Decreased appetite	Very Common	12	1
	Hyperglycemia	Common	7	3
	Hypocalcemia		6	1
	Dehydration		3	1*
<b>Nervous system disorders</b>	Peripheral sensory neuropathy	Very Common	32	3

	Paraesthesia		11	<1
	Headache		12	<1*
<b>Cardiac disorders</b>	Atrial fibrillation	Common	4	1
<b>Vascular disorders</b>	Hypertension <sup>a</sup>	Very Common	10	5
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	Cough <sup>a</sup>	Very Common	25	<1*
	Dyspnoea <sup>a</sup>		21	3
	Pulmonary oedema <sup>a</sup>	Common	1	<1
<b>Gastrointestinal disorders</b>	Diarrhoea	Very Common	32	4
	Constipation		33	1
	Nausea		26	2*
	Vomiting		16	1*
	Pancreatitis <sup>a</sup>	Common	1	1
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	Back pain	Very Common	18	2
	Muscle spasms		14	<1*
<b>General disorders and administration site conditions</b>	Fatigue	Very Common	26	4
	Oedema peripheral <sup>a</sup>		26	1
	Pyrexia		23	2
	Asthenia		21	2
	Chills	Common	9	<1*
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>	Infusion-related reaction <sup>c</sup>	Very Common	40	4

\* No Grade 4

<sup>a</sup> Indicates grouping of terms<sup>b</sup> Post-marketing adverse reaction<sup>c</sup> Infusion-related reaction includes terms determined by investigators to be related to infusion, see below**השינויים המהותיים בעלון לצרכן מופיעים בסעיפים הבאים:****אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:****לפני הטיפול בדארזלקס, פנה לרופא או לאחות במקרים הבאים:**

תגובות הנובעות מהעירוי

דארזלקס ניתנת בעירוי (טפטוף) לווריד. לפני ולאחר כל עירוי של דארזלקס, יינתנו לך תרופות שמטרתן להקטין את הסיכוי לתגובות הנובעות מהעירוי (ראה סעיף 3 – "תרופות הניתנות במהלך הטיפול בדארזלקס"). תגובות אלה עלולות להתרחש במהלך העירוי או במהלך 3 הימים לאחר העירוי.

במקרים מסוימים ייתכן ותסבול מתגובה אלרגית חמורה, אשר עלולה להתבטא בהתנפחות הפנים, השפתיים, הפה, הלשון או הגרון, בקשיי בליעה או נשימה או בפריחה מגרדת (חרלת).

פנה לרופא או לאחות באופן מיידי במידה ואתה סובל מתגובות הנובעות מהעירוי המפורטות בראש סעיף 4 – "תופעות לוואי". במידה ואתה סובל מתגובות הנובעות מהעירוי, ייתכן ותזדקק לתרופות נוספות או שיהיה צורך להאט את העירוי או לעצור את העירוי. כאשר התגובות הנובעות מהעירוי ייעלמו או ישתפרו, ניתן יהיה להתחיל שוב בעירוי.

במרבית המקרים תגובות אלה עלולות להתרחש במהלך העירוי הראשון. במידה וחווית תגובות הנובעות מהעירוי בעבר, הסבירות לכך שתסבול מתופעות אלה בשנית נמוכה יותר.

ייתכן והרופא יחליט לא לטפל בדארזלקס במידה ואתה סובל מתגובה חמורה לעירוי.

ירידה בספירות דם

דארזלקס עלולה לגרום לירידה בספירת תאי דם לבנים המסייעים להילחם בזיהומים ולירידה בספירת הטסיות המסייעות בקרישת דם. אגא פנה לרופא או לאחות במידה ואתה מפתח **תסמיני זיהום כמו** חום **גבוה** או **תסמיני ירידה ב** **ספירת הטסיות כמו** סימנים של חבלות או דימום.

**. תופעות לוואי**

כמו בכל תרופה, השימוש בדארזלקס עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.



#### תגובות הנובעות מהעירוי

פנה לרופא או לאחות באופן מיידי, במידה ובמהלך העירוי או ב- 3 ימים שלאחריו אתה חווה אחת מהתופעות הבאות המיוחסות לעירוי. ייתכן ותזדקק לתרופות נוספות או להאטה או הפסקה של העירוי.

תופעות לוואי אלו כוללות את התסמינים הבאים:

התופעות לוואי שכיחות מאוד (common very) – תופעות שמופיעות ביותר ממשמשמש אחד מעשרה

- צמרמורת
- כאב גרון, שיעול
- בחילה
- הקאה
- גרד באף, נזלת או גודש באף
- קוצר נשימה או בעיות נשימה אחרות

תופעות לוואי שכיחות אחרות (common) – תופעות שעלולות להופיע מופיעות ב- 1-10 משתמשים מתוך 100

- אי נוחות בחזה
- סחרחורת (הקשורה ללחץ דם נמוך)
- גרד
- צפצוף נשימתי

תופעות לוואי נדירות (rare) – תופעות שמופיעות ב- 1-10 משתמשים מתוך 10,000  
תגובה אלרגית חמורה אשר עלולה להתבטא בהתנפחות הפנים, השפתיים, הפה, הלשון או הגרון, בקשיי בליעה או נשימה או בפריחה מגרדת (חרלת). "ראה סעיף 2 לפני השימוש בתרופה"  
במידה ואתה חווה אחת מהתופעות מעלה הנובעות מהעירוי, פנה לרופא או לאחות באופן מיידי.

#### תופעות לוואי אחרות

תופעות לוואי שכיחות מאוד (common very) – תופעות שמופיעות ביותר ממשמשמש אחד מעשרה

- חום
- תחושת עייפות מוגברת
- שלשול
- עצירות
- ירידה בתאבון
- כאב ראש
- נזק עצבי העלול לגרום לתחושה של דקירות קלות, נמלול או כאב
- לחץ דם גבוה
- התכווצויות שרירים
- נפיחות בידים, בקרסוליים או ברגליים
- חולשה
- כאב גב
- צמרמורת
- דלקת ריאות
- ברוניטיס
- דלקת בדרכי הנשימה – למשל באף, בסינוסים או בגרון
- ספירה נמוכה של תאי דם אדומים, הנושאים חמצן בדם (אנמיה)
- ספירה נמוכה של תאי דם לבנים, המסייעים להילחם בזיהומים (נויטרופניה, לימפופניה, לויקופניה)
- ספירה נמוכה של תאי דם, תאי דם המסייעים בקרישת הדם (טרומבוציטופניה)
- תחושה לא רגילה בעור (כמו עקצוץ או תחושת מחטים וסיכות בעור)

תופעות לוואי שכיחות (common) – תופעות שמופיעות ב- 1-10 משתמשים מתוך 100

- הפרעות בקצב הלב (פרפור פרוזדורים)
- צבירת נוזלים בריאות אשר גורמת לקוצר נשימה
- שפעת
- זיהום בדרכי השתן
- זיהום חמור בכל הגוף (ספטיס)
- התייבשות
- רמה גבוהה של סוכר בדם
- רמה נמוכה של סידן בדם

J-C Health Care Ltd.

Kibbutz Shefayim 6099000, ISRAEL  
tel +972-9-959-1111  
fax +972-9-958-3636



● לבלב מודלק

● סוג של נגיף הרפס (זיהום בציטומגלויורוס)

תופעות לוואי שאינן שכיחות (uncommon) – תופעות שמופיעות ב- 1-10 משתמשים מתוך 1000

● דלקת בכבד (הפאטיטיס)

....

העלון לרופא והעלון לצרכן נשלחו לפרסום במלואם למאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות. כמו כן, ניתן לקבלם מודפסים בפניה אלינו לטלפון 09-9591111.

בברכה,  
צפריר כהן  
רוקח ממונה