

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DARZALEX 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg daratumumabia (20 mg daratumumabia per ml).

Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 400 mg daratumumabia (20 mg daratumumabia per ml).

Daratumumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG1 κ -vasta-aine CD38-antigeenia vastaan. Se tuotetaan rekombinantti-DNA-tekniikalla nisäkässolulinjassa (kiinanhamsterin munasarja).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 5 ml:n injektiopullo infuusionestettä, liuosta, sisältää 273,3 mg sorbitolia (E420).

Yksi 20 ml:n injektiopullo infuusionestettä, liuosta, sisältää 1 093 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Liuos on väritön tai keltainen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

DARZALEX on tarkoitettu

- yhdistelmänä lenalidomidin ja deksametasonin tai bortetsomibin, melfalaanin ja prednisonin kanssa äskettäin diagnosoidun multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon
- yhdistelmänä bortetsomibin, talidomidin ja deksametasonin kanssa äskettäin diagnosoidun multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka soveltuvat autologiseen kantasolusiirtoon
- yhdistelmänä lenalidomidin ja deksametasonin tai bortetsomibin ja deksametasonin kanssa multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa
- monoterapiana relapsoituneen ja hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, joiden aiempi hoito on sisältänyt proteasomin estäjää ja immunomodulatiivista ainetta ja joiden taudin on osoitettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana.

4.2 Annostus ja antotapa

DARZALEX-valmisteen saa antaa terveydenhuollon ammattilainen hoitopaikassa, jossa on elvytysvälineistö saatavissa.

Potilaalle pitää antaa ennen infuusiota ja sen jälkeen lääkehoitoa daratumumabi-infuusioon liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi. Ks. jäljempänä Samanaikaisesti suositellut lääkevalmisteet, Infuusioon liittyvien reaktioiden hoito ja kohta 4.4.

Annostus

Hoitoaikataulu yhdistelmähoidossa lenalidomidin ja deksametasonin kanssa (4 viikon hoitosykli) ja monoterapiassa

Suosittelut DARZALEX-annos on 16 mg/painokg infuusiona laskimoon taulukossa 1 esitetyn hoitoaikataulun mukaisesti.

Taulukko 1: DARZALEX-hoitoaikataulu yhdistelmähoidossa lenalidomidin ja deksametasonin (Rd) kanssa (neljän viikon hoitosykli) ja monoterapiassa

Viikot	Ajankohta
Viikot 1–8	viikoittain (yhteensä 8 annosta)
Viikot 9–24 ^a	joka toinen viikko (yhteensä 8 annosta)
Viikosta 25 alkaen, kunnes tauti etenee ^b	joka neljäs viikko

^a Siirryttäessä joka toinen viikko tapahtuvaan annosteluun ensimmäinen annos annetaan viikolla 9

^b Siirryttäessä joka neljäs viikko tapahtuvaan annosteluun ensimmäinen annos annetaan viikolla 25

Deksametasonia annetaan 40 mg/viikko (tai > 75-vuotiaille potilaille pienennetty annos 20 mg/viikko).

DARZALEX-infuusioliuoksen kanssa annettavien lääkevalmisteiden annos ja hoitoaikataulu, ks. kohta 5.1 ja kyseisen valmisteen valmisteyhteenveto.

Hoitoaikataulu yhdistelmähoidossa bortetsomibin, melfalaanin ja prednisonin kanssa (6 viikon hoitosykli)

Suosittelut DARZALEX-annos on 16 mg/painokg infuusiona laskimoon taulukossa 2 esitetyn hoitoaikataulun mukaisesti.

Taulukko 2: DARZALEX-hoitoaikataulu yhdistelmähoidossa bortetsomibin, melfalaanin ja prednisonin kanssa (VMP); kuuden viikon hoitosykli)

Viikot	Ajankohta
Viikot 1–6	viikoittain (yhteensä 6 annosta)
Viikot 7–54 ^a	joka kolmas viikko (yhteensä 16 annosta)
Viikosta 55 alkaen, kunnes tauti etenee ^b	joka neljäs viikko

^a Siirryttäessä joka kolmas viikko tapahtuvaan annosteluun ensimmäinen annos annetaan viikolla 7

^b Siirryttäessä joka neljäs viikko tapahtuvaan annosteluun ensimmäinen annos annetaan viikolla 55

Bortetsomibia annetaan ensimmäisen 6 viikon hoitosyklin aikana kaksi kertaa viikossa viikoilla 1, 2, 4 ja 5, minkä jälkeen seuraavien kahdeksan 6 viikon hoitosyklin aikana bortetsomibia annetaan **kerran** viikossa viikoilla 1, 2, 4 ja 5. Lisätietoja DARZALEX-valmisteen kanssa annettavan VMP-hoidon annoksesta ja hoitoaikataulusta, ks. kohta 5.1.

Hoitoaikataulu käytettäessä yhdistelmänä bortetsomibin, talidomidin ja deksametasonin kanssa (neljän viikon hoitosykli) äskettäin diagnosoidun multippelin myelooman hoitoon potilaille, jotka soveltuvat autologiseen kantasolusiirtoon

Suosittelut DARZALEX-annos on 16 mg/painokg infuusiona laskimoon taulukossa 3 esitetyn hoitoaikataulun mukaisesti.

Taulukko 3: DARZALEX-hoitoaikataulu käytettäessä yhdistelmänä bortetsomibin, talidomidin ja deksametasonin kanssa (VTd); neljän viikon hoitosykli)

Hoitovaihe	Viikot	Ajankohta
Induktio	Viikot 1–8	viikoittain (yhteensä 8 annosta)
	Viikot 9–16 ^a	joka toinen viikko (yhteensä 4 annosta)
Lopeta suuriannoksisen solunsalpaajahoidon ja autologisen kantasolusiirron ajaksi		
Konsolidaatio	Viikot 1–8 ^b	joka toinen viikko (yhteensä 4 annosta)

^a Siirryttäessä joka toinen viikko tapahtuvaan annosteluun ensimmäinen annos annetaan viikolla 9

^b Jatkettaessa hoitoa autologisen kantasolusiirron jälkeen joka toinen viikko tapahtuvan annostelun ensimmäinen annos annetaan viikolla 1

Deksametasonia annetaan 40 mg hoitosykliden 1 ja 2 päivinä 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 ja 23. Hoitosykleissä 3–4 annetaan 40 mg päivinä 1–2 ja 20 mg seuraavina antopäivinä (päivät 8, 9, 15, 16). Hoitosykleissä 5 ja 6 deksametasonia annetaan 20 mg päivinä 1, 2, 8, 9, 15 ja 16.

DARZALEX-valmisteen kanssa annettavien lääkevalmisteiden annokset ja hoitoaikataulut, ks. kohta 5.1 ja kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvetot.

Hoitoaikataulu käytettäessä yhdistelmänä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa (kolmen viikon hoitosykli)

Suositeltu DARZALEX-annos on 16 mg/painokg infuusiona laskimoon taulukossa 4 esitetyn hoitoaikataulun mukaisesti.

Taulukko 4: DARZALEX-hoitoaikataulu käytettäessä yhdistelmänä bortetsomibin ja deksametasonin (Vd) kanssa (kolmen viikon hoitosykli)

Viikot	Ajankohta
Viikot 1–9	viikoittain (yhteensä 9 annosta)
Viikot 10–24 ^a	joka kolmas viikko (yhteensä 5 annosta)
Viikosta 25 alkaen, kunnes tauti etenee ^b	joka neljäs viikko

^a Siirryttäessä joka kolmas viikko tapahtuvaan annosteluun ensimmäinen annos annetaan viikolla 10

^b Siirryttäessä joka neljäs viikko tapahtuvaan annosteluun ensimmäinen annos annetaan viikolla 25

Deksametasonia annetaan 20 mg bortetsomibihoidon ensimmäisten kahdeksan hoitosyklin päivinä 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ja 12 tai pienennetty annos 20 mg/viikko, jos potilas on > 75-vuotias tai alipainoinen (painoindeksi < 18,5), potilaalla on huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes mellitus tai potilas ei ole aiemmin sietänyt steroidihoitoa.

DARZALEX-infusioliuoksen kanssa annettavien lääkevalmisteiden annos ja hoitoaikataulu, ks. kohta 5.1 ja kyseisen valmisteen valmisteyhteenveto.

Infuusionopeus

Kun DARZALEX-infusioliuos on laimennettu, se pitää antaa laskimoon aloitusnopeudella, joka mainitaan jäljempänä taulukossa 5. Infuusionopeuden lisäämistä voidaan harkita vain, jos potilaalle ei ole ilmaantunut infuusioreaktioita.

Ensimmäinen viikolla 1 annettavaksi määrätty annos 16 mg/kg voidaan annon helpottamiseksi jakaa kahdelle peräkkäiselle päivälle eli 8 mg/kg päivänä 1 ja 8 mg/kg päivänä 2, ks. taulukko 5 jäljempänä.

Taulukko 5: DARZALEX-infuusion (16 mg/kg) antonopeudet

	Laimennustilavuus	Aloitussopeus (ensimmäinen tunti)	Nopeuden lisäys ^a	Maksiminopeus
Viikon 1 infuusio				
<i>Vaihtoehto 1 (kerta-infuusio)</i>				
Viikko 1, päivä 1 (16 mg/kg)	1000 ml	50 ml/tunti	50 ml/tunti joka tunti	200 ml/tunti
<i>Vaihtoehto 2 (jaettu infuusioannos)</i>				
Viikko 1, päivä 1 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/tunti	50 ml/tunti joka tunti	200 ml/tunti
Viikko 1, päivä 2 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/tunti	50 ml/tunti joka tunti	200 ml/tunti
Viikon 2 (16 mg/kg) infuusio^b	500 ml	50 ml/tunti	50 ml/tunti joka tunti	200 ml/tunti
Seuraavat (viikosta 3 lähtien, 16 mg/kg) infuusiot^c	500 ml	100 ml/tunti	50 ml/tunti joka tunti	200 ml/tunti

-
- ^a Infuusionopeuden lisäämistä voidaan harkita vain, jos potilaalle ei ole ilmaantunut infuusioreaktioita.
- ^b Laimennustilavuutta 500 ml voidaan käyttää annoksen 16 mg/kg yhteydessä vain, jos potilaalle ei ole ilmaantunut edellisellä viikolla infuusioon liittyneitä reaktioita. Muussa tapauksessa käytetään laimennustilavuutta 1000 ml.
- ^c Muutettua infuusionopeutta (100 ml/tunti) tulisi käyttää seuraavien infuusioiden yhteydessä (eli viikosta 3 eteenpäin) vain, jos potilaalle ei ole ilmaantunut edellisten infuusioiden yhteydessä infuusioon liittyneitä reaktioita. Muussa tapauksessa hoitoa jatketaan noudattamalla taulukossa viikon 2 infuusionopeutta koskevia ohjeita.

Infuusioon liittyvien reaktioiden hoito

Potilaalle pitää antaa ennen DARZALEX-infuusiota esilääkitys, jotta infuusioon liittyvien reaktioiden riskiä voidaan vähentää.

Jos potilaalle ilmaantuu minkä tahansa graduksen/vakavuusasteen infuusioon liittyvä reaktio, DARZALEX-infuusion antaminen pitää heti keskeyttää ja oireet hoitaa.

Infuusioon liittyvien reaktioiden hoito saattaa edellyttää myös infuusionopeuden hidastamista tai DARZALEX-hoidon lopettamisen, kuten jäljempänä esitetään (ks. kohta 4.4).

- Gradus 1–2 (lievä tai keskivaikea): Kun reaktion oireet häviävät, infuusiota pitää jatkaa vähintään puolta hitaammalla antonopeudella siihen infuusionopeuteen nähden, jolla infuusioon liittyvä reaktio ilmaantui. Jos potilaalle ei ilmaannu muita infuusioon liittyvän reaktion oireita, infuusionopeutta voidaan lisätä kliinisesti sopivin lisäyksin ja väliajoin enintään nopeuteen 200 ml/tunti (taulukko 5).
- Gradus 3 (vaikea-asteinen): Kun reaktion oireet häviävät, infuusion aloittamista uudelleen voidaan harkita vähintään puolta hitaammalla antonopeudella siihen infuusionopeuteen nähden, jolla infuusioon liittyvä reaktio ilmaantui. Jos potilaalle ei ilmaannu lisäoireita, infuusionopeutta voidaan taas lisätä sopivin lisäyksin ja väliajoin (taulukko 5). Jos graduksen 3 oireet uusiutuvat, edellä mainitut toimenpiteet pitää toistaa. Jos graduksen ≥ 3 infuusioreaktio ilmaantuu kolmannen kerran, DARZALEX-hoito pitää lopettaa pysyvästi.
- Gradus 4 (hengenvaarallinen): Lopeta DARZALEX-hoito pysyvästi.

Annoksen antamatta jääminen

Jos suunniteltu DARZALEX-annos jää antamatta, annos pitää antaa mahdollisimman pian ja hoitoaikataulua pitää muuttaa vastaavasti siten, että annosväli säilyy ennallaan.

Annosmuutokset

DARZALEX-annoksen pienentämistä ei suositella. Jos potilaalla on hematologista toksisuutta, annoksen antamista saattaa olla tarpeen siirtää myöhempään ajankohtaan, jotta verisolujen määrät voivat korjautua (ks. kohta 4.4). Tiedot DARZALEX-infusioliuoksen kanssa yhdistelmänä annettavista lääkevalmisteista, ks. kyseisen valmisteiden valmisteyhteenveto.

Samanaikaisesti suositellut lääkevalmisteet

Ennen infuusiota annettava lääkitys

Kaikille potilaille pitää antaa 1–3 tuntia ennen jokaista DARZALEX-infuusiota lääkitys infuusioon liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi seuraavasti:

- kortikosteroidia (pitkä- tai keskipitkävaikutteista)
 - Monoterapia:
100 mg metyyliiprednisolonia tai tätä vastaavaa laskimoon. Kortikosteroidiannosta voidaan pienentää (60 mg metyyliiprednisolonia suun kautta tai laskimoon) toisen infuusion jälkeen.
 - Yhdistelmähoito:
20 mg deksametasonia (tai vastaavaa) ennen jokaista DARZALEX-infuusiota. Kun deksametasoni on peruslääkityksenä käytettävä runkohoitospesifinen kortikosteroidi, deksametasonihoidon annos toimii esilääkityksenä DARZALEX-infuusion antopäivinä (ks. kohta 5.1).
Deksametasoni annetaan ennen ensimmäistä DARZALEX-infuusiota laskimoon, ja seuraavien infuusioiden yhteydessä voidaan harkita sen antamista suun kautta. Jos potilas

on saanut deksametasonia esilääkityksenä, DARZALEX-infuusion antopäivinä ei pidä ottaa lisäksi peruslääkityksenä runkohoitospesifistä kortikosteroidia (esim. prednisonia).

- antipyreettejä (650–1 000 mg parasetamolia suun kautta)
- antihistamiinia (25–50 mg difenhydramiinia suun kautta tai laskimoon tai vastaavaa).

Infuusion jälkeen annettava lääkitys

Infuusion jälkeen on annettava lääkitystä viivästyneiden infuusioon liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi seuraavasti:

- Monoterapia:
Kortikosteroidia suun kautta (20 mg metyyliiprednisolonia tai vastaava annos keskipitkä- tai pitkävaikutteista kortikosteroidia paikallisen hoitokäytännön mukaan) kahtena infuusion jälkeisenä päivänä (infuusion antoa seuraavasta päivästä alkaen).
- Yhdistelmähoito:
Harkitse pientä metyyliiprednisoloniannosta suun kautta (≤ 20 mg) tai vastaavaa DARZALEX-infuusion jälkeisenä päivänä. Jos DARZALEX-infuusion jälkeisenä päivänä annetaan peruslääkityksenä runkohoitospesifistä kortikosteroidia (esim. deksametasonia, prednisonia), muuta infuusion jälkeen annettavaa lääkitystä ei välttämättä tarvita (ks. kohta 5.1).

Jos potilaalla on aiemmin ollut krooninen ahtauttava keuhkosairaus, lyhyt- ja pitkävaikutteista keuhkoputkia laajentavaa lääkitystä ja inhaloitavia kortikosteroideja pitää lisäksi harkita osaksi infuusion jälkeistä lääkitystä. Jos potilaalle ei neljän ensimmäisen infuusion jälkeen ilmaannu vakavia infuusioon liittyviä reaktioita, infuusion jälkeen käytettyjen inhaloitavien lääkevalmisteiden käyttö voidaan lääkärin harkinnan mukaan lopettaa.

Herpes zoster -viruksen reaktivaation estohoito

Herpes zoster -viruksen reaktivaation estämiseksi pitää harkita estohoitoa viruslääkkeillä.

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Daratumumabin käyttöä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tutkittu varsinaisissa tutkimuksissa. Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Daratumumabin käyttöä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tutkittu varsinaisissa tutkimuksissa.

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät

Annosmuutoksia ei katsota tarpeellisiksi (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

DARZALEX-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

DARZALEX on tarkoitettu annettavaksi laskimoon. Se annetaan infuusiona laskimoon sen jälkeen, kun se on laimennettu 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridiliuoksella. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infuusioon liittyvät reaktiot

DARZALEX voi aiheuttaa vakavia infuusioon liittyviä reaktioita, mukaan lukien anafylaktisia reaktioita (ks. kohta 4.8). Nämä reaktiot voivat olla henkeä uhkaavia, ja kuolemaan johtaneita reaktioita on raportoitu.

Kaikkia potilaita pitää seurata koko infuusion ajan infuusioon liittyvien reaktioiden havaitsemiseksi. Jos potilaalle ilmaantuu minkä tahansa graduksen infuusioon liittyvä reaktio, seurantaa jatketaan infuusion jälkeen, kunnes oireet häviävät.

Infuusioon liittyviä reaktioita raportoitiin kliinisissä tutkimuksissa noin puolella kaikista DARZALEX-hoitoa saaneista potilaista.

Suurin osa infuusioon liittyneistä reaktioista ilmaantui ensimmäisen infuusion yhteydessä, ja niiden vaikeusaste oli gradus 1–2 (ks. kohta 4.8). Neljälle prosentille potilaista ilmaantui infuusioon liittynyt reaktio useammin kuin yhden infuusion yhteydessä. Vaikea-asteisia reaktioita, kuten bronkospasmia, hypoksiaa, hengenahdistusta, hypertensiota, kurkunpään turvotusta, keuhkoedeemaa ja silmiin liittyviä haittavaikutuksia (mukaan lukien silmän suonikalvon effuusiota, akuuttia likitaittoisuutta ja akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa), on esiintynyt. Oireita olivat pääasiassa nenän tukkoisuus, yskä, kurkun ärsytys, vilunväristykset, oksentelu ja pahoinvointi. Harvinaisempia oireita olivat hengityksen vinkuminen, allerginen nuha, kuume, epämukavat tuntemukset rintakehässä, kutina, hypotensio ja hämärtyne näkö (ks. kohta 4.8).

Potilaille pitää antaa ennen DARZALEX-hoitoa esilääkityksenä antihistamiineja, antipyreettejä ja kortikosteroideja, jotta infuusioon liittyvien reaktioiden riskiä voidaan vähentää. Jos potilaalle ilmaantuu minkä tahansa vaikeusasteen infuusioon liittyvä reaktio, DARZALEX-infuusion antaminen pitää keskeyttää, ja infuusioon liittyvään reaktioon pitää tarvittaessa aloittaa hoito tai tukitoimenpiteet. Kun infuusion antamista jatketaan potilaalle, jolle on ilmaantunut graduksen 1, 2 tai 3 infuusioon liittyvä reaktio, infuusionopeutta pitää hidastaa. Jos potilaalle ilmenee anafylaktinen reaktio tai hengenvaarallinen (gradus 4) infuusioon liittyvä reaktio, asianmukaiset kiireelliset elvytystoimenpiteet pitää käynnistää heti. DARZALEX-hoito pitää lopettaa heti ja pysyvästi (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Potilaille pitää antaa DARZALEX-infuusion jälkeen kortikosteroideja suun kautta viivästyneiden infuusioon liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi. Infuusion jälkeistä lääkitystä (esim. inhaloitavia kortikosteroideja, lyhyt- ja pitkävaikutteisia keuhkoputkia laajentavia lääkkeitä) pitää lisäksi harkita mahdollisten hengityselinkomplikaatioiden hoitoon, jos potilaalla on aiemmin ollut krooninen ahtauttava keuhkosairaus. Jos potilaalle ilmaantuu silmäoireita, keskeytä DARZALEX-infuusio ja pyydä heti silmälääkärin arvio ennen kuin DARZALEX-hoitoa jatketaan (ks. kohta 4.2).

Neutropenia/trombosytopenia

DARZALEX saattaa lisätä runkohoidosta aiheutuvaa neutropeniaa ja trombosytopeniaa (ks. kohta 4.8).

Täydellistä verenkuvaa pitää seurata hoidon aikana säännöllisin väliajoin runkohoitoon kuuluvien valmisteiden valmistetietojen mukaisesti. Neutropeenisiä potilaita pitää tarkkailla infektion oireiden havaitsemiseksi. DARZALEX-hoidon siirtäminen myöhempään ajankohtaan saattaa olla tarpeen, jotta

verisolujen määrät voivat korjautua. DARZALEX-annoksen pienentämistä ei suositella. Harkitse verensiirtoja tai kasvutekijöitä tukihoidona.

Vaikutukset epäsuoraan antiglobuliinikokeeseen (epäsuoraan Coombsin kokeeseen)

Daratumumabi sitoutuu CD38-proteiiniin, jota on pieninä pitoisuuksina veren punasolujen pinnalla, ja se saattaa aiheuttaa epäsuoran Coombsin kokeen positiivisen testituloksen. Epäsuoran Coombsin kokeen tulokset voivat olla daratumumabin vaikutuksesta positiivisia enimmillään kuuden kuukauden ajan viimeisen daratumumabi-infuusion jälkeen. On syytä huomioida, että veren punasoluihin sitoutunut daratumumabi saattaa häiritä minor-antigeeneihin kohdistuvien vasta-aineiden havaitsemista potilaan seerumista. Potilaan ABO- ja Rh-veriryhmien määrittäminen ei häiriinny.

Potilaalle pitää tehdä tyypitys ja seulonta ennen daratumumabihoidon aloittamista. Ennen daratumumabihoidon aloittamista pitää harkita fenotyypitystä paikallisen käytännön mukaisesti. Daratumumabi ei vaikuta veren punasolujen genotyypitykseen, joten se voidaan tehdä milloin tahansa.

Jos potilaalle suunnitellaan verensiirtoa, veripalveluyksikölle pitää kertoa epäsuorien antiglobuliinitestien tällaisesta häiriintymisestä (ks. kohta 4.5). Jos verensiirto on tarpeen hätätilanteessa, voidaan antaa ABO/RhD-yhteensopivia punasoluja ilman sopivuuskoetta paikallisen veripalveluyksikön käytännön mukaan.

Täydellisen vasteen määrittämisen häiriintyminen

Daratumumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG-kappa-vasta-aine, joka voidaan havaita sekä seerumin proteiinielektroforeesi- (SPE) että immunofiksaatio- (IFE) määrittämisellä, joita käytetään endogeenisen M-proteiinin kliiniseen seurantaan (ks. kohta 4.5). Tämä voi häiritä täydellisen vasteen ja taudin etenemisen määrittämistä joillakin potilailla, joilla on IgG-kappamyeloomaproteiinia.

Hepatiitti B -viruksen (HBV) reaktivaatio

DARZALEX-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu hepatiitti B -viruksen reaktivaatiota, joka on joissakin tapauksissa johtanut potilaan kuolemaan. Kaikille potilaille pitää tehdä hepatiitti B -viruksen seulonta ennen DARZALEX-hoidon aloittamista.

Jos potilas todetaan serologisesti HBV-positiiviseksi, seuraa hepatiitti B -viruksen reaktivaatioon viittaavia kliinisiä oireita ja laboratoriokoetuloksia DARZALEX-hoidon aikana ja vähintään kuuden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Hoida potilasta voimassa olevien kliinisten ohjeistojen mukaisesti. Harkitse hepatiittiin perehtyneen asiantuntijan konsultoimista kliinisen tarpeen mukaan. Jos potilaalle kehittyy hepatiitti B -viruksen reaktivaatio DARZALEX-hoidon aikana, keskeytä DARZALEX-hoito, ja aloita tilanteen edellyttämä hoito. DARZALEX-hoidon jatkamisesta potilailla, joilla hepatiitti B -viruksen reaktivaatio on riittävästi hallinnassa, pitää keskustella sellaisen lääkärin kanssa, jolla on asiantuntemusta hepatiitti B -virusinfektion hoitamisesta.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää sorbitolia (E420). Potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), ei saa antaa tätä lääkevalmistetta, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.

Kunkin potilaan yksityiskohtaiset HFI-oireisiin liittyvät esitiedot on selvitettävä ennen tämän lääkevalmisteen antoa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Daratumumabi on monoklonaalinen IgG1 κ -vasta-aine, joten erittyminen munuaisten kautta tai maksaentsyymivälitteinen metabolia eivät ole muuttumattoman daratumumabin todennäköisiä pääasiallisia eliminaatioreittejä. Lääkkeitä metaboloivissa entsyymeissä esiintyvän vaihtelun ei sinänsä

oleteta vaikuttavan daratumumabin eliminaatioon. Daratumumabi sitoutuu suurella affiniteetilla CD38-proteiinin yksilölliseen epitooppiin, joten se ei oletettavasti muuta lääkkeitä metaboloivia entsyymejä.

Daratumumabin sekä lenalidomidin, pomalidomidin, talidomidin, bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmän kliininen farmakokineettinen arviointi ei osoittanut kliinisesti oleellisia yhteisvaikutuksia daratumumabin ja näiden pienimolekyylisten lääkevalmisteiden välillä.

Vaikutukset epäsuoraan antiglobuliinikokeeseen (epäsuoraan Coombsin kokeeseen)

Daratumumabi sitoutuu veren punasolujen pinnalla CD38-proteiiniin ja häiritsee yhteensopivuustestausta, vasta-aineiden seulonta ja veriryhmien sopivuuskoe (ristikoe) mukaan lukien (ks. kohta 4.4). Daratumumabin testejä häiritsevää vaikutusta voidaan vähentää mm. käsittelemällä reagenssin punasolut ditiotreitolilla (DTT), jotta daratumumabin sitoutuminen häiriintyy, tai muilla paikallisesti validoiduilla menetelmillä. Koska Kell-veriryhmäjärjestelmä on myös herkkä DTT-käsittelylle, potilaalle pitää antaa Kell-negatiivisia yksikköjä sen jälkeen, kun allovesta-aineet on suljettu pois tai tunnistettu DTT-käsiteltyjen punasolujen avulla. Vaihtoehtoisesti voidaan harkita myös fenotyypitystä tai genotyypitystä (ks. kohta 4.4).

Vaikutukset seerumin proteiinielektroforeesi- ja immunofiksaatiokokeisiin

Daratumumabi voidaan havaita sekä seerumin proteiinielektroforeesi- (SPE) että immunofiksaatio (IFE) -määrityksellä, joita käytetään sairauden monoklonaalisten immunoglobuliinien (M-proteiinin) seurantaan. Se voi aiheuttaa SPE- ja IFE-määritysten virheellisesti positiivisen tuloksen, jos potilaalla on IgG-kappamyeloomaproteiinia, mikä vaikuttaa *International Myeloma Working Group* (IMWG) -kriteerien mukaiseen täydellisen vasteen arviointiin. Jos potilaalla on pitkään erittäin hyvä osittainen vaste ja daratumumabin epäillään häiritsevän määritystä, on harkittava validoitua daratumumabispesifistä immunofiksaatiomääritystä, jotta daratumumabi ja potilaan seerumissa mahdollisesti jäljellä oleva endogeeninen M-proteiini voidaan erottaa toisistaan ja täydellinen vaste saadaan siten paremmin määritetyksi.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää tehokasta ehkäisyä daratumumabihoidon aikana ja kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja daratumumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). DARZALEX-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö daratumumabi ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko DARZALEX-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Daratumumabista miehen tai naisen hedelmällisyyteen mahdollisesti aiheutuvien vaikutusten arvioimiseksi ei ole tietoja saatavissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

DARZALEX-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Daratumumabia käyttäneillä potilailla on kuitenkin raportoitu uupumusta, mikä pitää ottaa huomioon autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimpiä minkä tahansa vaikeusasteen haittavaikutuksia (≥ 20 %:lla potilaista) olivat infuusioreaktiot, uupumus, pahoinvointi, ripuli, ummetus, kuume, hengenahdistus, yskä, neutropenia, trombosytopenia, anemia, raajojen turvotus, astenia, perifeerinen sensorinen neuropatia ja ylähengitysteiden infektio. Vakavia haittavaikutuksia olivat sepsis, keuhkokuume, keuhkoputkitulehdus, ylähengitysteiden infektio, keuhkoedeema, influenssa, kuume, elimistön kuivuminen, ripuli ja eteisvärinä.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 6 esitetään yhteenveto DARZALEX-hoitoa saaneilla potilailla esiintyneistä haittavaikutuksista. Tiedot kuvastavat DARZALEX-altistusta (16 mg/kg) 2 066:lla multipplia myeloomaa sairastavalla potilaalla, joista 1 910 potilasta sai DARZALEX-infuusioliuosta yhdistelmänä peruslääkitysten kanssa ja 156 potilasta sai DARZALEX-infuusioliuosta monoterapiana. Myös markkinoille tulon jälkeiset haittavaikutukset mainitaan taulukossa.

Tutkimuksessa MMY3006 CD34+-solusaaliin määrä oli D-VTd-ryhmässä numeerisesti pienempi kuin VTd-ryhmässä (mediaani: D-VTd: $6,3 \times 10^6$ /kg; VTd: $8,9 \times 10^6$ /kg) sekä niillä, joilla solut saatiin mobilisoidua, useampi D-VTd-ryhmän potilas sai pleriksaforia verrattuna VTd-ryhmän potilaisiin (D-VTd: 21,7 %; VTd: 7,9 %). Siirteen kiinnittyminen ja hematopoeiesin elpyminen oli D-VTd- ja VTd-ryhmien siirteen saaneilla tutkittavilla yhtä yleistä (D-VTd: 99,8 %; VTd: 99,6 %; mikä mitattiin ilman verensiirtoa seuraavilla solumäärillä: neutrofiilit $> 0,5 \times 10^9$ /l, leukosyytit $> 1,0 \times 10^9$ /l, ja trombosyytit $> 50 \times 10^9$ /l).

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($> 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 6: Haittavaikutukset DARZALEX-hoitoa annoksella 16 mg/kg saaneilla multipplia myeloomaa sairastavilla potilailla

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintyvyys	Ilmaantuvuus (%)	
			Kaikki gradukset	Gradus 3–4
Infektiot	Ylähengitystieinfektio ^a	Hyvin yleinen	41	3
	Keuhkoputkitulehdus ^a		17	2
	Keuhkokuume ^a		16	10
	Virtsatieinfektio	Yleinen	8	1
	Influenssa		5	1*
	Sepsis ^a		4	4
	Sytomegalovirusinfektio ^a		1	< 1*
	Covid-19-tauti ^d		7	4
Hepatiitti B -viruksen reaktivaatio ^b	Melko harvinainen	-	-	

Veri ja imukudos	Neutropenia ^a	Hyvin yleinen	44	39
	Trombositopenia ^a		31	19
	Anemia ^a		27	12
	Lymfopenia ^a		14	11
	Leukopenia ^a		12	6
Immuunijärjestelmä	Hypogammaglobulinemia ^a	Yleinen	3	< 1*
	Anafylaktinen reaktio ^b	Harvinainen	-	-
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Heikentynyt ruokahalu	Hyvin yleinen	12	1
	Hyperglykemia	Yleinen	7	3
	Hypokalsemia		6	1
	Elimistön kuivuminen		3	1*
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia	Hyvin yleinen	32	3
	Päänsärky		12	< 1*
	Parestesiat		11	< 1
	Pyörtyminen	Yleinen	2	2*
Sydän	Eteisvärinä	Yleinen	4	1
Verisuonisto	Hypertensio ^a	Hyvin yleinen	10	5
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä ^a	Hyvin yleinen	25	< 1*
	Hengenahdistus ^a		21	3
	Keuhkoedeema ^a	Yleinen	1	< 1
Ruoansulatuselimistö	Ummetus	Hyvin yleinen	33	1
	Ripuli		32	4
	Pahoinvointi		26	2*
	Oksentelu		16	1*
	Haimatulehdus ^a	Yleinen	1	1
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkääkipu	Hyvin yleinen	18	2
	Lihasspasmit		14	< 1*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus	Hyvin yleinen	26	4
	Raajojen turvotus ^a		26	1
	Kuume		23	2
	Astenia		21	2
	Vilunväristykset	Yleinen	9	< 1*
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Infuusioon liittyvät reaktiot ^c	Hyvin yleinen	40	4

* Ei gradus 4

^a Viittaa termien yhdistelmään

^b Markkinoille tulon jälkeinen haittavaikutus

^c Infuusioon liittyvät reaktiot sisältävät myös tutkijan infuusioon liittyviksi määrittelemät termit, ks. jäljempänä

^d Ilmaantuvuus perustuu niiden potilaiden alaryhmään, jotka saivat tutkimuksissa MMY3003, MMY3006, MMY3008 ja MMY3013 vähintään yhden tutkimushoitoannoksen 1. helmikuuta 2020 tai sen jälkeen (covid-19-pandemian alkua).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyvien reaktioiden minkä tahansa graduksen ilmaantuvuus kliinisissä tutkimuksissa (monoterapia ja yhdistelmähoidot; N = 2 066) oli ensimmäisen DARZALEX-infuusion (16 mg/kg, viikko 1) yhteydessä 37 %, viikon 2 infuusion yhteydessä 2 % ja seuraavien infuusioiden yhteydessä kumulatiivisesti 6 %. Alle 1 %:lla potilaista oli graduksen 3/4 infuusioon liittynyt reaktio viikon 2 tai sitä myöhempien infuusioiden yhteydessä.

Ajan mediaani reaktion ilmaantumiseen oli 1,5 tuntia (vaihteluväli: 0–72,8 tuntia). Infuusioiden muuttamisprosentti reaktioiden vuoksi oli 36 %. Infuusion (16 mg/kg) kestoajan mediaani oli ensimmäisen viikon infuusion yhteydessä noin 7 tuntia, toisen viikon infuusion yhteydessä noin 4 tuntia ja seuraavien infuusioiden yhteydessä noin 3 tuntia.

Vaikea-asteisia infuusioon liittyneitä reaktioita olivat bronkospasmi, hengenahdistus, kurkunpään turvotus, keuhkoedeema, silmiin liittyvät haittavaikutukset (mukaan lukien silmän suonikalvon effuusio, akuutti likitaittoisuus ja akuutti ahdaskulmaglaukooma), hypoksia ja hypertensio. Muita infuusioon liittyneitä reaktioita olivat nenän tukkoisuus, yskä, vilunväristykset, kurkun ärsytys, hämärtyneet näkö, oksentelu ja pahoinvointi (ks. kohta 4.4).

DARZALEX-hoito keskeytettiin autologisen kantasolusiirron yhteydessä (tutkimus MMY3006) 3,75 kuukaudeksi (mediaani) (vaihteluväli: 2,4; 6,9 kuukautta), ja kun DARZALEX-hoitoa jatkettiin, infuusioon liittyvien reaktioiden ilmaantuvuus autologisen kantasolusiirron jälkeen annetun ensimmäisen infuusion yhteydessä oli 11 %. Hoitoa jatkettaessa käytettiin samaa infuusionopeutta / laimennettua tilavuutta, jota käytettiin viimeisessä DARZALEX-infusiiossa ennen hoidon keskeyttämistä autologisen kantasolusiirron vuoksi. DARZALEX-hoitoa autologisen kantasolusiirron jälkeen jatkettaessa infuusioon liittyvät reaktiot olivat oireiltaan ja vaikeusasteeltaan (gradus 3/4: < 1 %) yhdenmukaisia aiemmissä tutkimuksissa viikolla 2 tai sen jälkeen annettujen infusioiden yhteydessä raportoitujen reaktioiden kanssa.

Tutkimuksessa MMY1001 daratumumabiyhdistelmähoitoa saaville potilaille (n = 97) annettiin viikolla 1 ensimmäinen daratumumabiannos 16 mg/kg kahdelle päivälle jaettuna eli 8 mg/kg päivänä 1 ja 8 mg/kg päivänä 2. Infuusioon liittyvien reaktioiden minkä tahansa graduksen ilmaantuvuus oli 42 %, ja 36 %:lle potilaista ilmaantui infuusioon liittynyt reaktio viikon 1 päivänä 1, 4 %:lle potilaista viikon 1 päivänä 2 ja 8 %:lle potilaista seuraavien infusioiden yhteydessä. Ajan mediaani reaktion ilmaantumiseen oli 1,8 tuntia (vaihteluväli: 0,1–5,4 tuntia). Infusioiden keskeytti reaktioiden vuoksi 30 % potilaista. Infuusion kestoajan mediaani oli viikon 1 päivän 1 infuusion yhteydessä 4,2 tuntia, viikon 1 päivän 2 infuusion yhteydessä 4,2 tuntia ja seuraavien infusioiden yhteydessä 3,4 tuntia.

Infektiot

DARZALEX-yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla raportoitiin graduksen 3 tai 4 infektiota seuraavasti:

Tutkimukset potilailla, joilla oli relapsoitunut tai hoitoon reagoimaton tauti: DVd: 21 %, Vd: 19 %; DRd: 28 %, Rd: 23 %; DPd: 28 %.

Tutkimukset potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu tauti: D-VMP: 23 %, VMP: 15 %; DRd: 32 %, Rd: 23 %; D-VTd: 22 %, VTd: 20 %.

Kaikissa tutkimuksissa yleisimmin raportoitu vaikea-asteinen (gradus 3 tai 4) infektio oli keuhkokuume. Vaikuttavalla aineella kontrolloiduissa tutkimuksissa 1–4 % potilaista keskeytti hoidon infektioiden vuoksi. Kuolemaan johtaneita infektiota olivat lähinnä keuhkokuume ja sepsis.

Kuolemaan johtaneita (gradus 5) infektiota raportoitiin DARZALEX-yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla seuraavasti:

Tutkimukset potilailla, joilla oli relapsoitunut tai hoitoon reagoimaton tauti: DVd: 1 %, Vd: 2 %; DRd: 2 %, Rd: 1 %; DPd: 2 %.

Tutkimukset potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu tauti: D-VMP: 1 %, VMP: 1 %; DRd: 2 %, Rd: 2 %; DVTd: 0 %, VTd: 0 %.

Lyhenteet: D = daratumumabi; Vd = bortetsomibi-deksametasoni; Rd = lenalidomidi-deksametasoni; Pd = pomalidomidi-deksametasoni; VMP = bortetsomibi-melfalaani-prednisoni; VTd = bortetsomibi-talidomidi-deksametasoni.

Hemolyysi

Hemolyysin riski on teoriassa olemassa. Tätä turvallisuutta koskevaa signaalia seurataan jatkuvasti kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisistä turvallisuutta koskevista tiedoista.

Muut erityispotilasjoukot

Vaiheen III tutkimuksessa MMY3007 verrattiin D-VMP-hoitoa VMP-hoitoon potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu multippeli myelooma ja jotka eivät soveltuneet autologiseen kantasolusiirtoon. Hoidon turvallisuutta koskeva analyysi niiden potilaiden alaryhmästä, joiden ECOG-toimintakykyluokka oli 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84), oli yhdenmukainen koko potilasjoukon kanssa (ks. kohta 5.1).

Iäkkäät potilaat

Suositteluja DARZALEX-annoksia saaneista 2 459 potilaasta 38 % oli 65–75-vuotiaita ja 15 % oli 75-vuotiaita tai vanhempia. Tehossa ei yleisesti havaittu ikään liittyviä eroja. Vakavien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli iäkkäillä potilailla suurempi kuin nuoremmilla potilailla. Relapsoitunutta ja hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla (n = 1 213) yleisimmät vakavat haittavaikutukset, jotka olivat yleisempiä iäkkäillä (≥ 65 -vuotiailla), olivat keuhkokuume ja sepsis. Äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka eivät soveltuneet autologiseen kantasolusiirtoon (n = 710), yleisin vakava haittavaikutus, joka oli yleisempi iäkkäillä (≥ 75 -vuotiailla), oli keuhkokuume.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet ja löydökset

Yliannostuksesta ei ole kliinisiin tutkimuksiin perustuvaa kokemusta. Kliinisissä tutkimuksissa on annettu laskimoon annoksia 24 mg:aan/kg saakka.

Hoito

Daratumumabiyliannoksen hoitoon ei tunneta spesifistä vastaläkettä. Yliannoksen yhteydessä potilasta on seurattava haittavaikutusten oireiden ja löydösten havaitsemiseksi ja oireiden tarkoituksenmukainen hoito on aloitettava heti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-ainekonjugoidut lääkkeet, CD38-estäjät, ATC-koodi: L01FC01.

Vaikutusmekanismi

Daratumumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG1 κ -vasta-aine, joka sitoutuu CD38-proteiiniin. CD38-proteiini ilmentyy suurina pitoisuuksina multippelin myelooman kasvainsolujen pinnalla sekä eri pitoisuuksina muissa solutyypeissä ja kudoksissa. CD38-proteiinilla on useita tehtäviä, kuten reseptorivälitteinen adheesio, signaalinvälitys ja entsyymaattinen aktiivisuus.

Daratumumabin on osoitettu estävän *in vivo* tehokkaasti CD38-proteiinia ilmentävien kasvainsolujen kasvua. Daratumumabi saattaa *in vitro* -tutkimusten perusteella hyödyntää useita efektoritoimintoja, jotka aiheuttavat immuunivälitteisen kasvainsolukuoleman. Nämä tutkimukset viittaavat siihen, että daratumumabi voi komplementtiriippuvaisen sytotoksisuuden, vasta-aineriippuvaisen soluvälitteisen sytotoksisuuden ja vasta-aineriippuvaisen solujen fagosytoosin kautta indusoida kasvainsolulyysin CD38-proteiinia ilmentävissä syöpäkasvaimissa. Daratumumabivälitteinen solulyysi vähentää joidenkin myeloidisten suppressorisolujen (CD38+MDSCs), säätelijä-T-solujen (CD38+T_{regs}) ja -B-solujen (CD38+B_{regs}) määrää. Myös T-solujen (CD3+, CD4+ ja CD8+) tiedetään kehitysvaiheesta ja aktivaatiosasta riippuen ilmentävän CD38-proteiinia. Daratumumabihoidon havaittiin lisäävän huomattavasti ääreisosien kokoveressä ja luuytimessä olevaa T-solujen (CD4+ ja CD8+) absoluuttista määrää ja lymfosyyttien prosenttiosuutta. T-solureseptorien DNA-sekvensointi varmisti lisäksi, että

daratumumabihoito lisäsi T-solujen klonalisuutta. Tämä osoittaa, että daratumumabivalmisteella on immuniteettia muuntavia vaikutuksia, jotka saattavat edistää kliinisen vasteen saamista.

Daratumumabi indusoi *in vitro* apoptoosia Fc-välitteisen silloittumisen (cross-linking) jälkeen. Daratumumabi muunsi lisäksi CD38-proteiinin entsyymaattista aktiivisuutta. Se esti siten syklaasientsyymien aktiivisuutta ja stimuloi hydrolaasin aktiivisuutta. Näiden *in vitro* -vaikutusten kliininen merkitys ja merkitys kasvaimen kasvun kannalta tunnetaan huonosti.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Luonnolliset tappajasolut (NK-solut) ja T-solumäärä

NK-solujen tiedetään ilmentävän suuria CD38-proteiinipitoisuuksia ja olevan herkkiä daratumumabivälitteiselle solulyysille. Daratumumabihoidon havaittiin vähentävän kaikkien NK-solujen (CD16+CD56+) sekä aktivoitujen NK-solujen (CD16+CD56^{dim}) absoluuttista määrää ja prosenttiosuutta sekä ääreisosien kokoveressä ja luuytimessä. Lähtötilanteen NK-solupitoisuudella ei kuitenkaan osoitettu olevan yhteyttä kliiniseen vasteeseen.

Immunogeenisuus

Laskimoon annettavaa daratumumabihoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneista potilaista alle 1 %:lle kehittyi hoidon aikana daratumumabin vasta-aineita.

Kliininen teho ja turvallisuus

Äskettäin diagnosoitu multippeli myelooma

Lenalidomidista ja deksametasonista koostuva yhdistelmähoito potilaille, jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon

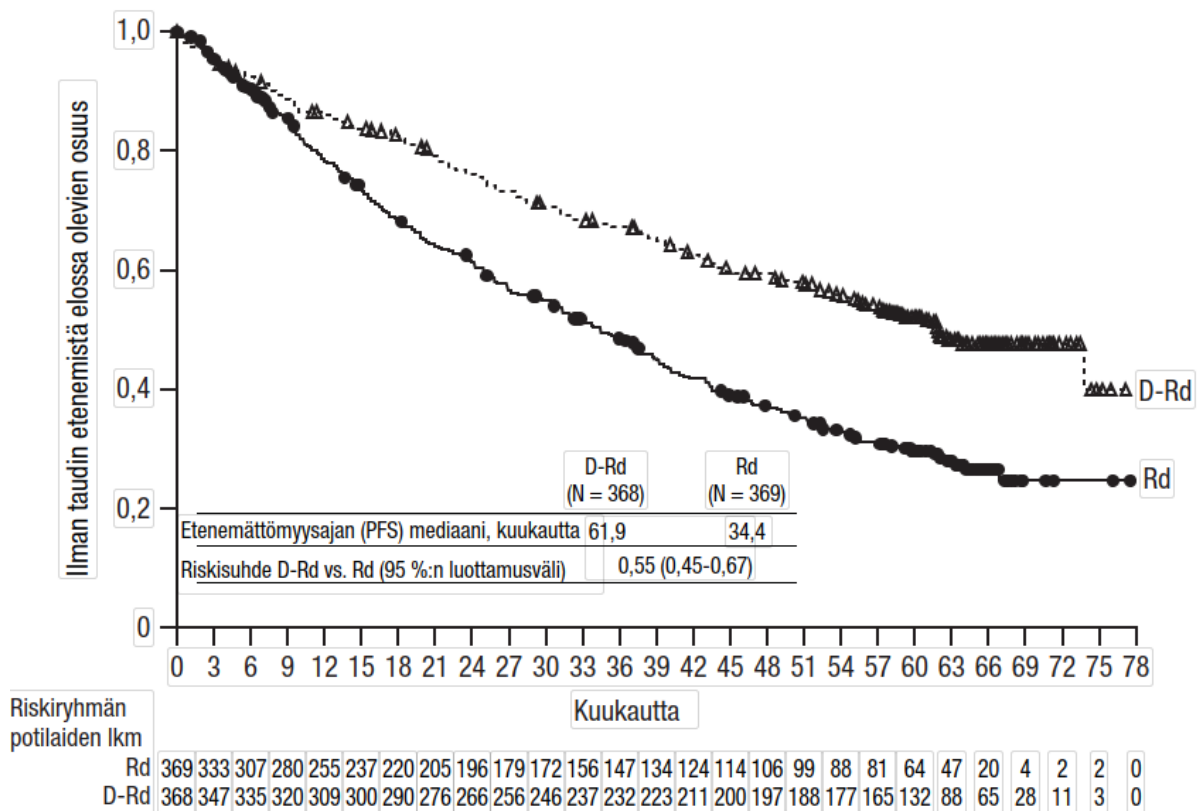
Tutkimus MMY3008 oli avoin, satunnaistettu, aktiivisella aineella kontrolloitu vaiheen III tutkimus, jossa DARZALEX-hoitoa annoksina 16 mg/kg yhdistelmänä lenalidomidin ja pienen deksametasoniannoksen kanssa (DRd) verrattiin hoitoon lenalidomidin ja pienen deksametasoniannoksen yhdistelmällä (Rd) äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla. Lenalidomidi (25 mg kerran päivässä suun kautta toistettujen 28 päivän [4 viikon] hoitosyklien päivinä 1–21) annettiin yhdessä suun kautta tai laskimoon annetun pienen deksametasoniannoksen 40 mg/viikko kanssa (tai pienennetyn annoksen 20 mg/viikko kanssa, jos potilas oli > 75-vuotias tai jos potilaan painoindeksi [*body mass index*, BMI] oli < 18,5). DARZALEX-infuusiopäivinä deksametasoniannos annettiin infuusion esilääkityksenä. Lenalidomidin ja deksametasonin annosta muutettiin valmistajan valmistetietojen mukaisesti. Hoitoa jatkettiin kummassakin hoitoryhmässä, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä.

Yhteensä 737 potilasta satunnaistettiin: 368 potilasta satunnaistettiin DRd-ryhmään, ja 369 potilasta satunnaistettiin Rd-ryhmään. Lähtötilanteen demografiset ja taudin ominaisuudet olivat näissä kahdessa hoitoryhmässä samankaltaiset. Potilaiden iän mediaani oli 73 vuotta (vaihteluväli: 45–90), ja 44 % potilaista oli ≥ 75-vuotiaita. Suurin osa potilaista oli valkoihoisia (92 %) ja miehiä (52 %). ECOG-toimintakykyluokka (*Eastern Cooperative Oncology Group*) oli 34 %:lla potilaista 0, 49,5 %:lla potilaista 1 ja 17 %:lla potilaista ≥ 2. *International Staging System* (ISS) -levinneisyysluokkaan I kuului 27 %, ISS-levinneisyysluokkaan II 43 % ja ISS-levinneisyysluokkaan III 29 %. Hoidon tehoa arvioitiin IMWG-kriteerien (*International Myeloma Working Group*) mukaisella etenemättömyysajalla (*Progression Free Survival*, PFS) ja kokonaiselossaololla (*Overall Survival*, OS).

Tutkimuksessa MMY3008 etenemättömyysajan ensisijainen analyysi osoitti 28 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen etenemättömyysajan pidentyneen DRd-ryhmässä Rd-ryhmään verrattuna; etenemättömyysajan mediaania ei ollut saavutettu DRd-ryhmässä ja Rd-ryhmässä se oli 31,9 kuukautta (riskisuhde [HR] = 0,56; 95 %:n luottamusväli: 0,43; 0,73; p < 0,0001), mikä tarkoittaa, että DRd-hoitoa saaneiden potilaiden taudin etenemisen tai kuoleman riski väheni 44 %. Tulokset 64 kuukauden (mediaani) seuranta-ajan jälkeen päivitetystä etenemättömyysajan analyysistä osoittivat edelleen, että etenemättömyysaika oli pidentynyt DRd-ryhmän potilailla verrattuna

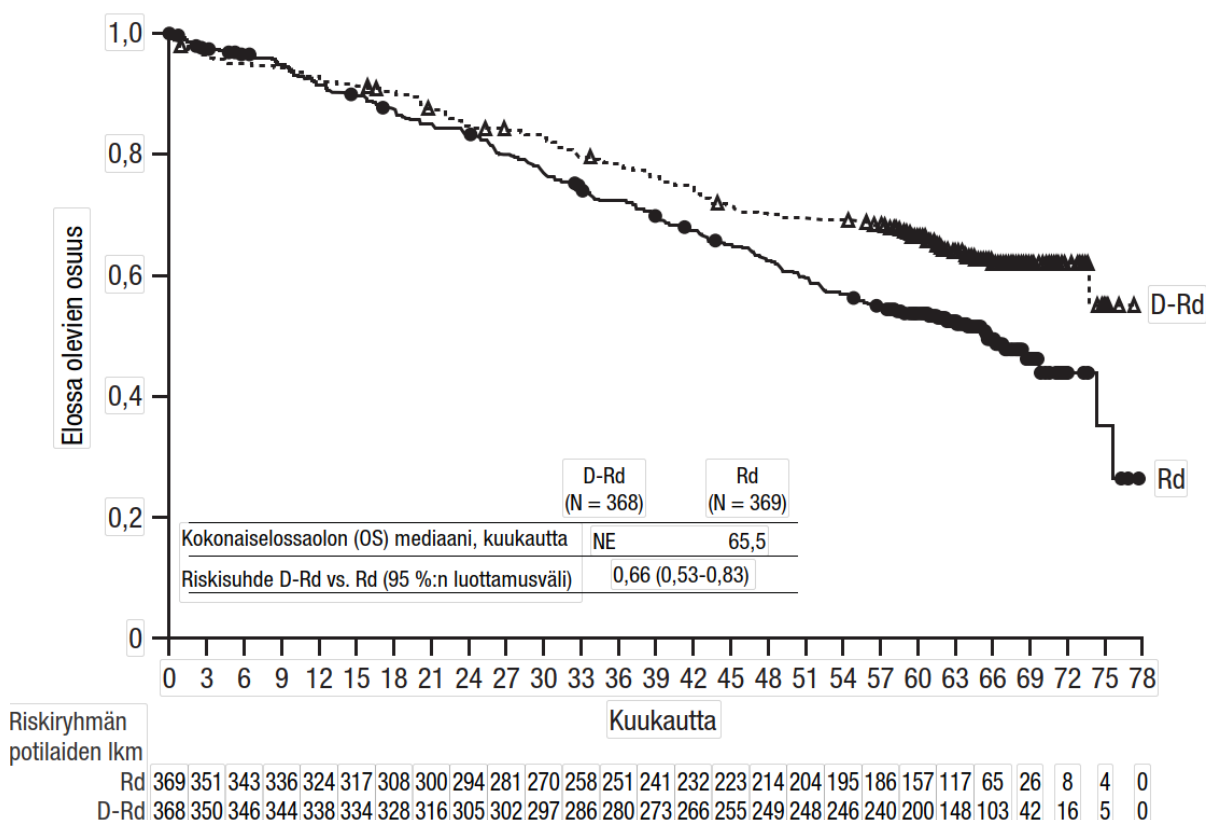
Rd-ryhmään. Etenemättömyysajan mediaani oli DRd-ryhmässä 61,9 kuukautta ja Rd-ryhmässä 34,4 kuukautta (riskisuhde = 0,55; 95 %:n luottamusväli: 0,45; 0,67).

Kuvio 1: Tutkimuksen MMY3008 etenemättömyysajan (PFS) Kaplan–Meier-käyrä



56 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen DRd-ryhmässä todettiin pidempi kokonaiselossaolo kuin Rd-ryhmässä (riskisuhde = 0,68; 95 %:n luottamusväli: 0,53; 0,86; p = 0,0013). Tulokset 64 kuukauden (mediaani) jälkeen päivitetystä kokonaiselossaolon analyysistä osoittivat edelleen, että kokonaiselossaolo oli DRd-ryhmän potilailla pidentynyt verrattuna Rd-ryhmään. Kokonaiselossaolon mediaania ei ollut DRd-ryhmässä saavutettu, ja Rd-ryhmässä se oli 65,5 kuukautta (riskisuhde = 0,66; 95 %:n luottamusväli: 0,53, 0,83).

Kuvio 2: Tutkimuksen MMY3008 kokonaiselossaolon (OS) Kaplan–Meier-käyrä



Tutkimuksen MMY3008 muut tehoa koskevat tulokset esitetään alla olevassa taulukossa 7.

Taulukko 7: Tutkimuksen MMY3008 muut tehoa koskevat tulokset^a

	DRd (n = 368)	Rd (n = 369)
Kokonaisvasteluku (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) ^a	342 (92,9 %)	300 (81,3 %)
p-arvo ^b	< 0,0001	
Täydellinen vaste lisäehdoin (<i>stringent complete response</i> , sCR)	112 (30,4 %)	46 (12,5 %)
Täydellinen vaste (<i>complete response</i> , CR)	63 (17,1 %)	46 (12,5 %)
Erittäin hyvä osittainen vaste (<i>very good partial response</i> , VGPR)	117 (31,8 %)	104 (28,2 %)
Osittainen vaste (<i>partial response</i> , PR)	50 (13,6 %)	104 (28,2 %)
Täydellinen vaste tai parempi (sCR + CR)	175 (47,6 %)	92 (24,9 %)
p-arvo ^b	< 0,0001	
Erittäin hyvä osittainen vaste tai parempi (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3 %)	196 (53,1 %)
p-arvo ^b	< 0,0001	
MRD-negatiivisten lukumäärä ^{a,c} n (%)	89 (24,2 %)	27 (7,3 %)
95 %:n luottamusväli (%)	(19,9 %; 28,9 %)	(4,9 %; 10,5 %)
Kerroinsuhde, 95 %:n luottamusväli ^d	4,04 (2,55; 6,39)	
p-arvo ^e	< 0,0001	

DRd = daratumumabi-lenalidomidi-deksametasoni; Rd = lenalidomidi-deksametasoni; MRD = minimaalinen jäännöstauti (*minimal residual disease*)

^a Perustuu hoitoaikeen mukaiseen potilasjoukkoon (*intent-to-treat population*).

^b Cochran-Mantel-Haenszelin khiin neliötettiin perustuva p-arvo.

^c Perustuu raja-arvoon 10⁻⁵.

^d Osittamattomissa taulukoissa käytetään kerroinsuhteen Mantel-Haenszelin estimaattia. Kerroinsuhde > 1 osoittaa etua DRd-hoidon suhteen.

^e Fisherin eksaktiin testiin perustuva p-arvo.

Vasteen saaneilla tutkittavilla ajan mediaani vasteeseen oli DRd-ryhmässä 1,05 kuukautta (vaihteluväli: 0,2–12,1 kuukautta) ja Rd-ryhmässä 1,05 kuukautta (vaihteluväli: 0,3–15,3 kuukautta). Vasteen keston mediaania ei ollut saavutettu DRd-ryhmässä ja Rd-ryhmässä se oli 34,7 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 30,8; ei arvioitavissa).

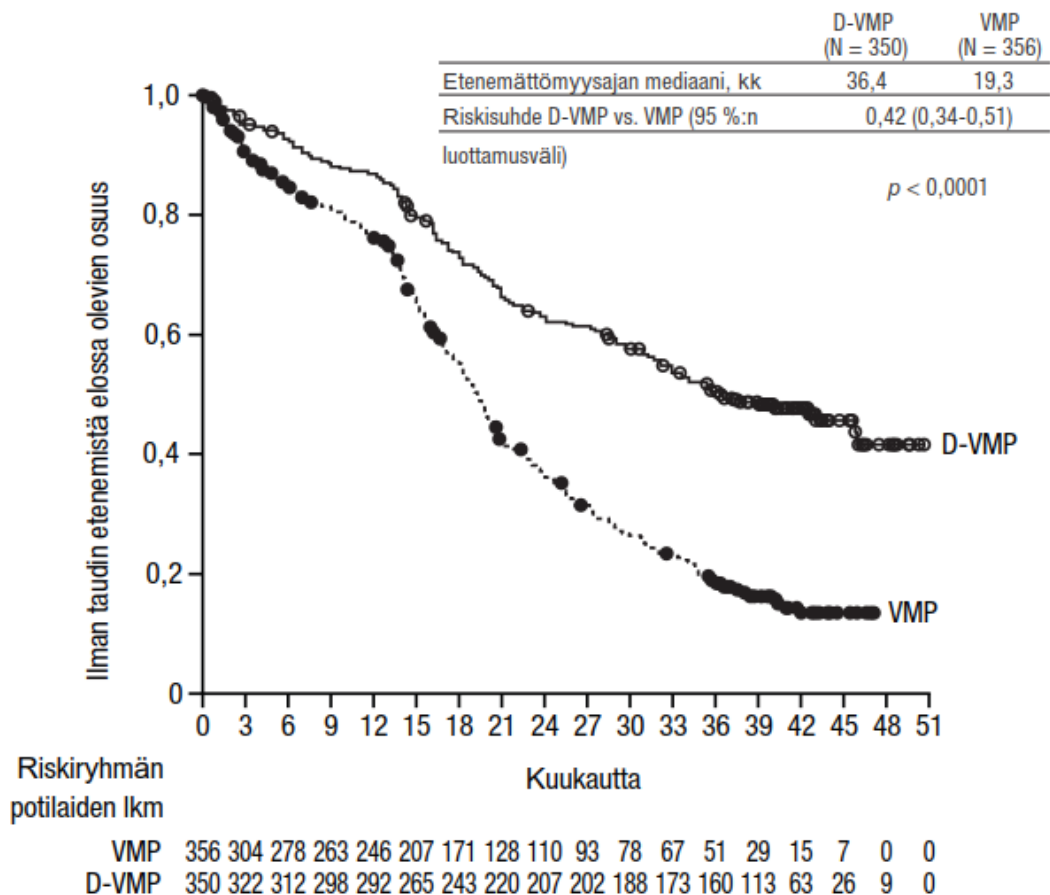
Bortetsomibista, melfalaanista ja prednisonista (VMP) koostuva yhdistelmähoito potilaille, jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon

Tutkimus MMY3007 oli avoin, satunnaistettu, aktiivisella aineella kontrolloitu vaiheen III tutkimus, jossa DARZALEX-hoitoa annoksina 16 mg/kg yhdistelmänä bortetsomibin, melfalaanin ja prednisonin kanssa (D-VMP) verrattiin VMP-hoitoon äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla. Bortetsomibi annettiin ensimmäisen 6 viikon hoitosyklin aikana (sykli 1; 8 annosta) injektioina ihon alle kehon pinta-alaan suhteutettuina annoksina 1,3 mg/m² kaksi kertaa viikossa viikoilla 1, 2, 4 ja 5, minkä jälkeen annoksia annettiin kerran viikossa viikoilla 1, 2, 4 ja 5 vielä kahdeksan 6 viikon hoitosykliä (syklit 2–9; 4 annosta per sykli). Melfalaaniannoksia 9 mg/m² ja prednisoniannoksia 60 mg/m² annettiin suun kautta yhdeksän 6 viikon hoitosyklin (syklit 1–9) päivinä 1–4. DARZALEX-hoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä.

Yhteensä 706 potilasta satunnaistettiin: 350 potilasta satunnaistettiin D-VMP-ryhmään, ja 356 potilasta satunnaistettiin VMP-ryhmään. Lähtötilanteen demografiset ja taudin ominaisuuksia koskevat parametrit olivat näissä kahdessa hoitoryhmässä samankaltaiset. Potilaiden iän mediaani oli 71 vuotta (vaihteluväli: 40–93 vuotta), ja 30 % potilaista oli \geq 75-vuotiaita. Suurin osa potilaista oli valkoihoisia (85 %) ja naisia (54 %). ECOG-toimintakykyluokka oli 25 %:lla potilaista 0, 50 %:lla potilaista 1 ja 25 %:lla potilaista 2. Potilailla oli eri myeloomatyyppisiä seuraavasti: IgG 64 %, IgA 22 % ja kevytketjuyelooma 10 %. *International Staging System (ISS)* -levinneisyysluokkaan I kuului 19 %, ISS-levinneisyysluokkaan II 42 % ja ISS-levinneisyysluokkaan III 38 % potilaista. 84 % kuului tavanomaisen riskin sytogeneettiseen kategoriaan. Hoidon tehoa arvioitiin IMWG-kriteerien mukaisella etenemättömyysajalla ja kokonaiselossaololla.

Tutkimuksessa MMY3007 etenemättömyysajan ensisijainen analyysi osoitti 16,5 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen etenemättömyysajan pidentyneen D-VMP-ryhmässä verrattuna VMP-ryhmään; etenemättömyysajan mediaania ei ollut saavutettu D-VMP-ryhmässä ja VMP-ryhmässä se oli 18,1 kuukautta (riskisuhde = 0,5; 95 %:n luottamusväli: 0,38; 0,65; $p < 0,0001$). Tulokset 40 kuukauden (mediaani) seuranta-ajan jälkeen päivitetystä etenemättömyysajan analyysistä osoittivat edelleen, että etenemättömyysaika oli pidentynyt D-VMP-ryhmässä verrattuna VMP-ryhmään. Etenemättömyysajan mediaani oli D-VMP-ryhmässä 36,4 kuukautta ja VMP-ryhmässä 19,3 kuukautta (riskisuhde = 0,42; 95 %:n luottamusväli: 0,34; 0,51; $p < 0,0001$), mikä tarkoittaa, että D-VMP-hoitoa saaneiden potilaiden taudin etenemisen tai kuoleman riski oli vähentynyt 58 %.

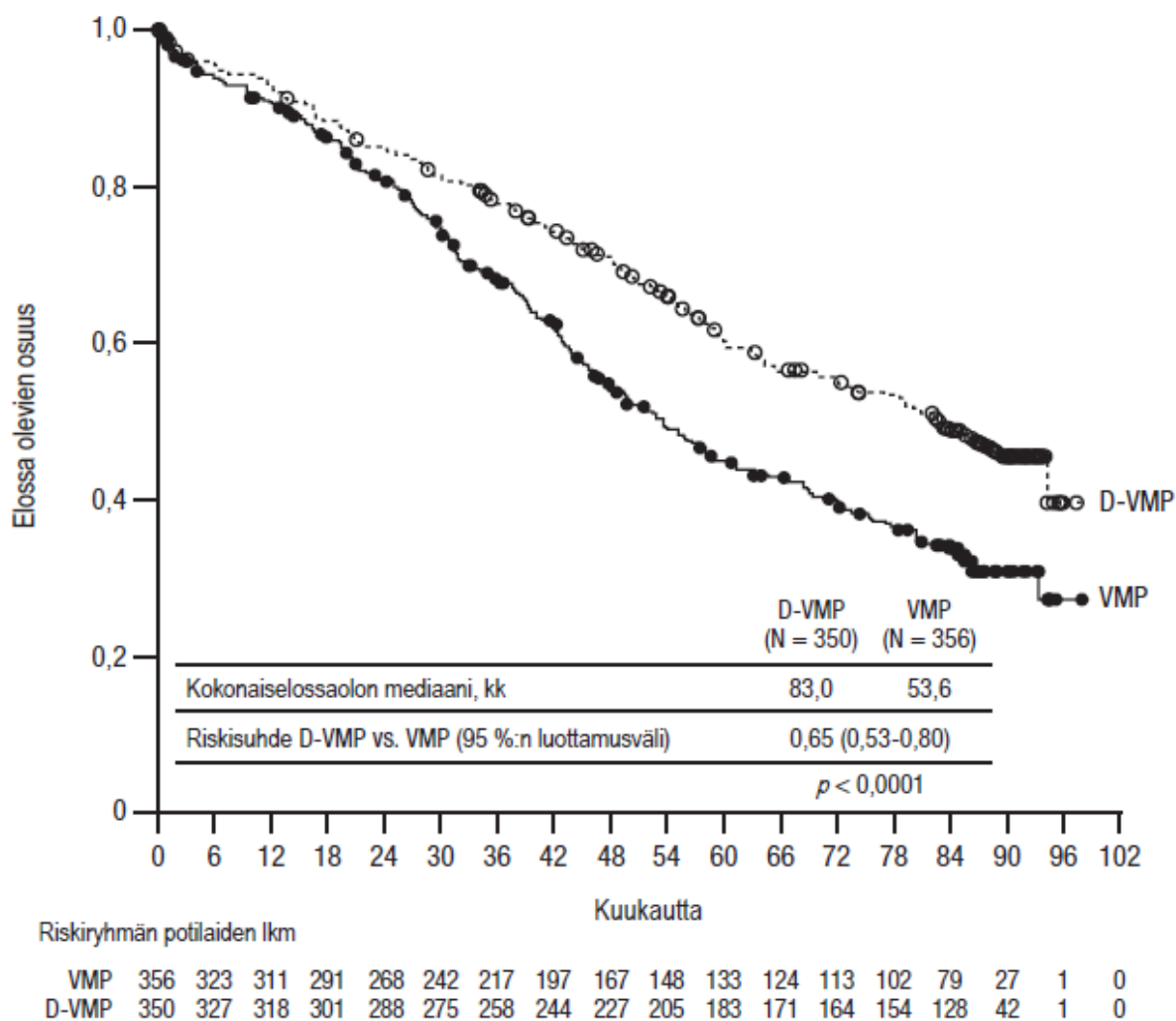
Kuvio 3: Tutkimuksen MMY3007 etenemättömyysajan (PFS) Kaplan–Meier-käyrä



Kokonaiselossaolon todettiin olleen 40 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen D-VMP-ryhmässä VMP-ryhmää parempi (riskisuhde = 0,60; 95 %:n luottamusväli: 0,46; 0,80; $p = 0,0003$), mikä tarkoittaa, että D-VMP-hoitoa saaneen ryhmän potilaiden kuoleman riski väheni 40 %.

Kokonaiselossaolon mediaani oli 87 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen D-VMP-ryhmässä 83 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 72,5; ei arvioitavissa) ja VMP-ryhmässä 53,6 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 46,3; 60,9).

Kuvio 4: Tutkimuksen MMY3007 kokonaiselossaolon (OS) Kaplan–Meier-käyrä



Tutkimuksen MMY3007 muut tehoa koskevat tulokset esitetään alla olevassa taulukossa 8.

Taulukko 8: Tutkimuksen MMY3007 muut tehoa koskevat tulokset^a

	D-VMP (n = 350)	VMP (n = 356)
Kokonaisvasteluku (sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p-arvo ^b	< 0,0001	
Täydellinen vaste lisäehdoin (<i>stringent complete response, sCR</i>) [n (%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Täydellinen vaste (<i>complete response, CR</i>) [n (%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Erittäin hyvä osittainen vaste (<i>very good partial response, VGPR</i>) [n (%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Osittainen vaste (<i>partial response, PR</i>) [n (%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
MRD-negatiivisten lukumäärä (95 %:n luottamusväli) ^c (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Kerroinsuhde, 95 %:n luottamusväli ^d	4,36 (2,64; 7,21)	
p-arvo ^e	< 0,0001	

D-VMP = daratumumabi-bortetsomibi-melfalaani-prednisoni; VMP = bortetsomibi-melfalaani-prednisoni; MRD = minimaalinen jäännöstauti (*minimal residual disease*)

^a Perustuu hoitoaikeen mukaiseen potilasjoukkoon (*intent-to-treat population*).

^b Cochran-Mantel-Haenszelin khiin neliötestiin perustuva p-arvo.

^c Perustuu raja-arvoon 10^{-5} .

^d Ositetuissa taulukoissa käytetään yleisten kerroinsuhteiden Mantel-Haenszelin estimaattia. Kerroinsuhde > 1 osoittaa etua D-VMP-hoidon suhteen.

^e Fisherin eksaktiin testiin perustuva p-arvo.

Vasteen saaneilla tutkittavilla ajan mediaani vasteeseen oli D-VMP-ryhmässä 0,79 kuukautta (vaihteluväli: 0,4–15,5 kuukautta) ja VMP-ryhmässä 0,82 kuukautta (vaihteluväli: 0,7–12,6 kuukautta). Vasteen keston mediaania ei ollut saavutettu D-VMP-ryhmässä ja VMP-ryhmässä se oli 21,3 kuukautta (vaihteluväli: 18,4 - ei arvioitavissa).

Alaryhmäanalyysi tehtiin seuraavista potilasryhmistä: vähintään 70-vuotiaat; 65–69-vuotiaat, joiden ECOG-toimintakykyluokka oli 2; alle 65-vuotiaat, joilla on samanaikaisesti muita merkittäviä sairauksia tai ECOG-toimintakykyluokka 2 (D-VMP: n = 273, VMP: n = 270). Hoidon tehoa koskevat tulokset olivat tutkittavien tässä alaryhmässä yhdenmukaiset koko potilasjoukon kanssa. Tutkittavien tässä osajoukossa etenemättömyysajan mediaania ei saavutettu D-VMP-ryhmässä ja VMP-ryhmässä se oli 17,9 kuukautta (riskisuhde = 0,56; 95 %:n luottamusväli: 0,42; 0,75; p < 0,0001).

Kokonaisvasteluku oli D-VMP-ryhmässä 90 % ja VMP-ryhmässä 74 % (erittäin hyvän osittaisen vasteen (VGPR) osuus: D-VMP-ryhmässä 29 % ja VMP-ryhmässä 26 %; täydellisen vasteen (CR) osuus: D-VMP-ryhmässä 22 % ja VMP-ryhmässä 18 %; täydellisen vasteen lisäehdoin (sCR) osuus: D-VMP-ryhmässä 20 % ja VMP-ryhmässä 7 %). Myös hoidon turvallisuutta koskevat tulokset olivat tässä tutkittavien osajoukossa yhdenmukaiset koko potilasjoukon kanssa. Lisäksi hoidon turvallisuutta koskeva analyysi potilaiden osajoukosta, jonka ECOG-toimintakykyluokka oli 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84), oli myös yhdenmukainen koko potilasjoukon kanssa.

Bortetsomibista, talidomidista ja deksametasonista (VTd) koostuva yhdistelmähoito potilaille, jotka soveltuvat autologiseen kantasolusiirtoon

Tutkimus MMY3006 on kaksiosainen, avoin, satunnaistettu, aktiivisella aineella kontrolloitu vaiheen III tutkimus. Ensimmäisessä osassa DARZALEX-induktio- ja -konsolidaatiohoitoa annoksina 16 mg/kg yhdistelmänä bortetsomibin, talidomidin ja deksametasonin kanssa (D-VTd) verrattiin hoitoon bortetsomibin, talidomidin ja deksametasonin yhdistelmällä (VTd) äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka soveltuivat autologiseen kantasolusiirtoon. Hoidon konsolidaatiovaihe alkoi aikaisintaan 30 päivän kuluttua autologisesta kantasolusiirrosta, kun potilaat olivat toipuneet riittävästi ja siirre oli täysin kiinnittynyt. Toisessa osassa tutkittavat, jotka olivat saaneet vähintään osittaisen vasteen (PR) kantasolusiirron jälkeen päivään 100 mennessä, satunnaistettiin uudelleen suhteessa 1:1 daratumumabiyläpitohoitoon tai pelkkään tarkkailuun. Tästä eteenpäin kuvataan vain ensimmäisen osan tuloksia.

Bortetsomibia annettiin injektioina ihon alle tai injektioina laskimoon kehon pinta-alaan suhteutettuna annoksina 1,3 mg/m² kaksi kertaa viikossa kahden viikon ajan (päivinä 1, 4, 8 ja 11) 28 päivän (4 viikon) pituisina toistettuina induktiohoitosykleinä (syklit 1–4) sekä syklin 4 jälkeen tehdyn autologisen kantasolusiirron jälkeen kahtena konsolidaatiosyklinä (syklit 5 ja 6). Talidomidia annettiin kuuden bortetsomibisyklin aikana suun kautta 100 mg:n vuorokausiannoksina. Deksametasonia (suun kautta tai laskimoon) annettiin 40 mg:n annoksina syklien 1 ja 2 päivinä 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 ja 23 sekä sykleissä 3–4 annoksina 40 mg päivinä 1–2 ja annoksina 20 mg seuraavina hoitopäivinä (päivät 8, 9, 15, 16). Deksametasonia annettiin 20 mg:n annoksina syklien 5 ja 6 päivinä 1, 2, 8, 9, 15, 16. DARZALEX-infuusion antopäivinä deksametasoniannos annettiin laskimoon infuusion esilääkityksenä. Bortetsomibin, talidomidin ja deksametasonin annosmuutokset tehtiin valmistajan valmistetietojen mukaisesti.

Yhteensä 1 085 potilasta satunnaistettiin: 543 potilasta satunnaistettiin D-VTd-ryhmään, ja 542 potilasta satunnaistettiin VTd-ryhmään. Lähtötilanteen demografiset ja taudin ominaisuudet olivat näissä kahdessa hoitoryhmässä samankaltaiset. Potilaiden iän mediaani oli 58 vuotta (vaihteluväli: 22–65 vuotta). Kaikki potilaat olivat ≤ 65-vuotiaita: 43 % kuului ikäryhmään ≥ 60–65 vuotta, 41 % kuului ikäryhmään ≥ 50–60 vuotta ja 16 % oli alle 50-vuotiaita. Suurin osa potilaista oli miehiä (59 %).

ECOG-toimintakykyluokka oli 48 %:lla potilaista 0, 42 %:lla potilaista 1 ja 10 %:lla potilaista 2. *International Staging System (ISS)* -levinneisyysluokkaan I kuului 40 %, ISS-levinneisyysluokkaan II 45 % ja ISS-levinneisyysluokkaan III 15 % potilaista.

Tehon arviointi perustui täydellisen vasteen lisäehdoin (sCR) saaneiden potilaiden lukumäärään 100 päivää kantasolusiirron jälkeen sekä etenemättömyysaikaan.

Taulukko 9: Tutkimuksen MMY3006 tehoa koskevat tulokset^a

	D-VTd (n = 543)	VTd (n = 542)	p-arvo ^b
Vasteen arviointi 100 päivää kantasolusiirron jälkeen			
Täydellinen vaste lisäehdoin (sCR)	157 (28,9 %)	110 (20,3 %)	0,0010
Täydellinen vaste tai parempi (sCR+CR)	211 (38,9 %)	141 (26,0 %)	< 0,0001
Erittäin hyvä osittainen vaste tai parempi (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4 %)	423 (78,0 %)	
MRD-negatiivisuus ^{c, d} , n (%)	346 (63,7 %)	236 (43,5 %)	< 0,0001
95 %:n luottamusväli (%)	(59,5 %; 67,8 %)	(39,3 %; 47,8 %)	
Kerroinsuhde, 95 %:n luottamusväli ^e	2,27 (1,78; 2,90)		
MRD-negatiivisuus sekä täydellinen vaste tai parempi ^c , n (%)	183 (33,7 %)	108 (19,9 %)	< 0,0001
95 %:n luottamusväli (%)	(29,7 %; 37,9 %)	(16,6 %; 23,5 %)	
Kerroinsuhde, 95 %:n luottamusväli ^e	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd = daratumumabi-bortetsomibi-talidomidi-deksametasoni; VTd = bortetsomibi-talidomidi-deksametasoni; MRD = minimaalinen jäännöstauti (*minimal residual disease*)

^a Perustuu hoitoaikeen mukaiseen potilasjoukkoon (*intent-to-treat population*).

^b Cochran-Mantel-Haenszelin khiin neliötestiin perustuva p-arvo.

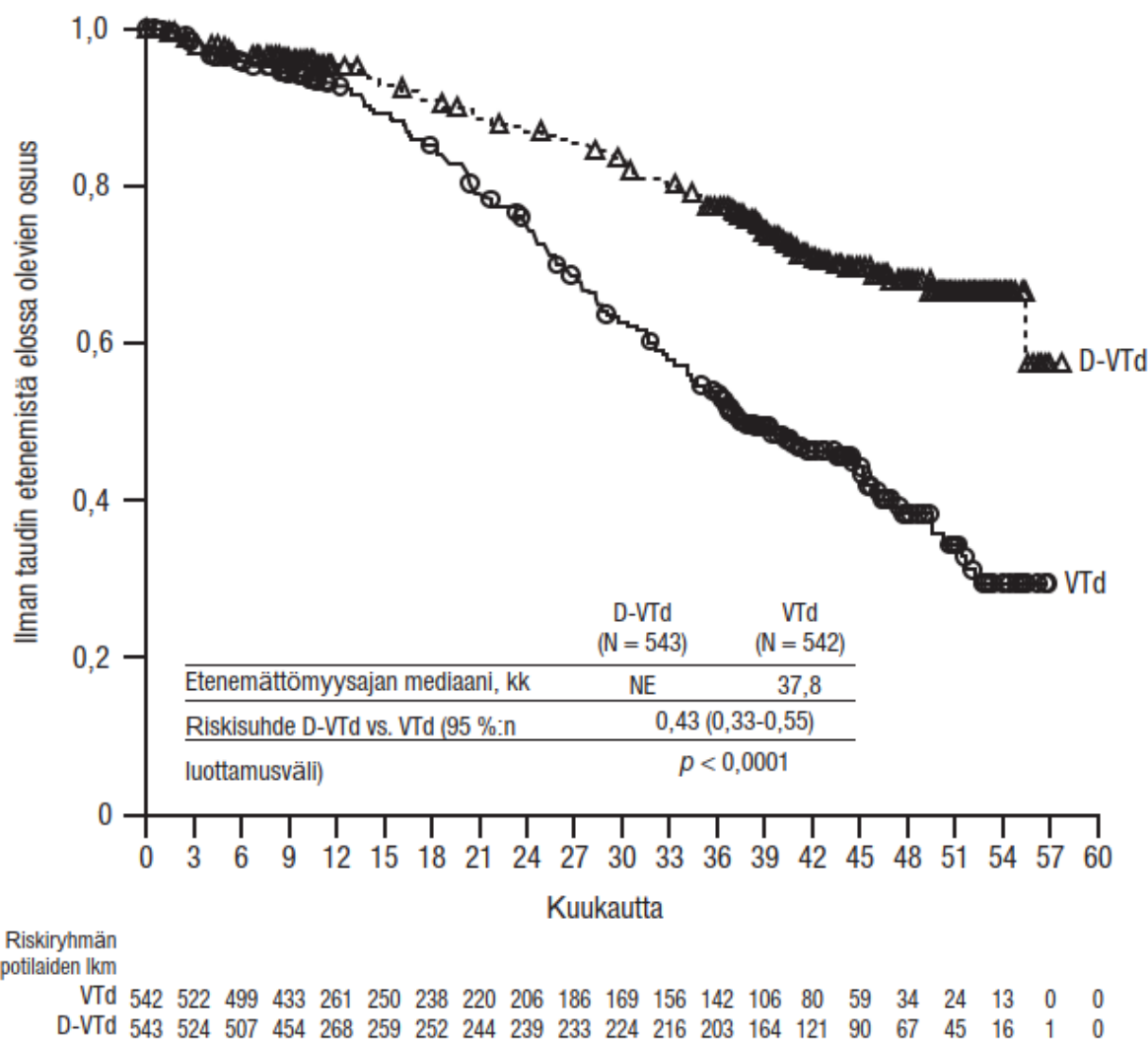
^c Perustuu raja-arvoon 10^{-5} .

^d IMWG-kriteerien mukaisesta vasteesta riippumatta.

^e Ositetuissa taulukoissa käytetään yleisten kerroinsuhteiden Mantel-Haenszelin estimaattia.

Etenemättömyysajan ensisijainen analyysi tehtiin 18,8 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen sensuroimalla potilaat, jotka satunnaistettiin toisessa satunnaistamisessa daratumumabiylläpitohoitoon; tulokset toisen satunnaistamisen päivämääränä olivat: riskisuhde = 0,50; 95 %:n luottamusväli: 0,34; 0,75; $p = 0,0005$. Etenemättömyysajan päivitetty analyysi tehtiin 44,5 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen ja siinä sensuroitiin potilaat, jotka satunnaistettiin toisessa satunnaistamisessa daratumumabiylläpitohoitoon. Päivitetyn analyysin tulokset olivat: riskisuhde = 0,43; 95 %:n luottamusväli: 0,33; 0,55; $p < 0,0001$. Etenemättömyysajan mediaania ei saavutettu D-VTd-ryhmässä ja VTd-ryhmässä se oli 37,8 kuukautta.

Kuvio 5: Tutkimuksen MMY3006 etenemättömyysajan (PFS) Kaplan–Meier-käyrä



Relapsoitunut tai hoitoon reagoimaton multipplei myelooma

Monoterapia:

DARZALEX-monoterapian kliininen teho ja turvallisuus relapsoitunutta ja hoitoon reagoimatonta multipplei myeloomaa sairastaville aikuispotilaille, joiden aiempaan hoitoon kuului jokin proteasomin estäjä ja jokin immunomodulaatiivinen aine ja joiden taudin osoitettiin edenneen viimeisimmän hoidon aikana, osoitettiin kahdessa avoimessa tutkimuksessa.

Tutkimuksessa MMY2002 oli mukana 106 relapsoitunutta ja hoitoon reagoimatonta multipplei myeloomaa sairastavaa potilasta, ja he saivat DARZALEX-hoitoa annoksina 16 mg/kg, kunnes tauti eteni. Potilaiden iän mediaani oli 63,5 vuotta (vaihteluväli 31–84 vuotta), potilaista 11 % oli ≥ 75 -vuotiaita, miehiä oli 49 % potilaista, ja valkoihoisia 79 %. Potilaat olivat saaneet viisi (mediaani) aiempaa hoitolinjaa. Kahdeksankymmentä prosenttia potilaista oli saanut aiemmin autologisen kantasolusiirron. Potilaat olivat saaneet aiempina hoitoina bortetsomibia (99 %), lenalidomidia (99 %), pomalidomidia (63 %) ja karfiltsomibia (50 %). Lähtötilanteessa 97 %:lla potilaista tauti ei reagoanut viimeisimpään hoitoon, 95 %:lla tauti ei reagoanut proteasomin estäjähoitoon eikä immunomodulaatiiviseen lääkehoitoon, 77 %:lla tauti ei reagoanut alkyloiviin aineisiin, 63 %:lla tauti ei reagoanut pomalidomidiin ja 48 %:lla tauti ei reagoanut karfiltsomibiin.

Riippumattoman arviointikomitean (Independent Review Committee, IRC) arvioon perustuvan etukäteen suunnitellun välianalyysin tehoa koskevat tulokset esitetään jäljempänä taulukossa 10.

Taulukko 10: Riippumattoman arviointikomitean arvio tutkimuksen MMY2002 tehoa koskevista tuloksista

Tehon päätetapahtuma	DARZALEX 16 mg/kg N = 106
Kokonaisvasteluku ¹ (<i>Overall response rate, ORR</i> : sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	31 (29,2)
95 %:n luottamusväli (%)	(20,8; 38,9)
Täydellinen vaste lisäehdoin (<i>stringent complete response, sCR</i>) [n (%)]	3 (2,8)
Täydellinen vaste (<i>complete response, CR</i>) [n]	0
Erittäin hyvä osittainen vaste (<i>very good partial response, VGPR</i>) [n (%)]	10 (9,4)
Osittainen vaste (<i>partial response, PR</i>) [n (%)]	18 (17,0)
Kliinistä hyötyä osoittava luku (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Vasteen keston mediaani [kuukautta (95 %:n luottamusväli)]	7,4 (5,5; NE)
Ajan mediaani vasteeseen [kuukautta (vaihteluväli)]	1 (0,9; 5,6)

¹ Ensissijainen tehon päätetapahtuma (*International Myeloma Working Groupin* kriteerit)
NE = ei arvioitavissa (*not estimable*); MR = vähäinen vaste (*minimal response*)

Tutkimuksen MMY2002 kokonaisvasteluku (ORR) oli samankaltainen myelooman aiemmasta hoidosta riippumatta.

14,7 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen tehdyssä elossaolon päivityksessä kokonaisedossaolon mediaani oli 17,5 kuukautta (95 %:n luottamusväli; 13,7; ei arvioitavissa).

Tutkimuksessa GEN501 oli mukana 42 relapsoitunutta ja hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa sairastavaa potilasta, jotka saivat DARZALEX-hoitoa annoksina 16 mg/kg, kunnes tauti eteni. Potilaiden iän mediaani oli 64 vuotta (vaihteluväli 44–76 vuotta), miehiä oli 64 % potilaista, ja valkoihoisia 76 %. Tutkimuksen potilaat olivat saaneet neljä (mediaani) aiempaa hoitolinjaa. Seitsemänkymmentäneljä prosenttia potilaista oli saanut aiemmin autologisen kantasolusiirron. Potilaat olivat saaneet aiempina hoitoina bortetsomibia (100 %), lenalidomidia (95 %), pomalidomidia (36 %) ja karfiltsomibia (19 %). Lähtötilanteessa 76 %:lla potilaista tauti ei reagoinut viimeisimpään hoitoon, 64 %:lla tauti ei reagoinut proteasomin estäjähoitoon eikä immunomodulaatiiviseen lääkehoitoon, 60 %:lla tauti ei reagoinut alkyloiviin aineisiin, 36 %:lla tauti ei reagoinut pomalidomidiin ja 17 %:lla tauti ei reagoinut karfiltsomibiin.

Ennalta suunniteltu välianalyysi osoitti, että annoksina 16 mg/kg annetun daratumumabihoidon kokonaisvasteluku oli 36 % ja että täydellisen vasteen sai 5 % ja erittäin hyvän osittaisen vasteen sai 5 % potilaista. Ajan mediaani vasteen saamiseen oli 1 kuukausi (vaihteluväli: 0,5–3,2). Vasteen kestoajan mediaania ei saavutettu (95 %:n luottamusväli: 5,6 kuukautta; ei arvioitavissa).

15,2 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen tehdyssä elossaolon päivityksessä kokonaisedossaolon mediaania ei saavutettu (95 %:n luottamusväli: 19,9 kuukautta; ei arvioitavissa), ja 74 % tutkittavista oli edelleen elossa.

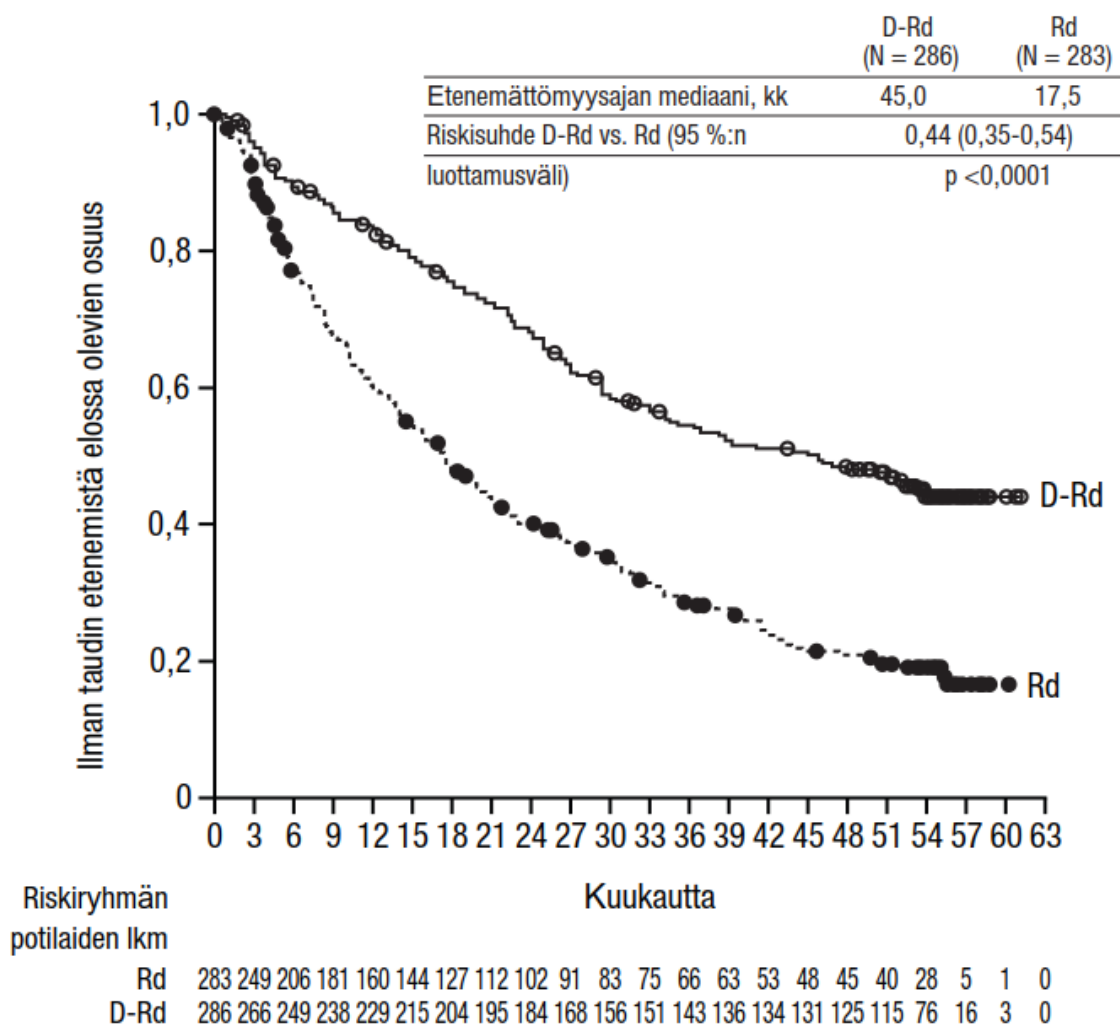
Yhdistelmähoito lenalidomidin kanssa

Tutkimus MMY3003 oli avoin, satunnaistettu, aktiivisella aineella kontrolloitu vaiheen III tutkimus, jossa DARZALEX-hoitoa annoksina 16 mg/kg yhdistelmänä lenalidomidin ja matala-annoksisen deksametasonin kanssa (DRd) verrattiin hoitoon lenalidomidilla ja matala-annoksisella deksametasonilla (Rd) relapsoitunutta tai hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa. Lenalidomidi (25 mg kerran päivässä suun kautta 28 päivän [4 viikon] pituisten toistuvien syklien päivinä 1–21) annettiin yhdessä matala-annoksisen deksametasonin 40 mg/viikko (tai pienennetty annos 20 mg/viikko, jos potilas oli > 75-vuotias tai potilaan painoindeksi [BMI] oli < 18,5) kanssa. DARZALEX-infusion antopäivinä annettiin ennen infuusiota 20 mg:n deksametasoniannos ja loput annettiin infuusion jälkeisenä päivänä. Hoitoa jatkettiin kummassakin hoitoryhmässä, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä.

Yhteensä 569 potilasta satunnaistettiin; 286 satunnaistettiin DRd-ryhmään ja 283 satunnaistettiin Rd-ryhmään. Lähtötilanteen demografiset ja taudin ominaisuuksia koskevat tiedot olivat DARZALEX-ryhmässä ja vertailuryhmässä samankaltaiset. Potilaiden iän mediaani oli 65 vuotta (vaihteluväli 34–89 vuotta), ja 11 % potilaista oli ≥ 75 -vuotiaita. Suurin osa potilaista (86 %) oli saanut aiemmin jotakin proteasomin estäjää, 55 % potilaista oli saanut aiemmin jotakin immunomodulaatiivista lääkettä, ja näistä potilaista 18 % oli saanut aiemmin lenalidomidia, ja 44 % oli saanut aiemmin sekä jotakin proteasomin estäjää että immunomodulaatiivista lääkettä. Lähtötilanteessa 27 % potilaista ei ollut reagoinut viimeiseen hoitolinjaan. Kahdeksantoista prosenttia (18 %) potilaista ei ollut reagoinut pelkästään johonkin proteasomin estäjään, ja 21 % potilaista ei ollut reagoinut bortetsomibiiniin. Lenalidomidihoidon reagoimattomia potilaita ei otettu tutkimukseen mukaan.

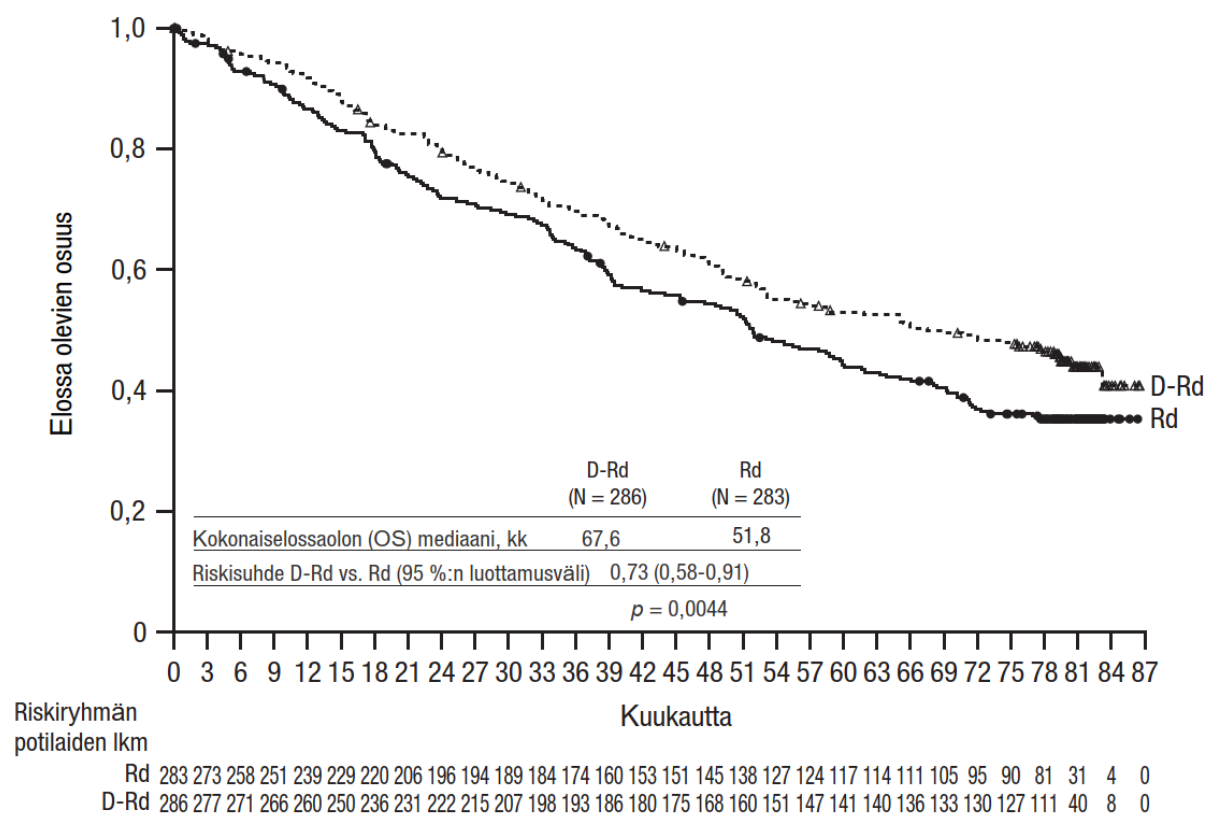
Tutkimuksessa MMY3003 etenemättömyysajan ensisijainen analyysi osoitti 13,5 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen etenemättömyysajan pidentyneen DRd-ryhmässä Rd-ryhmään verrattuna; etenemättömyysajan mediaania ei saavutettu DRd-ryhmässä, ja se oli Rd-ryhmässä 18,4 kuukautta (riskisuhde = 0,37; 95 %:n luottamusväli: 0,27; 0,52; $p < 0,0001$). Etenemättömyysajan päivitetyn analyysin tulokset osoittivat 55 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen edelleen, että etenemättömyysaika oli pidentynyt DRd-ryhmässä verrattuna Rd-ryhmään. Etenemättömyysajan mediaani oli DRd-ryhmässä 45,0 kuukautta ja Rd-ryhmässä 17,5 kuukautta (riskisuhde = 0,44; 95 %:n luottamusväli: 0,35; 0,54; $p < 0,0001$), mikä tarkoittaa, että DRd-hoitoa saaneiden potilaiden taudin etenemisen tai kuoleman riski väheni 56 % (ks. kuvio 6).

Kuvio 6: Tutkimuksen MMY3003 etenemättömyysajan (PFS) Kaplan–Meier-käyrä



80 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen DRd-ryhmässä todettiin pidempi kokonaiselossaolo kuin Rd-ryhmässä (riskisuhde = 0,73; 95 %:n luottamusväli: 0,58; 0,91; p = 0,0044). Kokonaiselossaolon mediaani oli DRd-ryhmässä 67,6 kuukautta ja Rd-ryhmässä 51,8 kuukautta.

Kuvio 7: Tutkimuksen MMY3003 kokonaiselossaolon Kaplan–Meier-käyrä



Tutkimuksen MMY3003 muut tehoa koskevat tulokset esitetään jäljempänä taulukossa 11.

Taulukko 11: Tutkimuksen MMY3003 muut tehoa koskevat tulokset

Arvioitavissa olleiden potilaiden lukumäärä	DRd (n = 281)	Rd (n = 276)
Kokonaisvaste (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-arvo ^a	< 0,0001	
Täydellinen vaste lisäehdoin (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Täydellinen vaste (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Erittäin hyvä osittainen vaste (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Osittainen vaste (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Ajan mediaani vasteeseen [kuukautta (95 %:n luottamusväli)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Vasteen keston mediaani [kuukautta (95 %:n luottamusväli)]	NE (NE; NE)	17,4 (17,4; NE)
MRD-negatiivisten lukumäärä (95 %:n luottamusväli) ^b (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Kerroinsuhde, 95 %:n luottamusväli ^c	9,31 (4,31; 20,09)	
P-arvo ^d	< 0,0001	

DRd = daratumumabi-lenalidomidi-deksametasoni; Rd = lenalidomidi-deksametasoni; MRD = minimaalinen jäännöstauti (*minimal residual disease*); NE = ei arvioitavissa (*not estimable*).

^a Cochran Mantel-Haenszelin kiihi neliolestin p-arvo.

^b Perustuu hoitoaikeen mukaiseen potilasjoukkoon (*intent-to-treat population*) ja raja-arvoon 10⁻⁵.

^c Yleisen kerroinsuhteen Mantel-Haenszelin estimaatin mukaan. Kerroinsuhde > 1 viittaa etuun DRd-hoidon suhteen.

^d p-arvo perustuu Fisherin eksaktiin testiin.

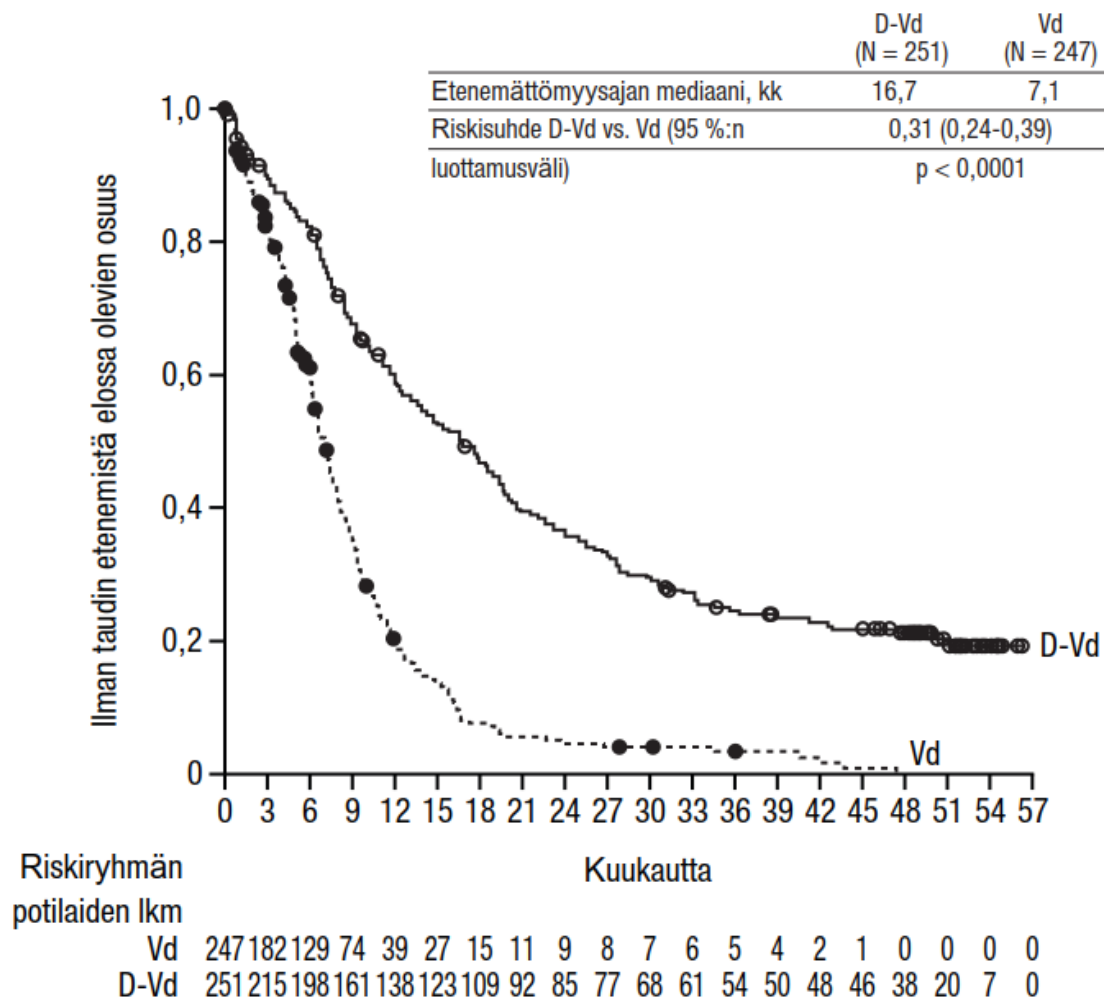
Yhdistelmähoito bortetsomibin kanssa

Tutkimus MMY3004 oli avoin, satunnaistettu, aktiivisella aineella kontrolloitu vaiheen III tutkimus, jossa DARZALEX-hoitoa annoksina 16 mg/kg yhdistelmänä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa (Dvd) verrattiin bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmään (Vd) relapsoitunutta tai hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa. Bortetsomibi annettiin injektiona ihon alle tai injektiona laskimoon kehon pinta-alaan perustuvina annoksina 1,3 mg/m² kaksi kertaa viikossa kahden viikon ajan 21 päivän (kolmen viikon) pituisten toistuvien hoitosykliden (päivinä 1, 4, 8 ja 11) ajan yhteensä 8 hoitosykliä. Deksametasoni annettiin suun kautta annoksina 20 mg kunkin kahdeksan bortetsomibihoitosyklin (80 mg/viikko kahdessa kolmesta bortetsomibihoitosyklistä) päivinä 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ja 12 tai pienennettyinä annoksina 20 mg/viikko, jos potilas oli > 75-vuotias tai potilaan painoindeksi (BMI) oli < 18,5, potilaalla oli huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes mellitus tai potilas ei ollut aiemmin sietänyt steroidihoitoa. DARZALEX-infuusion antopäivinä annettiin ennen infuusiota 20 mg:n annos deksametasonia. DARZALEX-hoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä.

Yhteensä 498 potilasta satunnaistettiin; 251 satunnaistettiin Dvd-ryhmään, ja 247 satunnaistettiin Vd-ryhmään. Lähtötilanteen demografiset ja taudin ominaisuuksia koskevat tiedot olivat DARZALEX-ryhmässä ja vertailuryhmässä samankaltaiset. Potilaiden iän mediaani oli 64 vuotta (vaihteluväli 30–88 vuotta), ja 12 % oli ≥ 75-vuotiaita. Kuusikymmentähdeksän prosenttia (69 %) potilaista oli aiemmin saanut jotakin proteasomin estäjää (66 % oli saanut bortetsomibia) ja 76 % potilaista oli saanut jotakin immunomodulatiivista lääkettä (42 % oli saanut lenalidomidia). Lähtötilanteessa 32 % potilaista ei ollut reagoinut viimeiseen hoitolinjaan. Kolmekymmentäkolme prosenttia (33 %) potilaista ei ollut reagoinut immunomodulatiiviseen lääkehoitoon, ja 28 % ei ollut reagoinut lenalidomidiin. Bortetsomibihoitoon reagoimattomia potilaita ei otettu tutkimukseen mukaan.

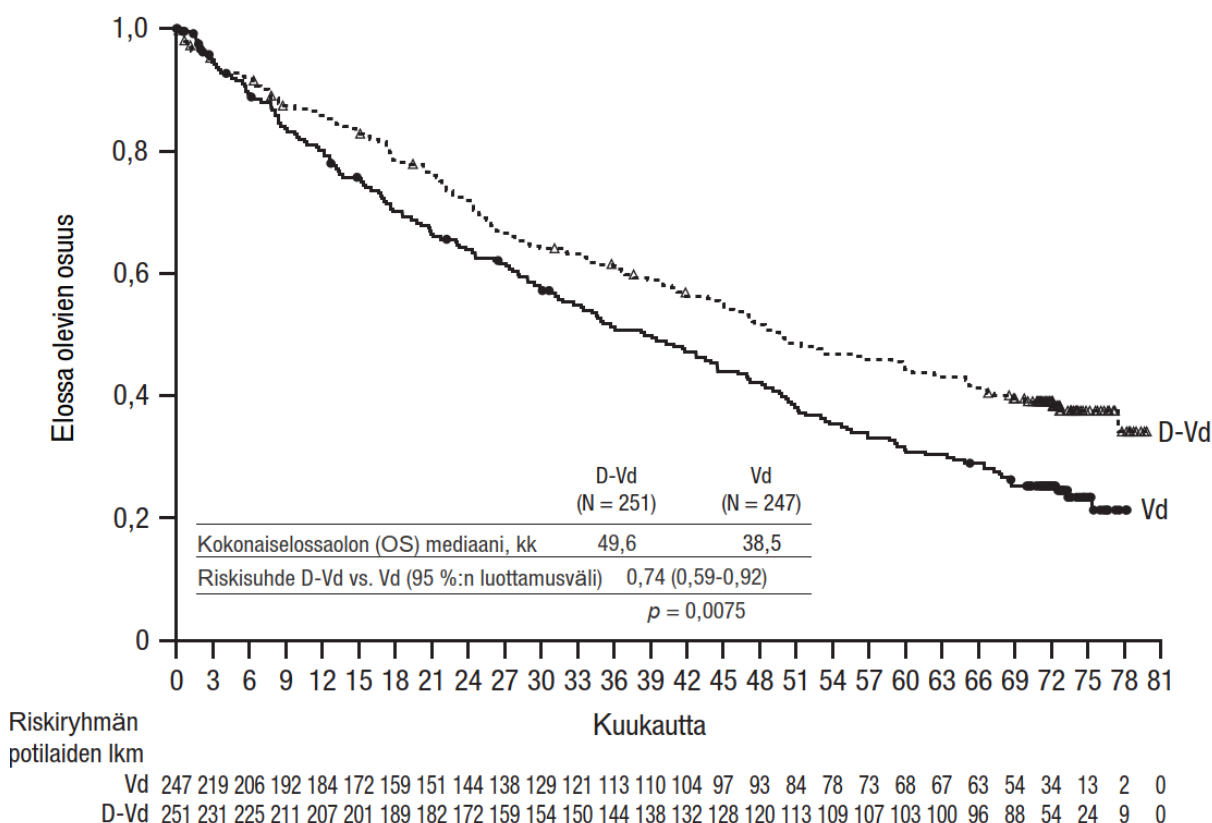
Tutkimuksessa MMY3004 etenemättömyysajan ensisijainen analyysi osoitti 7,4 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen etenemättömyysajan pidentyneen Dvd-ryhmässä Vd-ryhmään verrattuna; etenemättömyysajan mediaania ei saavutettu Dvd-ryhmässä, ja se oli Vd-ryhmässä 7,2 kuukautta (riskisuhde [95 %:n luottamusväli]: 0,39 [0,28; 0,53]; p-arvo < 0,0001). Etenemättömyysajan päivitetyn analyysin tulokset osoittivat 50 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen edelleen, että etenemättömyysaika oli pidentynyt Dvd-ryhmässä verrattuna Vd-ryhmään. Etenemättömyysajan mediaani oli Dvd-ryhmässä 16,7 kuukautta ja Vd-ryhmässä 7,1 kuukautta (riskisuhde [95 %:n luottamusväli]: 0,31 [0,24; 0,39]; p-arvo < 0,0001), mikä tarkoittaa, että Dvd-hoitoa saaneiden potilaiden taudin etenemisen tai kuoleman riski väheni 69 % Vd-hoitoon verrattuna (ks. kuvio 8).

Kuvio 8: Tutkimuksen MMY3004 etenemättömyysajan (PFS) Kaplan–Meier-käyrä



73 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen DVd-ryhmässä todettiin pidempi kokonaiselossaolo kuin Vd-ryhmässä (riskisuhde = 0,74; 95 %:n luottamusväli: 0,59; 0,92; p = 0,0075). Kokonaiselossaolon mediaani oli DVd-ryhmässä 49,6 kuukautta ja Vd-ryhmässä 38,5 kuukautta.

Kuvio 9: Tutkimuksen MMY3004 kokonaiselossaolon Kaplan–Meier-käyrä



Tutkimuksen MMY3004 muut tehoa koskevat tulokset esitetään jäljempänä taulukossa 12.

Taulukko 12: Tutkimuksen MMY3004 muut tehoa koskevat tulokset

Arvioitavissa olleiden potilaiden lukumäärä	DVd (n = 240)	Vd (n = 234)
Kokonaisvaste (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	199 (82,9)	148 (63,2)
P-arvo ^a	< 0,0001	
Täydellinen vaste lisäehdoin (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Täydellinen vaste (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Erittäin hyvä osittainen vaste (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Osittainen vaste (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Ajan mediaani vasteeseen [kuukautta (vaihteluväli)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Vasteen keston mediaani [kuukautta (95 %:n luottamusväli)]	NE (11,5; NE)	7,9 (6,7; 11,3)
MRD-negatiivisten lukumäärä (95 %:n luottamusväli) ^b	8,8 % (5,6 %; 13,0 %)	1,2 % (0,3 %; 3,5 %)
Kerroinsuhde, 95 %:n luottamusväli ^c	9,04 (2,53; 32,21)	
P-arvo ^d	0,0001	

DVd = daratumumabi-bortetsomibi-deksametasoni; Vd = bortetsomibi-deksametasoni; MRD = minimaalinen jäännöstauti (*minimal residual disease*); NE = ei arvioitavissa (*not estimable*).

^a Cochran Mantel-Haenszelin khiin neliötestin p-arvo.

^b Perustuu hoitoaikkeen mukaiseen potilasjoukkoon (*intent-to-treat population*) ja raja-arvoon 10^{-5} .

^c Yleisen kerroinsuhteen Mantel-Haenszelin estimaatin mukaan. Kerroinsuhde > 1 viittaa etuun DVd-hoidon suhteen.

^d p-arvo perustuu Fisherin eksaktiin testiin.

Sydämen elektrofysiologia

Daratumumabi on suurikokoinen proteiini, joten yhteisvaikutukset suoran ionikanavan kanssa ovat epätodennäköisiä. Avoimessa tutkimuksessa (GEN501), jossa oli mukana 83 relapsoitunutta ja hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa sairastavaa potilasta, tutkittiin daratumumabin

vaikutusta QTc-aikaan daratumumabi-infusioiden (4–24 mg/kg) jälkeen. Lineaariset farmakokineettiset ja farmakodynaamiset seka-analyysit eivät osoittaneet daratumumabin huippupitoisuuksilla (C_{max}) keskimääräisen QTcF-ajan merkittävää pidentymistä (eli yli 20 ms).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset DARZALEX-valmisteen käytöstä multippelin myelooman hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Daratumumabin farmakokinetiikkaa tutkittiin laskimoon annoksina 0,1–24 mg/kg annetun daratumumabimonoterapian jälkeen potilailla, jotka sairastivat relapsoitunutta tai hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa.

Seerumin huippupitoisuus (C_{max}) suureni annoksia 1–24 mg/kg saaneissa kohorteissa ensimmäisen annoksen jälkeen lähes suhteessa annokseen, ja jakautumistilavuus oli yhdenmukainen alkuvaiheen plasmatilaa jakautumisen kanssa. C_{max} suureni viimeisen viikoittaisen infuusion jälkeen enemmän kuin suhteessa annokseen, mikä on yhdenmukaista lääkkeen kohdevälitteisen jakautumisen (target mediated drug disposition, TMDD) kanssa. AUC suureni enemmän kuin suhteessa annokseen, ja puhdistuma väheni, kun annosta suurennettiin. Nämä havainnot viittaavat siihen, että CD38 saattaa saturoitua suuremmilla annoksilla, minkä jälkeen kohteeseen sitoutuneen aineen puhdistuman vaikutus minimoituu ja daratumumabin puhdistuma on suunnilleen sama kuin endogeenisen IgG1:n lineaarinen puhdistuma. Puhdistuma vähenee myös toistuvien annosten yhteydessä, mikä saattaa liittyä kasvaintaakan vähenemiseen.

Terminaalinen puoliintumisaika pitenee, kun annoksia suurennetaan ja annetaan toistuvasti. Daratumumabin keskimääräinen (keskihajonta) arvioitu terminaalinen puoliintumisaika oli ensimmäisen annoksen 16 mg/kg jälkeen 9 (4,3) vuorokautta. Daratumumabin arvioitu terminaalinen puoliintumisaika viimeisen daratumumabiannoksen 16 mg/kg jälkeen piteni, mutta luotettavan arvion tekemiseksi ei ole riittävästi tietoa. Epäspesifiseen lineaariseen eliminaatioon liittyvä keskimääräinen (keskihajonta) puoliintumisaika oli populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella noin 18 (9) vuorokautta. Terminaalisen puoliintumisaajan voidaan siten olettaa olevan tämänpituinen lääkkeen kohdevälitteisen puhdistuman saturoituessa täydellisesti samoin kuin annettaessa daratumumabia toistuvasti.

Monoterapian suositellulla hoitoaikataululla annoksina 16 mg/kg viikoittain annetun hoidon päättyessä seerumin keskimääräinen (keskihajonta) C_{max} -arvo oli 915 (410,3) mikrogrammaa/ml, mikä on noin 2,9-kertainen ensimmäisen infuusion jälkeiseen arvoon verrattuna. Keskimääräinen (keskihajonta) pitoisuus seerumissa ennen annoksen antamista (pienin pitoisuus) oli viikoittain annetun hoidon päättyessä 573 (331,5) mikrogrammaa/ml.

Daratumumabin farmakokineettisten ominaisuuksien kuvaamiseksi ja daratumumabin jakautumiseen liittyvien kovariaattien vaikutuksen arvioimiseksi multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla tehtiin neljä populaatiofarmakokineettistä analyysiä: analyysi 1 (n = 223) tehtiin DARZALEX-monoterapiaa saavista potilaista, kun taas analyysi 2 (n = 694), analyysi 3 (n = 352) ja analyysi 4 (n = 355) tehtiin multippelia myeloomaa sairastavista potilaista, jotka saivat daratumumabia sisältäviä yhdistelmähoitoja. Analyysissa 2 oli mukana 694 potilaan tiedot (n = 326 lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmä, n = 246 bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmä, n = 99 pomalidomidin ja deksametasonin yhdistelmä, n = 11 bortetsomibin, melfalaanin ja prednisonin yhdistelmä ja n = 12 bortetsomibin, talidomidin ja deksametasonin yhdistelmä), analyysissa 3 oli mukana 352 potilaan tiedot (bortetsomibin, melfalaanin ja prednisonin yhdistelmä), ja analyysissa 4 oli mukana 355 potilaan tiedot (lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmä).

Daratumumabin vakaa tila saavutetaan daratumumabimonoterapian populaatiofarmakokineettisen analyysin (analyysi 1) perusteella neljän viikon hoitajaksojen yhteydessä noin 5 kuukaudessa

(21. infuusioon mennessä). Vakaan tilan C_{\max} -arvon ja ensimmäisen annoksen jälkeisen C_{\max} -arvon keskimääräinen (keskihajonta) suhde oli 1,6 (0,5). Keskustilan keskimääräinen (keskihajonta) jakautumistilavuus on 56,98 (18,07) ml/kg.

Multippelia myeloomaa sairastavista potilaista, jotka saivat daratumumabia yhdistelmähoitoina, tehtiin kolme populaatiofarmakokineettistä lisäanalyysia (analyysi 2, analyysi 3 ja analyysi 4).

Daratumumabin pitoisuus-aikakäyrät olivat monoterapiassa ja yhdistelmähoidoissa samankaltaiset. Yhdistelmähoidossa lineaariseen puhdistumaan liittyvä keskimääräinen arvioitu terminaalinen puoliintumisaika oli noin 15–23 vuorokautta.

Kehon paino todettiin näiden neljän populaatiofarmakokineettisen analyysin (analyysit 1–4) perusteella daratumumabin puhdistuman tilastollisesti merkitseväksi kovariaatiksi. Sen vuoksi multippelia myeloomaa sairastaville potilaille sopiva annos perustuu painoon.

Daratumumabin farmakokinetiikka mallinnettiin kaikilla suositelluilla annostuksilla 1 309 multippelia myeloomaa sairastavalla potilaalla. Simulaation tulokset vahvistivat, että kerta-annosten ja jaettujen annosten farmakokinetiikka on samankaltainen, ensimmäisen hoitopäivän farmakokineettistä profiilia lukuun ottamatta.

Erityiset potilasryhmät

Ikä ja sukupuoli

Iällä (vaihteluväli: 31–93 vuotta) ei daratumumabimonoterapiaa tai erilaisia yhdistelmähoitoja (analyysit 1–4) saaneiden potilaiden neljän eri populaatiofarmakokineettisen analyysin (analyysit 1–4) perusteella ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta daratumumabin farmakokinetiikkaan.

Daratumumabialtistus oli samankaltainen nuoremmilla (ikä < 65 vuotta, n = 518) ja vanhemmilla (ikä ≥ 65 – < 75 vuotta, n = 761; ikä ≥ 75 vuotta, n = 334) potilailla.

Sukupuoli ei vaikuttanut populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä kliinisesti merkittävästi daratumumabialtistukseen.

Munuaisten vajaatoiminta

Daratumumabin käyttöä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tutkittu varsinaisissa tutkimuksissa. Neljä populaatiofarmakokineettistä analyysia perustui etukäteen saatavissa olleisiin tietoihin daratumumabimonoterapiahoitoa tai erilaisia yhdistelmähoitoja (analyysit 1–4) saavien potilaiden munuaisten toiminnasta. Analyyseissä oli mukana tiedot yhteensä 441 potilaasta, joiden munuaisten toiminta oli normaali (kreatiniinipuhdistuma [CRCL] ≥ 90 ml/min), 621 potilaasta, joilla oli lievää munuaisten vajaatoimintaa (CRCL < 90, mutta ≥ 60 ml/min), 523 potilaasta, joilla oli keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CRCL < 60, mutta ≥ 30 ml/min), ja 27 potilaasta, joilla oli vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairaus (CRCL < 30 ml/min).

Daratumumabialtistuksessa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja sen mukaan, sairastiko potilas munuaisten vajaatoimintaa vai oliko potilaan munuaisten toiminta normaali.

Maksan vajaatoiminta

Daratumumabin käyttöä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tutkittu varsinaisissa tutkimuksissa. Maksan toiminnan muutokset eivät todennäköisesti vaikuta daratumumabin eliminaatioon, koska IgG1-molekyylit, kuten daratumumabi, eivät metaboloitu maksareittien kautta. Daratumumabimonoterapiaa tai erilaisia yhdistelmähoitoja saaneista potilaista tehtiin neljä erillistä populaatiofarmakokineettistä analyysia (analyysit 1–4). Analyyseissa oli mukana tiedot yhteensä 1 404 potilaasta, joiden maksan toiminta oli normaali (kokonaisbilirubiinipitoisuus ja aspartaattiaminotransferaasipitoisuus [ASAT] \leq normaalin ylärajan [upper limit of normal, ULN]), 189 potilaasta, joilla oli lievää maksan vajaatoimintaa (kokonaisbilirubiinipitoisuus 1,0x – 1,5x ULN tai ASAT > ULN), ja 8 potilaasta, joilla oli keskivaikeaa (kokonaisbilirubiinipitoisuus > 1,5x – 3,0x ULN; n = 7) tai vaikeaa (kokonaisbilirubiinipitoisuus > 3,0x ULN; n = 1) maksan vajaatoimintaa. Niiden potilaiden välillä, joilla oli maksan vajaatoimintaa tai joiden maksan toiminta oli normaali, ei havaittu daratumumabialtistuksessa kliinisesti merkittäviä eroja.

Rotu

Daratumumabimonoterapiaa tai erilaisia yhdistelmähoitoja saaneista potilaista tehtyjen neljän erillisen populaatiofarmakokineettisen analyysin (analyysit 1–4) perusteella altistus daratumumabille oli samankaltainen valkoihoisilla (n = 1 371) ja muilla kuin valkoihoisilla (n = 242) tutkittavilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologiset tiedot on saatu simpansseilla tehdyistä daratumumabitutkimuksista sekä cynomolgus- apinoiden korvaavasta anti-CD38-vasta-aineesta. Kroonista toksisuutta ei ole tutkittu.

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Daratumumabin mahdollista karsinogeenisuutta ei ole selvitetty eläinkokeissa.

Lisääntymistoksikologia

Daratumumabin mahdollisia vaikutuksia lisääntymiseen ja kehitykseen ei ole tutkittu eläinkokeissa.

Hedelmällisyys

Mahdollisia vaikutuksia urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen ei ole tutkittu eläinkokeissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-histidiini
L-histidiinihydrokloridimonohydraatti
L-metioniini
Polysorbaatti 20
Sorbitoli (E420)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

3 vuotta.

Laimentamisen jälkeen

Valmiste pitää mikrobiologiselta kannalta käyttää heti, paitsi jos injektio pullo on avattu / valmiste on laimennettu sellaisella menetelmällä, joka sulkee pois mikrobikontaminaation riskin. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ylittää 24 tuntia jääkaapissa (2 °C – 8 °C) valolta suojattuna ja sen jälkeen 15 tuntia (infusion kesto mukaan lukien) huoneenlämmössä (15 °C – 25 °C) ja huonevalaistuksessa. Anna jääkaapissa säilytetyn liuoksen lämmitä vallitsevaan lämpötilaan ennen antoa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

5 ml konsentraattia tyyppin I lasisessa injektiopullossa, jossa elastomeerisuljin ja alumiinisineti sekä irtinapsautettava suojalevy ja joka sisältää 100 mg daratumumabia. Pakkauskoko 1 injektiopullo.

20 ml konsentraattia tyyppin I lasisessa injektiopullossa, jossa elastomeerisuljin ja alumiinisineti sekä irtinapsautettava suojalevy ja joka sisältää 400 mg daratumumabia. Pakkauskoko 1 injektiopullo.

DARZALEX-valmistetta on saatavana myös 11 injektiopullon (6 x 5 ml:n injektiopulloa + 5 x 20 ml:n injektiopulloa) aloituspakkausina.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tämä lääkevalmiste on yhtä käyttökertaa varten.
Valmista infuusioliuos aseptista tekniikkaa noudattaen seuraavasti:

- Laske annos (mg), tarvittava DARZALEX-liuoksen kokonaistilavuus (ml) ja tarvittava DARZALEX-injektiopullojen lukumäärä potilaan painon perusteella.
- Tarkista, että DARZALEX-liuos on väritöntä tai keltaista. Älä käytä liuosta, jos siinä on havaittavissa läpinäkymättömiä hiukkasia, värimuutoksia tai muita vierashiukkasia.
- Ota aseptista tekniikkaa noudattaen infuusiopussista/pakkauksesta 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä tilavuus, joka vastaa tarvittavaa DARZALEX-liuoksen tilavuutta.
- Vedä tarvittava määrä DARZALEX-liuosta ja laimenna sopivaan tilavuuteen lisäämällä se 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä sisältävään infuusiopussiin/pakkaukseen (ks. kohta 4.2). Infuusiopussien/pakkausten pitää olla valmistettu polyvinyylidikloridista (PVC), polypropeenista (PP), polyeteenistä (PE) tai polyolefiiniseoksesta (PP+PE). Laimenna aseptisesti. Hävitä injektiopulloon käyttämättä jäävä lääke.
- Sekoita liuos kääntelemällä pussia/pakkausta varovasti. Ei saa ravistaa.
- Tarkista parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet silmämääräisesti ennen antoa, ettei niissä ole havaittavissa hiukkasia eikä värimuutoksia. Laimennettuun liuokseen saattaa muodostua hyvin pieniä, läpikuultavia tai valkoisia proteiinipitoisia hiukkasia, sillä daratumumabi on proteiini. Älä käytä liuosta, jos siinä näkyy läpinäkymättömiä hiukkasia, värimuutoksia tai muita vierashiukkasia.
- DARZALEX ei sisällä säilytysainetta, joten laimennettu liuos pitää käyttää 15 tunnin kuluessa (infuusion kesto mukaan lukien) huoneenlämmössä (15 °C – 25 °C) ja huonevalaistuksessa.
- Jos laimennettua liuosta ei käytetä heti, sitä voidaan säilyttää ennen antoa enintään 24 tuntia jääkaapissa (2 °C – 8 °C) valolta suojattuna. Ei saa jäätyä. Anna jääkaapissa säilytetyn liuoksen lämmitä vallitsevaan lämpötilaan ennen antoa.
- Anna laimennettu liuos infuusiona laskimoon käyttämällä infuusionantolaitetta, jossa on virtauksensäädin ja letkun sisällä steriili, pyrogeeniton, niukasti proteiineja sitova polyeetterisulfonisuodatin (PES) (huokoskoko 0,22 tai 0,2 mikrometriä). Käytettävän antolaitteen pitää olla valmistettu polyuretaanista (PU), polybutadieenista (PBD), PVC:stä, PP:stä tai PE:stä.
- Älä infusoi DARZALEX-valmisteen kanssa saman letkun kautta muita aineita laskimoon.
- Älä säilytä käyttämättä jäävää infuusioliuosta myöhempää käyttöä varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. toukokuuta 2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6. tammikuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DARZALEX 1 800 mg injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 15 ml:n injektiopullo injektionestettä, liuosta, sisältää 1 800 mg daratumumabia (120 mg daratumumabia per ml).

Daratumumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG1 κ -vasta-aine CD38-antigeenia vastaan. Se tuotetaan rekombinantti-DNA-tekniikalla nisäkässolulinjassa (kiinanhamsterin munasarja).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 15 ml:n injektiopullo injektionestettä, liuosta, sisältää 735,1 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Liuos on kirkas tai opalisoiva, väritön tai keltainen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Multippeli myelooma

DARZALEX on tarkoitettu

- yhdistelmänä lenalidomidin ja deksametasonin tai bortetsomibin, melfalaanin ja prednisonin kanssa äskettäin diagnosoidun multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon
- yhdistelmänä bortetsomibin, talidomidin ja deksametasonin kanssa äskettäin diagnosoidun multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka soveltuvat autologiseen kantasolusiirtoon
- yhdistelmänä lenalidomidin ja deksametasonin tai bortetsomibin ja deksametasonin kanssa multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa
- yhdistelmänä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet yhtä aiempaa proteasomin estäjää ja lenalidomidia sisältävää hoitoa eikä tauti reagoanut lenalidomidiin, tai jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa, joihin kuului lenalidomidi ja jokin proteasomin estäjä, ja potilaan taudin on osoitettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana tai sen jälkeen (ks. kohta 5.1)
- monoterapiana relapsoituneen ja hoitoon reagoimattoman multippelin myelooman hoitoon aikuispotilaille, joiden aiempi hoito on sisältänyt proteasomin estäjää ja immunomodulatiivista ainetta ja joiden taudin on osoitettu edenneen viimeisimmän hoidon aikana.

Kevytkeijuamyloidoosi (AL-amyloidoosi)

DARZALEX on tarkoitettu yhdistelmänä syklofosfamidin, bortetsomibin ja deksametasonin kanssa äskettäin diagnosoidun systeemisen AL-amyloidoosin hoitoon aikuispotilaille.

4.2 Annostus ja antotapa

DARZALEX-valmisteen ihon alle annettava koostumus ei ole tarkoitettu annettavaksi laskimoon, vaan sen saa antaa vain injektiona ihon alle mainittuina annoksina.

DARZALEX-valmisteen saa antaa terveydenhuollon ammattilainen, ja ensimmäinen annos pitää antaa hoitopaikassa, jossa on elvytysvälineistö saatavissa.

Injektiopullon etiketistä on tärkeää varmistaa, että potilaalle annetaan asianmukaista valmistetta (laskimoon tai ihon alle annettava valmiste) ja että potilaalle annetaan lääkemääräyksen mukainen annos.

Jos potilas saa parhaillaan hoitoa laskimoon annettavalla daratumumabivalmisteella, ihon alle annettavaa DARZALEX-injektionestettä voidaan antaa seuraavasta hoitoaikataulun mukaisesta hoitokerrasta lähtien vaihtoehtona laskimoon annettavalle daratumumabivalmisteelle.

Potilaalle pitää antaa lääkehoitoa ennen injeksiota ja sen jälkeen daratumumabista aiheutuvien infuusioon liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi. Ks. jäljempänä Samanaikaisesti suositellut lääkkeet ja kohta 4.4.

Annostus

Multippeli myelooma

Hoitoaikataulu yhdistelmähoidossa lenalidomidin ja deksametasonin tai pomalidomidin ja deksametasonin kanssa (4 viikon hoitosykli) ja monoterapiassa

Suosittelu annos on 1 800 mg ihon alle annettavaa DARZALEX-injektionestettä noin 3–5 minuutin kestoisena injektiona taulukossa 1 esitetyn hoitoaikataulun mukaisesti.

Taulukko 1: DARZALEX-hoitoaikataulu yhdistelmähoidossa lenalidomidin ja deksametasonin (Rd), pomalidomidin ja deksametasonin (Pd) kanssa (neljän viikon hoitosykli) ja monoterapiassa

Viikot	Ajankohta
Viikot 1–8	viikoittain (yhteensä 8 annosta)
Viikot 9–24 ^a	joka toinen viikko (yhteensä 8 annosta)
Viikosta 25 alkaen, kunnes tauti etenee ^b	joka neljäs viikko

^a Siirryttäessä joka toinen viikko tapahtuvaan annosteluun ensimmäinen annos annetaan viikolla 9

^b Siirryttäessä joka neljäs viikko tapahtuvaan annosteluun ensimmäinen annos annetaan viikolla 25

Deksametasonia annetaan 40 mg/viikko (tai > 75-vuotiaille potilaille pienennetty annos 20 mg/viikko).

Ihon alle annettavan DARZALEX-injektionesteen kanssa annettavien lääkevalmisteiden annos ja hoitoaikataulu, ks. kohta 5.1 ja kyseisen valmisteen valmisteyhteenveto.

Hoitoaikataulu yhdistelmähoidossa bortetsomibin, melfalaanin ja prednisonin kanssa (6 viikon hoitosykli)

Suosittelu annos on 1800 mg ihon alle annettavaa DARZALEX-injektionestettä noin 3–5 minuutin kestoisena injektiona taulukossa 2 esitetyn hoitoaikataulun mukaisesti.

Taulukko 2: DARZALEX-hoitoaikataulu yhdistelmähoidossa bortetsomibin, melfalaanin ja prednisonin kanssa (VMP); kuuden viikon hoitosykli)

Viikot	Ajankohta
Viikot 1–6	viikoittain (yhteensä 6 annosta)
Viikot 7–54 ^a	joka kolmas viikko (yhteensä 16 annosta)
Viikosta 55 alkaen, kunnes tauti etenee ^b	joka neljäs viikko

^a Siirryttäessä joka kolmas viikko tapahtuvaan annosteluun ensimmäinen annos annetaan viikolla 7

^b Siirryttäessä joka neljäs viikko tapahtuvaan annosteluun ensimmäinen annos annetaan viikolla 55

Bortetsomibia annetaan ensimmäisen 6 viikon hoitosyklin aikana kaksi kertaa viikossa viikoilla 1, 2, 4 ja 5, minkä jälkeen seuraavien kahdeksan 6 viikon hoitosyklin aikana bortetsomibia annetaan **kerran** viikossa viikoilla 1, 2, 4 ja 5. Lisätietoja ihon alle annettavan DARZALEX-injektionesteen kanssa annettavan VMP-hoidon annoksesta ja hoitoaikataulusta, ks. kohta 5.1.

Hoitoaikataulu käytettäessä yhdistelmänä bortetsomibin, talidomidin ja deksametasonin kanssa (neljän viikon hoitosykli) äskettäin diagnosoidun multipplein myelooman hoitoon potilaille, jotka soveltuvat autologiseen kantasolusiirtoon

Suosittelun annos on 1 800 mg ihon alle annettavaa DARZALEX-injektionestettä noin 3–5 minuutin kestoisena injektiona taulukossa 3 esitetyn hoitoaikataulun mukaisesti.

Taulukko 3: DARZALEX-hoitoaikataulu käytettäessä yhdistelmänä bortetsomibin, talidomidin ja deksametasonin kanssa ([VTd]; neljän viikon hoitosykli)

Hoitovaihe	Viikot	Ajankohta
Induktio	Viikot 1–8	viikoittain (yhteensä 8 annosta)
	Viikot 9–16 ^a	joka toinen viikko (yhteensä 4 annosta)
Lopeta suuriannoksisen solunsalpaajahoidon ja autologisen kantasolusiirron ajaksi		
Konsolidaatio	Viikot 1–8 ^b	joka toinen viikko (yhteensä 4 annosta)

^a Siirryttäessä joka toinen viikko tapahtuvaan annosteluun ensimmäinen annos annetaan viikolla 9

^b Jatkettaessa hoitoa autologisen kantasolusiirron jälkeen joka toinen viikko tapahtuvan annostelun ensimmäinen annos annetaan viikolla 1

Deksametasonia annetaan 40 mg hoitosykliden 1 ja 2 päivinä 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 ja 23. Hoitosykleissä 3–4 annetaan 40 mg päivinä 1–2 ja 20 mg seuraavina antopäivinä (päivät 8, 9, 15, 16). Hoitosykleissä 5 ja 6 deksametasonia annetaan 20 mg päivinä 1, 2, 8, 9, 15 ja 16.

Ihon alle annettavan DARZALEX-injektionesteen kanssa annettavien lääkevalmisteiden annokset ja hoitoaikataulut, ks. kohta 5.1 ja kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvedot.

Hoitoaikataulu käytettäessä yhdistelmänä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa (kolmen viikon hoitosykli)

Suosittelun annos on 1 800 mg ihon alle annettavaa DARZALEX-injektionestettä noin 3–5 minuutin kestoisena injektiona taulukossa 4 esitetyn hoitoaikataulun mukaisesti.

Taulukko 4: DARZALEX-hoitoaikataulu käytettäessä yhdistelmänä bortetsomibin ja deksametasonin (Vd) kanssa (kolmen viikon hoitosykli)

Viikot	Ajankohta
Viikot 1–9	viikoittain (yhteensä 9 annosta)
Viikot 10–24 ^a	joka kolmas viikko (yhteensä 5 annosta)
Viikosta 25 alkaen, kunnes tauti etenee ^b	joka neljäs viikko

^a Siirryttäessä joka kolmas viikko tapahtuvaan annosteluun ensimmäinen annos annetaan viikolla 10

^b Siirryttäessä joka neljäs viikko tapahtuvaan annosteluun ensimmäinen annos annetaan viikolla 25

Deksametasonia annetaan 20 mg bortetsomibihoidon ensimmäisten kahdeksan hoitosyklin päivinä 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ja 12 tai pienennetty annos 20 mg/viikko, jos potilas on > 75-vuotias tai alipainoinen (painoindeksi < 18,5), potilaalla on huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes mellitus tai potilas ei ole aiemmin sietänyt steroidihoitoa.

Ihon alle annettavan DARZALEX-injektionesteen kanssa annettavien lääkevalmisteiden annos ja hoitoaikataulu, ks. kohta 5.1 ja kyseisen valmisteen valmisteyhteenveto.

AL-amyloidoosi

Hoitoaikataulu käytettäessä yhdistelmänä bortetsomibin, syklofosfamidin ja deksametasonin kanssa (neljän viikon hoitosykli)

Suosittelun annos on 1 800 mg ihon alle annettavaa DARZALEX-injektionestettä noin 3–5 minuutin kestoisena injektiona taulukossa 5 esitetyn hoitoaikataulun mukaisesti.

Taulukko 5: DARZALEX-hoitoaikataulu AL-amyloidoosin hoidossa käytettäessä yhdistelmänä bortetsomibin, syklofosfamidin ja deksametasonin (VCd) kanssa (neljän viikon hoitosykli)^a

Viikot	Ajankohta
Viikot 1–8	viikoittain (yhteensä 8 annosta)
Viikot 9–24 ^b	joka toinen viikko (yhteensä 8 annosta)
Viikosta 25 alkaen, kunnes tauti etenee ^c	joka neljäs viikko

^a DARZALEX-valmistetta annettiin kliinisessä tutkimuksessa, kunnes tauti eteni tai hoitoa oli annettu enintään 24 hoitosykliä (~2 vuotta) ensimmäisestä tutkimushoitoannoksesta alkaen.

^b Siirryttäessä joka toinen viikko tapahtuvaan annosteluun ensimmäinen annos annetaan viikolla 9.

^c Siirryttäessä joka neljäs viikko tapahtuvaan annosteluun ensimmäinen annos annetaan viikolla 25.

Ihon alle annettavan DARZALEX-injektionesteen kanssa annettavien lääkevalmisteiden annos ja hoitoaikataulu, ks. kohta 5.1 ja kyseisen valmisteen valmisteyhteenveto.

Annoksen/annosten antamatta jääminen

Jos suunniteltu DARZALEX-annos jää antamatta, annos pitää antaa mahdollisimman pian ja hoitoaikataulua pitää muuttaa vastaavasti siten, että annosväli säilyy ennallaan.

Annosmuutokset

DARZALEX-annoksen pienentämistä ei suositella. Jos potilaalla on hematologista toksisuutta, annoksen antamista saattaa olla tarpeen siirtää myöhempään ajankohtaan, jotta verisolujen määrät voivat korjautua (ks. kohta 4.4). Tiedot DARZALEX-hoidon kanssa yhdistelmänä annettavista lääkevalmisteista, ks. kyseisen valmisteen valmisteyhteenveto.

Kliinisissä tutkimuksissa ihon alle annettavan DARZALEX-injektionesteen antonopeutta tai annosta ei tarvinnut muuttaa infuusioon liittyvien reaktioiden hoitamiseksi.

Samanaikaisesti suositellut lääkkeet

Ennen injektiota annettava lääkitys

Kaikille potilaille pitää antaa lääkitys (suun kautta tai laskimoon) 1–3 tuntia ennen jokaista ihon alle annettavaa DARZALEX-injektiota infuusioon liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi seuraavasti:

- kortikosteroidia (pitkä- tai keskipitkävaikutteista)
 - Monoterapia:
100 mg metyyliprednisolonia tai vastaavaa. Kortikosteroidiannos voidaan pienentää 60 mg:aan metyyliprednisolonia toisen injektion jälkeen.
 - Yhdistelmähoito:
20 mg deksametasonia (tai vastaavaa) ennen jokaista ihon alle annettavaa DARZALEX-injektiota. Kun deksametasoni on peruslääkityksenä käytettävä runkohoitospesifinen kortikosteroidi, deksametasonihoidon annos toimii esilääkityksenä DARZALEX-injektion antopäivinä (ks. kohta 5.1).
Jos potilas on saanut deksametasonia (tai vastaavaa) esilääkityksenä, DARZALEX-injektion antopäivinä ei pidä ottaa lisäksi peruslääkityksenä runkohoitospesifistä kortikosteroidia (esim. prednisonia).
- antipyreettejä (650–1 000 mg parasetamolia)
- antihistamiinia (25–50 mg difenhydramiinia suun kautta tai laskimoon tai vastaavaa).

Injektion jälkeen annettava lääkitys

Injektion jälkeen on annettava lääkitystä viivästyneiden infuusioon liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi seuraavasti:

- Monoterapia:
Kortikosteroidia suun kautta (20 mg metyyliprednisolonia tai vastaava annos keskipitkä- tai pitkävaikutteista kortikosteroidia paikallisen hoitokäytännön mukaan) kahtena injektion jälkeisenä päivänä (injektion antoa seuraavasta päivästä alkaen).
- Yhdistelmähoito:
Harkitse pientä metyyliprednisoloniannosta suun kautta (≤ 20 mg) tai vastaavaa DARZALEX-injektion jälkeisenä päivänä. Jos DARZALEX-injektion jälkeisenä päivänä annetaan peruslääkityksenä runkohoitospesifistä kortikosteroidia (esim. deksametasonia, prednisonia), muuta injektion jälkeen annettavaa lääkitystä ei välttämättä tarvita (ks. kohta 5.1).

Jos potilaalla ei esiinny vakavia infuusioon liittyviä reaktioita kolmen ensimmäisen injektion jälkeen, kortikosteroidien antaminen injektion jälkeen (paitsi mahdollinen runkohoitona käytettävä kortikosteroidi) voidaan lopettaa.

Jos potilaalla on aiemmin ollut krooninen ahtauttava keuhkosairaus, lyhyt- ja pitkävaikutteista keuhkoputkia laajentavaa lääkitystä ja inhaloitavia kortikosteroideja pitää lisäksi harkita osaksi injektion jälkeistä lääkitystä. Jos potilaalle ei neljän ensimmäisen injektion jälkeen ilmaannu vakavia infuusioon liittyviä reaktioita, näiden injektioiden jälkeen käytettyjen inhaloitavien lääkkeiden käyttö voidaan lääkärin harkinnan mukaan lopettaa.

Herpes zoster -viruksen reaktivaation estohoito

Herpes zoster -viruksen reaktivaation estämiseksi pitää harkita estohoitoa viruslääkkeillä.

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Daratumumabin käyttöä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tutkittu varsinaisissa tutkimuksissa. Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Daratumumabin käyttöä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tutkittu varsinaisissa tutkimuksissa.

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät

Annosmuutoksia ei katsota tarpeellisiksi (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

DARZALEX-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

Paino (> 120 kg)

Ihon alle annettavaa DARZALEX-injektionestettä on tutkittu vakioannoksina (1 800 mg) pienellä joukolla > 120 kg:n painoisia potilaita, eikä tehoa ole näillä potilailla varmistettu. Painoon perustuvia annosmuutoksia ei tällä hetkellä voida suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Antotapa

Ihon alle annettavaa DARZALEX-valmistetta ei ole tarkoitettu annettavaksi laskimoon, joten sen saa antaa vain injektiona ihon alle mainittuina annoksina. Ks. kohdasta 6.6 erityiset varotoimet ennen lääkkeen antoa.

Kiinnitä hypoderminen injektioneula tai ihon alle antoon käytettävä infuusiolaite ruiskuun juuri ennen injektioita, jotta vältetään neulan tukkeutuminen.

Injisoi 15 ml ihon alle annettavaa DARZALEX-injektionestettä vatsan ihonalaiskudokseen noin 7,5 cm navan oikealle tai vasemmalle puolelle noin 3–5 minuutin kestoisena injektiona. Älä injisoi ihon alle annettavaa DARZALEX-injektionestettä muualle kehoon, sillä siitä ei ole tietoja saatavissa.

Peräkkäisissä injektioissa on käytettävä eri injektiokohtaa.

Ihon alle annettavaa DARZALEX-injektionestettä ei pidä koskaan injisoida ihoalueille, joilla on punoitusta, mustelma, aristausta, kovettuma tai arpia.

Jos injektioista aiheutuu potilaalle kipua, sen antoa voidaan tauottaa tai hidastaa. Jos kipu ei lieydy injektioita hidastamalla, loput annoksesta voidaan antaa toiseen injektiokohtaan vatsan toiselle puolelle.

Ihon alle annettavan DARZALEX-injektionesteen käytön aikana DARZALEX-valmisteen antokohtiin ei saa antaa ihon alle muita lääkevalmisteita.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Ihon alle annettava DARZALEX-injektioneste voi aiheuttaa vaikea-asteisia ja/tai vakavia infuusioon liittyviä reaktioita, mukaan lukien anafylaktisia reaktioita. Kliinisissä tutkimuksissa noin 9 %:lle (74/832) potilaista ilmaantui infuusioon liittyvä reaktio. Suurin osa infuusioon liittyvistä reaktioista ilmeni ensimmäisen injektioita jälkeen, ja niiden vaikeusaste oli gradus 1–2. Seuraavien injektioita yhteydessä infuusioon liittyviä reaktioita esiintyi 1 %:lla potilaista (ks. kohta 4.8).

Infuusioon liittyvien reaktioita ilmaantumiseen DARZALEX-injektioita jälkeen kuluneen ajan mediaani oli 3,2 tuntia (vaihteluväli 0,15–83 tuntia). Valtaosa infuusioon liittyneistä reaktioista ilmeni hoitopäivänä. Viivästyneitä infuusioon liittyneitä reaktioita ilmeni 1 %:lla potilaista.

Infuusioon liittyvien reaktioita oireita ja löydöksiä voivat olla mm. hengityselinoireet, kuten nenän tukkoisuus, yskä, kurkun ärsytys, allerginen nuha, hengityksen vinkuminen, sekä kuume, rintakipu, kutina, vilunväristykset, oksentelu, pahoinvointi, hypotensio ja hämärtyneisyys näkö. Myös vaikea-asteisia reaktioita on esiintynyt, mm. bronkospasmeja, hypoksiaa, hengenahdistusta, hypertensiota, takykardiaa ja silmiin liittyviä haittavaikutuksia (mukaan lukien silmän suonikalvon effuusiota, akuuttia likitaitoisuutta ja akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa) (ks. kohta 4.8).

Potilaille pitää antaa esilääkityksenä antihistamiineja, antipyreettejä ja kortikosteroideja, ja potilas on pidettävä seurannassa. Potilaalle pitää kertoa infuusioon liittyvistä reaktioista etenkin ensimmäisen ja

toisen injektion yhteydessä ja niiden jälkeen. Jos potilaalle ilmenee anafylaktinen reaktio tai hengenvaarallinen (gradus 4) reaktio, asianmukaiset kiireelliset elvytystoimenpiteet pitää käynnistää heti. DARZALEX-hoito pitää lopettaa heti ja pysyvästi (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Kaikille potilaille pitää antaa DARZALEX-injektion jälkeen kortikosteroideja suun kautta viivästyneiden infuusioon liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi (ks. kohta 4.2). Jos potilaalla on aiemmin ollut krooninen ahtauttava keuhkosairaus, lisälääkitys hengityselinkomplikaatioiden hoitoon voi olla tarpeen injektion jälkeen. Injektion jälkeistä lääkitystä (esim. lyhyt- ja pitkävaikutteisia keuhkoputkia laajentavia lääkkeitä sekä inhaloitavia kortikosteroideja) pitää harkita, jos potilaalla on krooninen ahtauttava keuhkosairaus. Jos potilaalle ilmaantuu oireita, keskeytä DARZALEX-hoito ja pyydä heti silmälääkärin arvio ennen kuin DARZALEX-hoitoa jatketaan (ks. kohta 4.2).

Neutropenia/trombosytopenia

DARZALEX saattaa lisätä runkohoidosta aiheutuvaa neutropeniaa ja trombosytopeniaa (ks. kohta 4.8).

Täydellistä verenkuvaa pitää seurata hoidon aikana säännöllisin väliajoin runkohoitoon kuuluvien valmisteen valmistetietojen mukaisesti. Neutropeenisiä potilaita pitää tarkkailla infektion oireiden havaitsemiseksi. DARZALEX-hoidon siirtäminen myöhempään ajankohtaan saattaa olla tarpeen, jotta verisolujen määrät voivat korjautua. Neutropeniaa on havaittu yleisemmin potilaalla, joiden paino on alempi ja jotka ovat saaneet ihon alle annettavaa DARZALEX-valmistetta, mutta tähän ei liittynyt vakavien infektioiden esiintyvyyden lisääntymistä. DARZALEX-annoksen pienentämistä ei suositella. Harkitse verensiirtoja tai kasvutekijöitä tukihoidona.

Vaikutukset epäsuoraan antiglobuliinikokeeseen (epäsuoraan Coombsin kokeeseen)

Daratumumabi sitoutuu CD38-proteiiniin, jota on pieninä pitoisuuksina veren punasolujen pinnalla, ja se saattaa aiheuttaa epäsuoran Coombsin kokeen positiivisen testituloksen. Epäsuoran Coombsin kokeen tulokset voivat olla daratumumabin vaikutuksesta positiivisia enimmillään kuuden kuukauden ajan viimeisen daratumumabin antokerran jälkeen. On syytä huomioida, että veren punasoluihin sitoutunut daratumumabi saattaa häiritä minor-antigeeneihin kohdistuvien vasta-aineiden havaitsemista potilaan seerumista. Potilaan ABO- ja Rh-veriryhmien määrittäminen ei häiriinny.

Potilaalle pitää tehdä tyypitys ja seulonta ennen daratumumabihoidon aloittamista. Ennen daratumumabihoidon aloittamista pitää harkita fenotyypitystä paikallisen käytännön mukaisesti. Daratumumabi ei vaikuta veren punasolujen genotyypitykseen, joten se voidaan tehdä milloin tahansa.

Jos potilaalle suunnitellaan verensiirtoa, veripalveluyksikölle pitää kertoa epäsuorien antiglobuliinitestien tällaisesta häiriintymisestä (ks. kohta 4.5). Jos verensiirto on tarpeen hätätilanteessa, voidaan antaa ABO/RhD-yhteensopivia punasoluja ilman sopivuuskoetta paikallisen veripalveluyksikön käytännön mukaan.

Täydellisen vasteen määrittämisen häiriintyminen

Daratumumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG-kappa-vasta-aine, joka voidaan havaita sekä seerumin proteiinielektroforeesi- (SPE) että immunofiksaatio- (IFE) määrittämisellä, joita käytetään endogeenisen M-proteiinin kliiniseen seurantaan (ks. kohta 4.5). Tämä voi häiritä täydellisen vasteen ja taudin etenemisen määrittämistä joillakin potilailla, joilla on IgG-kappamyeloomaproteiinia.

Hepatiitti B -viruksen (HBV) reaktivaatio

DARZALEX-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu hepatiitti B -viruksen reaktivaatiota, joka on joissakin tapauksissa johtanut potilaan kuolemaan. Kaikille potilaille pitää tehdä hepatiitti B -viruksen seulonta ennen DARZALEX-hoidon aloittamista.

Jos potilas todetaan serologisesti HBV-positiiviseksi, seuraa hepatiitti B -viruksen reaktivaatioon viittaavia kliinisiä oireita ja laboratorikoetuloksia DARZALEX-hoidon aikana ja vähintään kuuden

kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Hoida potilasta voimassa olevien kliinisten ohjeistojen mukaisesti. Harkitse hepatiittiin perehtyneen asiantuntijan konsultoimista kliinisen tarpeen mukaan. Jos potilaalle kehittyy hepatiitti B -viruksen reaktivaatio DARZALEX-hoidon aikana, keskeytä DARZALEX-hoito, ja aloita tilanteen edellyttämä hoito. DARZALEX-hoidon jatkamisesta potilailla, joilla hepatiitti B -viruksen reaktivaatio on riittävästi hallinnassa, pitää keskustella sellaisen lääkärin kanssa, jolla on asiantuntemusta hepatiitti B -virusinfektion hoitamisesta.

Paino (> 120 kg)

Potilailla, joiden paino on > 120 kg, ihon alle annettavan DARZALEX-injektionesteen teho voi olla muita potilaita heikompi (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää sorbitolia (E420). Potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), ei saa antaa tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Daratumumabi on monoklonaalinen IgG1 κ -vasta-aine, joten erittyminen munuaisten kautta tai maksaentsyymivälitteinen metabolia eivät ole muuttumattoman daratumumabin todennäköisiä pääasiallisia eliminaatioreittejä. Lääkkeitä metaboloivissa entsyymeissä esiintyvän vaihtelun ei sinänsä oleteta vaikuttavan daratumumabin eliminaatioon. Daratumumabi sitoutuu suurella affiniteetilla CD38-proteiiniin yksilölliseen epitooppiin, joten se ei oletettavasti muuta lääkkeitä metaboloivia entsyymejä.

Daratumumabin laskimoon tai ihon alle annettavien lääkevalmisteiden sekä lenalidomidin, pomalidomidin, talidomidin, bortetsomibin, melfalaanin, prednisonin, karfiltsomibin, syklofosfamidin ja deksametasonin yhdistelmän kliininen farmakokineettinen arviointi ei osoittanut kliinisesti oleellisia yhteisvaikutuksia daratumumabin ja näiden pienimolekyylisten lääkevalmisteiden välillä.

Vaikutukset epäsuoraan antiglobuliinikokeeseen (epäsuoraan Coombsin kokeeseen)

Daratumumabi sitoutuu veren punasolujen pinnalla CD38-proteiiniin ja häiritsee yhteensopivuustestausta, vasta-aineiden seulontaa ja veriryhmien sopivuuskoe (ristikoe) mukaan lukien (ks. kohta 4.4). Daratumumabin testejä häiritsevää vaikutusta voidaan vähentää mm. käsittelemällä reagenssin punasolut ditiotreitolilla (DTT), jotta daratumumabin sitoutuminen häiriintyy, tai muilla paikallisesti validoiduilla menetelmillä. Koska Kell-veriryhmäjärjestelmä on myös herkkä DTT-käsittelylle, potilaalle pitää antaa Kell-negatiivisia yksikköjä sen jälkeen, kun allo vasta-aineet on suljettu pois tai tunnistettu DTT-käsiteltyjen punasolujen avulla. Vaihtoehtoisesti voidaan harkita myös fenotyypitystä tai genotyypitystä (ks. kohta 4.4).

Vaikutukset seerumin proteiinielektroforeesi- ja immunofiksaatiokokeisiin

Daratumumabi voidaan havaita sekä seerumin proteiinielektroforeesi- (SPE) että immunofiksaatio (IFE) -määrityksellä, joita käytetään sairauden monoklonaalisten immunoglobuliinien (M-proteiinin) seurantaan. Se voi aiheuttaa SPE- ja IFE-määritysten virheellisesti positiivisen tuloksen, jos potilaalla on IgG-kappamyeloomaproteiinia, mikä vaikuttaa *International Myeloma Working Group* (IMWG) -kriteerien mukaiseen täydellisen vasteen arviointiin. Jos potilaalla on pitkään erittäin hyvä osittainen vaste ja daratumumabin epäillään häiritsevän määritystä, on harkittava validoitua daratumumabispesifistä immunofiksaatiomääritystä, jotta daratumumabi ja potilaan seerumissa

mahdollisesti jäljellä oleva endogeeninen M-proteiini voidaan erottaa toisistaan ja täydellinen vaste saadaan siten paremmin määritetyksi.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää tehokasta ehkäisyä daratumumabihoidon aikana ja kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja daratumumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). DARZALEX-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö daratumumabi ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko DARZALEX-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Daratumumabista miehen tai naisen hedelmällisyyteen mahdollisesti aiheutuvien vaikutusten arvioimiseksi ei ole tietoja saatavissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

DARZALEX-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Daratumumabia käyttäneillä potilailla on kuitenkin raportoitu uupumusta, mikä pitää ottaa huomioon autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Monoterapiana tai yhdistelmähoitona käytetyn daratumumabin (laskimoon tai ihon alle annettavan valmisteen) yleisimpiä minkä tahansa vaikeusasteen haittavaikutuksia (≥ 20 % potilaista) olivat infuusioreaktiot, uupumus, pahoinvointi, ripuli, ummetus, kuume, yskä, neutropenia, trombosytopenia, anemia, raajojen turvotus, perifeerinen sensorinen neuropatia ja ylähengitysteiden infektio. Vakavia haittavaikutuksia olivat keuhkokuume, keuhkoputkitulehdus, ylähengitysteiden infektio, sepsis, keuhkoedeema, influenssa, kuume, elimistön kuivuminen, ripuli, eteisvärinä ja pyörtyminen.

Ihon alle annettavan DARZALEX-valmisteen turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin laskimoon annettavan lääkemuodon turvallisuusprofiili infuusioon liittyviä reaktioita lukuun ottamatta, joiden esiintyvyys oli pienempi. Neutropenia oli vaiheen III MMY3012-tutkimuksessa ainoa haittavaikutus, jota raportoitiin ihon alle annettavan DARZALEX-valmisteen käytössä ≥ 5 % yleisemmin kuin laskimoon annettavan daratumumabin käytössä (Gradus 3/4: pistos ihon alle: 13 %; infuusio laskimoon: 8 %).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 6 esitetään yhteenveto ihon alle annettavaa DARZALEX-valmistetta tai laskimoon annettavaa daratumumabia saaneilla potilailla esiintyneistä haittavaikutuksista.

Tiedot kuvastavat altistusta ihon alle annettavalle DARZALEX-valmisteelle (1 800 mg) 639:llä multippelia myeloomaa sairastavalla potilaalla. Tiedoissa on mukana 260 potilasta, jotka saivat vaikuttavalla aineella kontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa (MMY3012) ihon alle annettavaa DARZALEX-injektionestettä monoterapiana, ja 149 potilasta, jotka saivat vaikuttavalla aineella kontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa (MMY3013) ihon alle annettavaa DARZALEX-injektionestettä yhdistelmänä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa (D-Pd). Tiedot kuvastavat myös kolmea avointa kliinistä tutkimusta, joissa potilaat saivat ihon alle annettavaa DARZALEX-injektionestettä monoterapiana (n = 31, MMY1004 ja MMY1008), ja tutkimuksessa MMY2040, jossa potilaat saivat ihon alle annettavaa DARZALEX-injektionestettä yhdistelmänä joko bortetsomibin, melfalaanin ja prednisonin (D-VMP, n = 67), lenalidomidin ja deksametasonin (D-Rd, n = 65) tai bortetsomibin, lenalidomidin ja deksametasonin (D-VRd, n = 67) kanssa. Tiedot kuvastavat lisäksi 193:n äskettäin diagnosoitua AL-amyloidoosia sairastavan potilaan altistusta. Nämä potilaat olivat mukana vaiheen III vaikuttavalla aineella kontrolloidussa tutkimuksessa (AMY3001), jossa potilaat saivat ihon alle annettavaa DARZALEX-injektionestettä yhdistelmänä bortetsomibin, syklofosfamidin ja deksametasonin (D-VCd) kanssa.

Turvallisuutta koskevat tiedot kuvastavat myös altistusta laskimoon annettavalle daratumumabille (16 mg/kg) 2 324:lla multippelia myeloomaa sairastavalla potilaalla, joista 1 910 potilasta sai daratumumabia laskimoon yhdistelmänä runkohoidon kanssa ja 414 potilasta sai daratumumabia laskimoon monoterapiana. Myös valmisteen markkinoille tulon jälkeiset haittavaikutukset on otettu mukaan.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen (> 1/10), yleinen (\geq 1/100, < 1/10), melko harvinainen (\geq 1/1 000, < 1/100), harvinainen (\geq 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 6: Haittavaikutukset laskimoon annettavaa daratumumabia tai ihon alle annettavaa daratumumabia saaneilla multippelia myeloomaa ja AL-amyloidoosia sairastavilla potilailla

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintyvyys	Ilmaantuvuus (%)	
			Kaikki gradukset	Gradus 3–4
Infektiot	Ylähengitystieinfektio ^a	Hyvin yleinen	37	2
	Keuhkokuume ^a		17	10
	Keuhkoputkitulehdus ^a		14	1
	Virtsatieinfektio	Yleinen	6	1
	Influenssa		4	1 [#]
	Sepsis ^a		4	3
	Covid-19-tauti ^g		7	4
	Sytomegalovirusinfektio ^a	Melko harvinainen	< 1	< 1 [#]
	Hepatiitti B -viruksen reaktivaatio ^a		< 1	< 1
Veri ja imukudos	Neutropenia ^a	Hyvin yleinen	39	33
	Trombosytopenia ^a		29	17
	Anemia ^a		27	12
	Lymfopenia ^a		14	11
	Leukopenia ^a		11	6
Immuunijärjestelmä	Hypogammaglobulinemia ^a	Yleinen	2	< 1 [#]
	Anafylaktinen reaktio ^b	Harvinainen	-	-
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Heikentynyt ruokahalu	Hyvin yleinen	10	1
	Hyperglykemia	Yleinen	6	3
	Hypokalsemia		5	1
	Elimistön kuivuminen		2	1 [#]
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Hyvin yleinen	15	1 [#]

Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia	Hyvin yleinen	26	3
	Päänsärky		10	< 1 [#]
	Heitehuimaus	Yleinen	9	< 1 [#]
	Parestesiat		9	< 1
	Pyörtyminen		3	2 [#]
Sydän	Eteisvärinä	Yleinen	3	1
Verisuonisto	Hypertensio ^a	Yleinen	9	4
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä ^a	Hyvin yleinen	21	< 1 [#]
	Hengenahdistus ^a		18	2
	Keuhkoedeema ^a	Yleinen	1	< 1
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Hyvin yleinen	29	4
	Ummetus		28	1
	Pahoinvointi		22	1 [#]
	Oksentelu		14	1 [#]
	Haimatulehdus ^a	Yleinen	1	< 1
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma	Hyvin yleinen	10	1 [#]
	Kutina	Yleinen	6	< 1 [#]
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu	Hyvin yleinen	16	2
	Lihasspasmit		11	< 1 [#]
	Nivelkipu		10	< 1 [#]
	Rintakehän muskuloskeletaallinen kipu	Yleinen	6	< 1 [#]
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus	Hyvin yleinen	23	4
	Raajojen turvotus ^a		22	1
	Kuume		21	1
	Astenia		18	2
	Vilunväristykset	Yleinen	8	< 1 [#]
	Injektiokohdan reaktiot ^{d,e}		8	0
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Infuusioon liittyvät reaktiot ^c			
	Laskimoon annettava daratumumabi ^f	Hyvin yleinen	39	5
	Ihon alle annettava daratumumabi ^c	Yleinen	9	1 [#]

[#] Ei gradus 4

^a Viittaa termien yhdistelmään.

^b Markkinoille tulon jälkeinen haittavaikutus.

^c Infuusioon liittyvät reaktiot sisältävät termit, jotka tutkijoiden määrittämisen mukaan liittyvät daratumumabi-infuusioon/injektioon.

^d Injektiokohdan reaktiot sisältävät termit, jotka tutkijoiden määrittämisen mukaan liittyvät daratumumabi-injektioon.

^e Esiintyvyys perustuu vain ihon alle annettavalla daratumumabilla tehtyihin tutkimuksiin (n = 832).

^f Esiintyvyys perustuu vain laskimoon annettavalla daratumumabilla tehtyihin tutkimuksiin (n = 2 324).

Huom.: Perustuu 3 156:een multipplia myeloomaa ja AL-amyloidoosia sairastavaan potilaaseen, jotka saivat laskimoon annettavaa daratumumabia tai ihon alle annettavaa daratumumabia.

^g Ilmaantuvuus perustuu niiden potilaiden alaryhmään, jotka saivat tutkimuksissa MMY3003, MMY3006, MMY3008 ja MMY3013 vähintään yhden tutkimushoitoannoksen 1. helmikuuta 2020 tai sen jälkeen (covid-19-pandemian alku).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infuusioon liittyvät reaktiot

Ihon alle annettavalla DARZALEX-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa (monoterapia ja yhdistelmähoidot; n = 832) kaikkien vaikeusasteiden infuusioon liittyvien reaktioiden ilmaantuvuus oli ensimmäisen DARZALEX-injektion (1 800 mg, viikko 1) yhteydessä 8,2 %, viikon 2 injektion yhteydessä 0,4 % ja seuraavien injektioiden yhteydessä 1,1 %. Graduksen 3 infuusioon liittyviä reaktioita havaittiin 0,8 %:lla potilaista. Yhdelläkään potilaalla ei ollut graduksen 4 infuusioon liittyviä reaktioita.

Infuusioon liittyvien reaktioiden oireita ja löydöksiä voivat olla mm. hengityselinoireet, kuten nenän tukkoisuus, yskä, kurkun ärsytys, allerginen nuha, hengityksen vinkuminen, sekä kuume, rintakipu, kutina, vilunväristykset, oksentelu, pahoinvointi, hämärtyneenä näkö ja hypotensio. Myös vaikea-asteisia reaktioita on esiintynyt, mm. bronkospasmeja, hypoksiaa, hengenahdistusta, hypertensiota, takykardiaa ja silmiin liittyviä haittavaikutuksia (mukaan lukien silmän suonikalvon effuusiota, akuuttia likitaitoisuutta ja akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa) (ks. kohta 4.4).

Injektiokohdan reaktiot

Ihon alle annettavalla DARZALEX-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa (n = 832) kaikkien vaikeusasteiden injektiokohdan reaktioiden ilmaantuvuus oli 7,7 %. Graduksen 3 tai 4 injektiokohdan reaktioita ei esiintynyt. Yleisin (> 1 %) injektiokohdan reaktio injektiokohdassa oli punoitus.

Infektiot

Daratumumabia monoterapiana saaneilla multipplia myeloomaa sairastavilla potilailla infektioiden kokonaisilmaantuvuus oli samankaltainen ihon alle annettavaa DARZALEX-valmistetta saaneiden (52,9 %) ja laskimoon annettavaa daratumumabia saaneiden ryhmien (50,0 %) välillä. Myös graduksen 3 tai 4 infektiota esiintyi samankaltaisina esiintyvyyksinä ihon alle annettavaa DARZALEX-valmistetta saaneilla (11,7 %) ja laskimoon annettavaa daratumumabia saaneilla (14,3 %). Useimmat infektiot olivat hoidettavissa ja johtivat harvoin hoidon keskeyttämiseen. Tutkimuksissa yleisimmin raportoitu graduksen 3 tai 4 infektio oli keuhkokuume. Aktiivisella aineella kontrolloiduissa tutkimuksissa 1–4 % potilaista keskeytti hoidon infektioiden vuoksi. Kuolemaan johtaneita infektiota olivat pääasiassa keuhkokuume ja sepsis.

Laskimoon annettavaa daratumumabia yhdistelmähoitona saaneilla multipplia myeloomaa sairastavilla potilailla raportoitiin seuraavia:

graduksen 3 tai 4 infektiot:

Tutkimukset potilailla, joilla oli relapsoitunut tai hoitoon reagoimaton tauti: DVd: 21 %, Vd: 19 %; DRd: 28 %, Rd: 23 %; DPd: 28 %.

Tutkimukset potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu tauti: D-VMP: 23 %, VMP: 15 %; DRd: 32 %, Rd: 23 %; D-VTd: 22 %, VTd: 20 %.

Kuolemaan johtaneet (gradus 5) infektiot:

Tutkimukset potilailla, joilla oli relapsoitunut tai hoitoon reagoimaton tauti: DVd: 1 %, Vd: 2 %; DRd: 2 %, Rd: 1 %; DPd: 2 %.

Tutkimukset potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu tauti: D-VMP: 1 %, VMP: 1 %; DRd: 2 %, Rd: 2 %; DVTd: 0 %, VTd: 0 %.

Ihon alle annettavaa DARZALEX-injektionestettä yhdistelmähoitona saaneilla multipplia myeloomaa sairastavilla potilailla raportoitiin seuraavia:

graduksen 3 tai 4 infektiot: DPd: 28 %, Pd: 23 %

graduksen 5 (kuolemaan johtaneet) infektiot: DPd: 5 %, Pd: 3 %

Lyhenteet: D = daratumumabi; Vd = bortetsomibi-deksametasoni; Rd = lenalidomidi-deksametasoni; Pd = pomalidomidi-deksametasoni; VMP = bortetsomibi-melfalaani-prednisoni; VTd = bortetsomibi-talidomidi-deksametasoni.

Ihon alle annettavaa DARZALEX-injektionestettä yhdistelmähoitoa saaneilla AL-amyloidoosia sairastavilla potilailla raportoitiin seuraavia:

graduksen 3 tai 4 infektiot: D-VCd: 17 %, VCd: 10 %

graduksen 5 infektiot: D-VCd: 1 %, VCd: 1 %

Lyhenteet: D = daratumumabi; VCd = bortetsomibi-syklofosfamidi-deksametasoni

Hemolyysi

Hemolyysin riski on teoriassa olemassa. Tätä turvallisuutta koskevaa signaalia seurataan jatkuvasti kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisistä turvallisuutta koskevista tiedoista.

Sydänsairaudet ja AL-amyloidoosiin liittyvä sydänlihassairaus

Valtaosalla AMY3001-tutkimuksen potilaista oli lähtötilanteessa AL-amyloidoosiin liittyvä sydänlihassairaus (D-VCd 72 % vs. VCd 71 %). Graduksen 3 tai 4 sydänsairauksia oli 11 %:lla D-VCd-hoitoa saaneista potilaista verrattuna 10 %:iin VCd-hoitoa saaneista potilaista, kun taas vakavia sydänsairauksia oli 16 %:lla D-VCd-hoitoa saaneista potilaista vs. 13 %:lla VCd-hoitoa

saaneista potilaista. ≥ 2 %:lla potilaista esiintyneitä vakavia sydänsairauksia olivat sydämen vajaatoiminta (D-VCd 6,2 % vs. VCd 4,3 %), sydämenpysähdys (D-VCd 3,6 % vs. VCd 1,6 %) ja eteisvärinä (D-VCd 2,1 % vs. VCd 1,1 %). Kaikilla D-VCd-hoitoa saaneilla potilailla, jolla oli vakava tai kuolemaan johtanut sydänsairaus, oli lähtötilanteessa AL-amyloidoosiin liittynyt sydänlihassairaus. Sydänsairauksien esiintyvyyden vertailussa näiden kahden hoitoryhmän välillä pitää ottaa huomioon hoidon pidempi kesto (mediaani) D-VCd-ryhmässä kuin VCd-ryhmässä (D-VCd-ryhmä 9,6 kuukautta vs. VCd-ryhmä 5,3 kuukautta). Altistuksen suhteen korjatut ilmaantuvuudet (niiden potilaiden lukumäärä, joilla tapahtuma ilmeni, riskiryhmän 100 potilaskuukautta kohden) olivat kaikkiaan verrannolliset D-VCd-ryhmän ja VCd-ryhmän välillä: graduksen 3 tai 4 sydänsairaudet (1,2 vs. 2,3), sydämen vajaatoiminta (0,5 vs. 0,6), sydämenpysähdys (0,1 vs. 0,0) ja eteisvärinä (0,2 vs. 0,1).

Tutkimuksen AMY3001 seuranta-ajan mediaani oli 11,4 kuukautta. Tutkimuksessa todetut kuolemat (D-VCd 14 % vs. VCd 15 %) johtuivat kummassakin hoitoryhmässä pääasiassa AL-amyloidoosiin liittyvästä sydänlihassairaudesta.

Muut erityispotilasjoukot

Vaiheen III tutkimuksessa MMY3007 verrattiin D-VMP-hoitoa VMP-hoitoon potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu multippeli myelooma ja jotka eivät soveltuneet autologiseen kantasolusiirtoon. Hoidon turvallisuutta koskeva analyysi niiden potilaiden alaryhmästä, joiden ECOG-toimintakykyluokka oli 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84), oli yhdenmukainen koko potilasjoukon kanssa (ks. kohta 5.1).

Iäkkäät potilaat

Suositteluja daratumumabiannoksia saaneista 3 549 potilaasta (ihon alle n = 832; laskimoon n = 2 717) 38 % oli 65- – alle 75-vuotiaita ja 16 % oli 75-vuotiaita tai vanhempia. Tehossa ei yleisesti havaittu ikään liittyviä eroja. Vakavien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli iäkkäillä potilailla suurempi kuin nuoremmilla potilailla. Relapsoitunutta ja hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla (n = 1 976) yleisimmät vakavat haittavaikutukset, jotka olivat yleisempiä iäkkäillä (≥ 65 -vuotiailla), olivat keuhkokuume ja sepsis. Äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka eivät soveltuneet autologiseen kantasolusiirtoon (n = 777), yleisin vakava haittavaikutus, joka oli yleisempi iäkkäillä (≥ 75 -vuotiailla), oli keuhkokuume. Äskettäin diagnosoitua AL-amyloidoosia sairastavilla potilailla (n = 193) yleisin vakava haittavaikutus, joka oli iäkkäillä (≥ 65 -vuotiailla) yleisempi, oli keuhkokuume.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet ja löydökset

Yliannostuksesta ei ole kliinisiin tutkimuksiin perustuvaa kokemusta.

Hoito

Daratumumabioliannoksen hoitoon ei tunneta spesifistä vastalääkettä. Yliannoksen yhteydessä potilasta on seurattava haittavaikutusten oireiden ja löydösten havaitsemiseksi ja oireiden tarkoituksenmukainen hoito on aloitettava heti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-ainekonjugoidut lääkkeet, CD38-estäjät, ATC-koodi: L01FC01.

Ihon alle annettava DARZALEX-injektioneste sisältää rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia (rHuPH20). rHuPH20 vaikuttaa paikallisesti ja ohimenevästi hajottamalla hyaluronaania ([HA], joka on kaikkialla elimistössä luontaisesti esiintyvä glykoaminoglykaani) ihonalaistilan solunulkoisessa matriksissa siten, että se katkaisee sidoksen hyaluronaasin muodostavan kahden sokerin (N-asetyyli glykosamiinin ja glukuronihapon) välillä. rHuPH20:n puoliintumisaika ihossa on alle 30 minuuttia. Hyaluronaanin pitoisuus ihonalaisessa kudoksessa palautuu normaaliksi 24–48 tunnin kuluessa, sillä hyaluronaanin biosynteesi on nopea.

Vaikutusmekanismi

Daratumumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG1 κ -vasta-aine, joka sitoutuu CD38-proteiiniin. CD38-proteiini ilmentyy monenlaisissa hematologisissa syövässä solujen pinnalla, mukaan lukien multippelissa myeloomassa ja AL-amyloidoosissa klonaalisten plasmakomponenttien pinnalla, sekä muissa solutyypeissä ja kudoksissa. CD38-proteiinilla on useita tehtäviä, kuten reseptorivälitteinen adheesio, signaalinvälitys ja entsyymaattinen aktiivisuus.

Daratumumabin on osoitettu estävän *in vivo* tehokkaasti CD38-proteiinia ilmentävien kasvainsolujen kasvua. Daratumumabi saattaa *in vitro* -tutkimusten perusteella hyödyntää useita efektoritoimintoja, jotka aiheuttavat immuunivälitteisen kasvainsolukuoleman. Nämä tutkimukset viittaavat siihen, että daratumumabi voi komplementti-riippuvaisen sytotoksisuuden, vasta-aineriippuvaisen soluvälitteisen sytotoksisuuden ja vasta-aineriippuvaisen solujen fagosytoosin kautta indusoida kasvainsolulyysin CD38-proteiinia ilmentävissä syöpäkasvaimissa. Daratumumabivälitteinen solulyysi vähentää joidenkin myeloidisten suppressorisolujen (CD38+MDSCs), säätelijä-T-solujen (CD38+T_{regs}) ja -B-solujen (CD38+B_{regs}) määrää. Myös T-solujen (CD3+, CD4+ ja CD8+) tiedetään kehitysvaiheesta ja aktivaatiosotasosta riippuen ilmentävän CD38-proteiinia. Daratumumabihoidon havaittiin lisäävän huomattavasti ääreisosien kokoveressä ja luuytimessä olevaa T-solujen (CD4+ ja CD8+) absoluuttista määrää ja lymfositien prosenttiosuutta. T-solureseptorien DNA-sekvensointi varmisti lisäksi, että daratumumabihoido lisäsi T-solujen klonalisuutta. Tämä osoittaa, että daratumumabivalmisteella on immuniteettia muuntavia vaikutuksia, jotka saattavat edistää kliinisen vasteen saamista.

Daratumumabi indusoi *in vitro* apoptoosia Fc-välitteisen silloittumisen (cross-linking) jälkeen. Daratumumabi muunsi lisäksi CD38-proteiinin entsyymaattista aktiivisuutta. Se esti siten syklaasientsyymiin aktiivisuutta ja stimuloi hydrolaasin aktiivisuutta. Näiden *in vitro* -vaikutusten kliininen merkitys ja merkitys kasvaimen kasvun kannalta tunnetaan huonosti.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Luonnolliset tappajasolut (NK-solut) ja T-solun määrä

NK-solujen tiedetään ilmentävän suuria CD38-proteiinipitoisuuksia ja olevan herkkiä daratumumabivälitteiselle solulyysille. Daratumumabihoidon havaittiin vähentävän kaikkien NK-solujen (CD16+CD56+) sekä aktivoitujen NK-solujen (CD16+CD56^{dim}) absoluuttista määrää ja prosenttiosuutta sekä ääreisosien kokoveressä ja luuytimessä. Lähtötilanteen NK-solupitoisuudella ei kuitenkaan osoitettu olevan yhteyttä kliiniseen vasteeseen.

Immunogeenisuus

Ihon alle annettavaa daratumumabia monoterapiana ja yhdistelmähoitona kliinisissä tutkimuksissa saaneista multippelista myeloomaa ja AL-amyloidoosia sairastavista potilaista alle 1 %:lle kehittyi hoidon aikana daratumumabin vasta-aineita.

Multippelia myeloomaa ja AL-amyloidoosia sairastavilla potilailla, jotka saivat joko ihon alle annettavaa DARZALEX-valmistetta monoterapiana tai ihon alle annettavaa DARZALEX-valmistetta yhdistelmähoitona, hoidon aikaisten ei-neutraloivien rHuPH20:n vasta-aineiden ilmaantuvuus oli 7,3 % (55/750). rHuPH20:n vasta-aineet eivät näyttäneet vaikuttavan daratumumabialtistuksiin. Ihon alle annettavan DARZALEX-hoidon jälkeisen daratumumabin tai rHuPH20:n vasta-aineiden kehittymisen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Kliininen kokemus DARZALEX-injektionesteiden antamisesta injektioina ihon alle (ihon alle annettava valmiste)

Monoterapia – relapsoitunut/hoitoon reagoimaton multippeli myelooma

MMY3012 oli avoin, satunnaistettu, vaiheen III non-inferioriteettitutkimus, jossa ihon alle annettavan DARZALEX-injektionesteiden (1 800 mg) tehoa ja turvallisuutta verrattiin laskimoon annettavaan daratumumabiin (16 mg/kg) relapsoitunutta tai hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet aiemmin vähintään kolme hoitolinjaa, mukaan lukien proteasomin estäjä ja immunitteettia muuntavaa lääkeainetta, tai jotka eivät reagoineet proteasomin estäjällä eivätkä immunitteettia muuntavalla aineella annettuun hoitoon. Hoitoa jatkettiin, kunnes ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä, tai tauti eteni.

Yhteensä 522 potilasta satunnaistettiin: 263 satunnaistettiin ihon alle annettavaa DARZALEX-valmistetta ryhmään ja 259 satunnaistettiin laskimoon annettavaa daratumumabia saavaan ryhmään. Demografiset ja taudin ominaisuudet olivat lähtötilanteessa samankaltaiset näiden kahden hoitoryhmän välillä. Potilaiden iän mediaani oli 67 vuotta (vaihteluväli: 33–92 vuotta), 55 % oli miehiä, ja 78 % oli valkoihoisia. Potilaiden painon mediaani oli 73 kg (vaihteluväli: 29–138 kg). Potilaat olivat aiemmin saaneet neljä hoitolinjaa (mediaani). Yhteensä 51 % potilaista oli saanut aiemmin autologisen kantasolusiirron, 100 % potilaista oli aiemmin saanut hoitoa sekä proteasomin estäjällä/estäjillä että immunitteettia muuntavalla aineella / muuntavilla aineilla, ja valtaosa potilaista ei reagoi aiempaan systeemiseen hoitoon, mukaan lukien sekä proteasomin estäjään ja immunitteettia muuntavaan aineeseen (49 %).

Tutkimuksessa saavutettiin ensisijaiset yhdistelmäpäätetapahtumat, jotka olivat kokonaisvasteluku (ORR) IMWG-vastekriteerien perusteella (taulukko 7) ja hoitosyklin 3 päivän 1 annosta edeltävä suurin C_{trough} -arvo (ks. kohta 5.2).

Taulukko 7: Tutkimuksen MMY3012 keskeiset tulokset

	Ihon alle annettava daratumumabi (n = 263)	Laskimoon annettava daratumumabi (n = 259)
Ensisijainen päätetapahtuma		
Kokonaisvasteluku (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) ^a	108 (41,1 %)	96 (37,1 %)
95 %:n luottamusväli (%)	(35,1 %; 47,3 %)	(31,2 %; 43,3 %)
Vastelukujen suhde (95 %:n luottamusväli) ^b		1,11 (0,89; 1,37)
Täydellinen vaste (CR) tai parempi, n (%)	5 (1,9 %)	7 (2,7 %)
Erittäin hyvä osittainen vaste (VGPR)	45 (17,1 %)	37 (14,3 %)
Osittainen vaste (PR)	58 (22,1 %)	52 (20,1 %)
Toissijainen päätetapahtuma		
Infuusion liittyvien reaktioiden määrä, n (%) ^c	33 (12,7 %)	89 (34,5 %)
Etenemättömyysaika, kuukautta		
Mediaani (95 %:n luottamusväli)	5,59 (4,67; 7,56)	6,08 (4,67; 8,31)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)		0,99 (0,78; 1,26)

^a Perustuu hoitoaikkeen mukaiseen potilasjoukkoon (*intent-to-treat population*).

^b Vertailukelpoisuutta (*non-inferiority*) koskevan hypoteesin Farrington-Manningin testillä saatu p-arvo < 0,0001.

^c Perustuu turvallisuuspopulaatioon. Cochran-Mantel-Haenszelin kiihiin neliötestiin perustuva p-arvo < 0,0001.

Kokonaiselossaolon mediaani oli 29,3 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen ihon alle annettavaa DARZALEX-valmistetta saaneessa ryhmässä 28,2 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 22,8; ei

arvioitavissa) ja laskimoon annettavaa daratumumabia saaneessa ryhmässä 25,6 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 22,1; ei arvioitavissa).

Turvallisuutta ja siedettävyyttä koskevat tulokset olivat myös pienipainoisilla potilailla yhdenmukaiset ihon alle annettavan DARZALEX-valmisteen ja laskimoon annettavan daratumumabin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Potilaiden tyytyväisyyttä hoitoonsa selvittävän muokatun kyselyn (modified-CTSQ) tulokset osoittivat, että ihon alle annettavaa DARZALEX-valmistetta saaneet potilaat olivat hoitoonsa tyytyväisempiä kuin laskimoon annettavaa daratumumabia saaneet potilaat. Avoimiin tutkimuksiin voi kuitenkin liittyä harhaa.

Multippelin myelooman yhdistelmähoidot

MMY2040 oli avoin tutkimus, jossa arvioitiin ihon alle annettavan DARZALEX-valmisteen 1 800 mg:n annosten tehoa ja turvallisuutta

- yhdistelmänä bortetsomibin, melfalaanin ja prednisonin kanssa (D-VMP) multippelin myelooman diagnoosin äskettäin saaneilla potilailla, jotka eivät soveltuneet siirtoon. Bortetsomibia annettiin injektioina ihon alle kehon pinta-alaan suhteutettuina annoksina 1,3 mg/m² kaksi kertaa viikossa ensimmäisen 6 viikon pituisen hoitosyklin viikoilla 1, 2, 4 ja 5 (sykli 1; 8 annosta), jonka jälkeen annoksia annettiin kerran viikossa vielä kahdeksan 6 viikon pituisen hoitosyklin ajan viikoilla 1, 2, 4 ja 5 (syklit 2–9; 4 annosta per sykli). Melfalaania annettiin annoksina 9 mg/m² ja prednisonia annettiin annoksina 60 mg/m² suun kautta yhdeksän 6 viikon pituisen hoitosyklin ajan päivinä 1–4 (syklit 1–9). Ihon alle annettavan DARZALEX-valmisteen käyttöä jatkettiin, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä.
- yhdistelmänä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa (D-Rd) potilailla, joilla oli relapsoitunut tai hoitoon reagoimaton multippeli myelooma. Lenalidomidia (25 mg suun kautta kerran päivässä 28 päivän [4 viikon] pituisten toistettujen hoitosykliden päivinä 1–21) annettiin pienten deksametasoniannosten 40 mg/viikko kanssa (tai pienennetty annos 20 mg/viikko > 75-vuotiaille potilaille tai potilaille, joiden painoindeksi [BMI] oli < 18,5). Ihon alle annettavaa DARZALEX-hoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä.
- yhdistelmänä bortetsomibin, lenalidomidin ja deksametasonin kanssa (D-VRd) multippelin myelooman diagnoosin äskettäin saaneilla potilailla, jotka soveltuivat siirtoon. Bortetsomibia annettiin injektiona ihon alle kehon pinta-alaan suhteutettuina annoksina 1,3 mg/m² kaksi kertaa viikossa viikkoina 1 ja 2. Lenalidomidia annettiin suun kautta annoksina 25 mg kerran päivässä päivinä 1–14; pieniä deksametasoniannoksia 40 mg/viikko annettiin 3 viikon hoitosykleissä. Hoidon koko kesto oli 4 hoitosykliä.

Mukaan otettiin yhteensä 199 potilasta (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67). Tehoa koskevat tulokset saatiin tietokonealgoritmeilla IMWG-kriteerien mukaisesti. Tutkimuksessa saavutettiin sen ensisijainen päätetapahtuma, joka D-VMP- ja D-Rd-hoidoilla oli kokonaisvasteluku, sekä ensisijainen päätetapahtuma, joka oli erittäin hyvä osittainen vaste (VGPR) tai parempi vaste D-VRd-hoitoon (ks. taulukko 8).

Taulukko 8: Tutkimuksen MMY2040 tehoa koskevat tulokset

	D-VMP (n = 67)	D-Rd (n = 65)	D-VRd (n = 67)
Kokonaisvaste (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) ^a	60 (89,6 %)	61 (93,8 %)	65 (97,0 %)
90 %:n luottamusväli (%)	(81,3 %; 95,0 %)	(86,5 %, 97,9 %)	(90,9 %; 99,5 %)
Täydellinen vaste lisäehdoin (sCR)	13 (19,4 %)	12 (18,5 %)	6 (9,0 %)
Täydellinen vaste (CR)	19 (28,4 %)	13 (20,0 %)	5 (7,5 %)
Erittäin hyvä osittainen vaste (VGPR)	20 (29,9 %)	26 (40,0 %)	37 (55,2 %)
Osittainen vaste (PR)	8 (11,9 %)	10 (15,4 %)	17 (25,4 %)

Erittäin hyvä osittainen vaste tai parempi (sCR + CR + VGPR)	52 (77,6 %)	51 (78,5 %)	48 (71,6 %)
90 %:n luottamusväli (%)	(67,6 %; 85,7 %)	(68,4 %, 86,5 %)	(61,2 %; 80,6 %)

D-VMP = daratumumabi-bortetsomibi-melfalaani-prednisoni; D-Rd = daratumumabi-lenalidomidi-deksametasoni; D-VRd = daratumumabi-bortetsomibi-lenalidomidi-deksametasoni; daratumumabi = ihon alle annettava DARZALEX-valmiste.

^a Perustuu hoidettuihin tutkittaviin

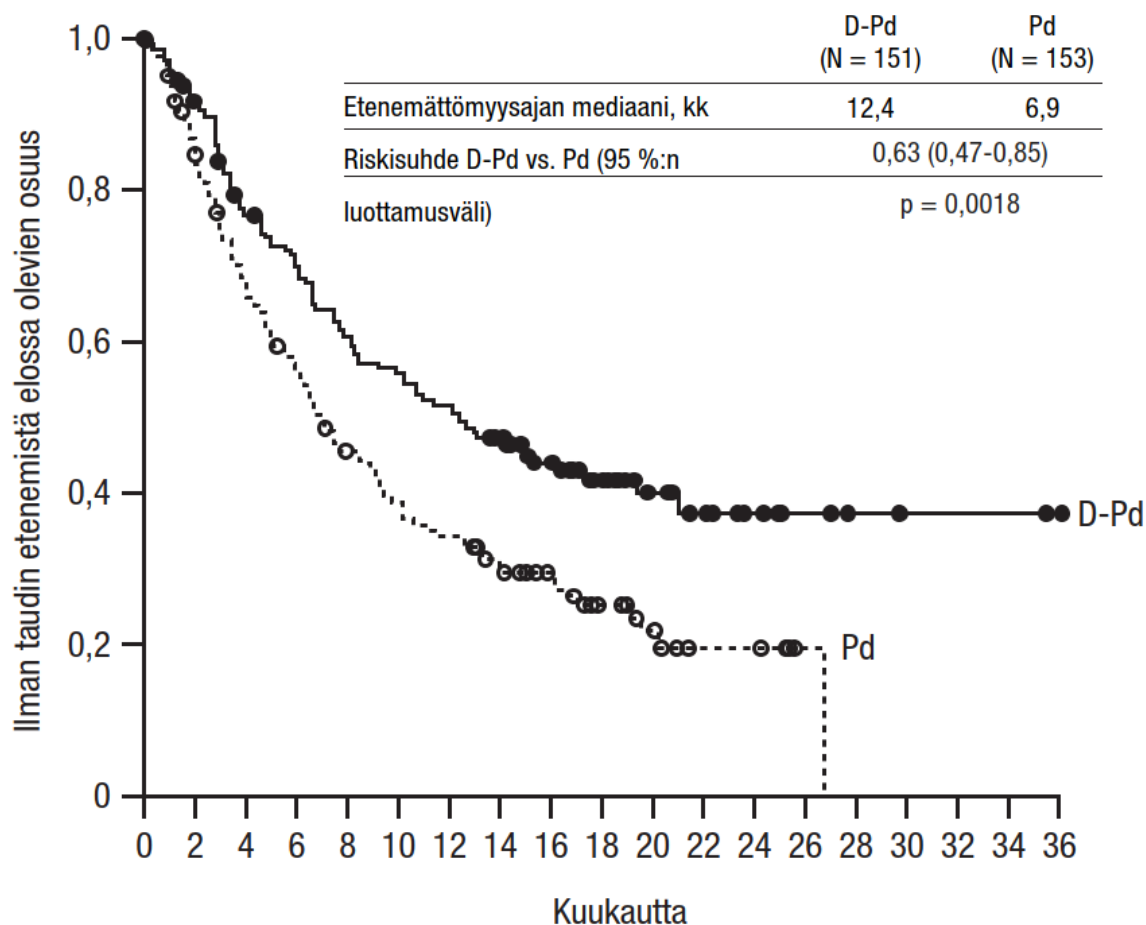
Yhdistelmähoito pomalidomidin ja deksametasonin (Pd) kanssa:

Tutkimus MMY3013 oli avoin, satunnaistettu, aktiivisella aineella kontrolloitu vaiheen III tutkimus, jossa ihon alle annettavaa DARZALEX-valmistetta (1 800 mg) yhdistelmänä pomalidomidin ja pienten deksametasoniannosten (D-Pd) kanssa verrattiin pomalidomidin ja pienten deksametasoniannosten (Pd) yhdistelmään multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet vähintään yhtä aiemman linjan hoitoa lenalidomidilla ja jollakin proteasomin estäjällä. Pomalidomidi (4 mg kerran päivässä suun kautta toistuvien 28 päivän [4 viikon] pituisten hoitosykliden päivinä 1–21) annettiin suun kautta otettavan tai laskimoon annettavan pienen deksametasoniannoksen 40 mg/viikko (tai > 75-vuotiaille potilaille pienennetyn annoksen 20 mg/viikko) kanssa. Ihon alle annettavan DARZALEX-valmisteen antopäivinä 20 mg deksametasoniannoksesta annettiin esilääkityksenä ja loput antoa seuraavana päivänä. Pienennettyjä deksametasoniannoksia saaville potilaille annettiin koko 20 mg:n annos ihon alle annettavaa DARZALEX-valmistetta esilääkityksenä. Pomalidomidi- ja deksametasoniannoksia annettiin valmistajien laatimien valmistetietojen mukaisesti. Hoitoa jatkettiin kummassakin hoitoryhmässä, kunnes sairaus eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä.

Yhteensä 304 potilasta satunnaistettiin; 151 satunnaistettiin D-Pd-ryhmään, ja 153 satunnaistettiin Pd-ryhmään. Tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, joiden sairaus oli dokumentoidusti edennyt viimeisimmän hoidon aikana tai sen jälkeen. Niitä potilaita, joilla oli edellisen hoidon aikana ollut graduksen ≥ 3 ihottumaa, ei pomalidomidin valmisteyhteenvedon perusteella otettu tutkimukseen mukaan. Lähtötilanteen demografiset ja taudin ominaisuuksia koskevat tiedot olivat näiden kahden hoitoryhmän välillä samankaltaiset. Potilaiden iän mediaani oli 67 vuotta (vaihteluväli 35–90 vuotta), 18 % oli ≥ 75 -vuotiaita, 53 % oli miehiä ja 89 % oli valkoihoisia. Potilaat olivat saaneet kahden (mediaani) aiemman hoitolinjan hoitoa. Kaikki potilaat olivat aiemmin saaneet jotakin proteasomin estäjää ja lenalidomidia, ja 56 % potilaista oli saanut kantasolusiirron. Yhdeksänkymmentäkuusi prosenttia (96 %) potilaista oli saanut aiempaan hoitona bortetsomibia. Valtaosalla potilaista tauti ei ollut reagoinut lenalidomidihoitoon (80 %), proteasomin estäjään (48 %) tai sekä immuniteettia muuntavaan valmisteeseen ja proteasomin estäjään (42 %). Yksitoista prosenttia potilaista oli saanut yhden aiemman linjan hoitoa; yhdelläkään potilaalla tauti ei ollut reagoinut lenalidomidihoitoon eikä 32,4 %:lla tauti ollut reagoinut sekä lenalidomidiin että proteaasin estäjään. Hoidon tehoa arvioitiin IMWG (International Myeloma Working Group) -kriteerien mukaisella etenemättömyysajalla.

Tutkimuksen MMY3013 etenemättömyysajan ensisijainen analyysi osoitti 16,9 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen etenemättömyysajan pidentyneen D-Pd-ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi Pd-ryhmään verrattuna; etenemättömyysajan mediaani oli D-Pd-ryhmässä 12,4 kuukautta ja Pd-ryhmässä 6,9 kuukautta (riskisuhde [95 %:n luottamusväli]: 0,63 [0,47, 0,85]; p-arvo = 0,0018), mikä tarkoittaa, että D-Pd-hoitoa saaneilla potilailla sairauden etenemisen tai kuoleman riski väheni 37 % Pd-hoitoa saaneisiin potilaisiin verrattuna.

Kuvio 1: Tutkimuksen MMY3013 etenemättömyysajan (PFS) Kaplan–Meierin käyrä



Riskiryhmän
potilaiden lkm

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

Lisäksi suunniteltu kokonaiselinajan seuranta-analyysi tehtiin, kun seuranta-ajan mediaani oli 39,6 kuukautta. Kun kokonaiselinajan maturiteetti oli 57 %, kokonaiselinajan mediaani oli D-Pd-ryhmässä 34,4 kuukautta ja Pd-ryhmässä 23,7 kuukautta (riskisuhde [95 %:n luottamusväli]: 0,82 [0,61; 1,11]).

Tutkimuksen MMY3013 muut tehoa koskevat tulokset esitetään jäljempänä taulukossa 9.

Taulukko 9: Tutkimuksen MMY3013 muut tehoa koskevat tulokset^a

	D-Pd (n = 151)	Pd (n = 153)
Kokonaisvasteluku (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)^a	104 (68,9 %)	71 (46,4 %)
p-arvo ^b	< 0,0001	
Täydellinen vaste lisäehdoin (<i>stringent complete response</i> , sCR)	14 (9,3 %)	2 (1,3 %)
Täydellinen vaste (<i>complete response</i> , CR)	23 (15,2 %)	4 (2,6 %)
Erittäin hyvä osittainen vaste (<i>very good partial response</i> , VGPR)	40 (26,5 %)	24 (15,7 %)
Osittainen vaste (<i>partial response</i> , PR)	27 (17,9 %)	41 (26,8 %)
MRD-negatiivisten lukumäärä^c n(%)	13 (8,7 %)	3 (2,0 %)
95 %:n luottamusväli (%)	(4,7 %; 14,3 %)	(0,4 %; 5,6 %)
p-arvo ^d	0,0102	

D-Pd = daratumumabi-pomalidomidi-deksametasoni; Pd = pomalidomidi-deksametasoni; MRD = minimaalinen jäännöstauti (*minimal residual disease*)

- ^a Perustuu hoitoaikeeseen mukaiseen potilasjoukkoon (*intent-to-treat population*)
- ^b Cochran-Mantel-Haenszelin khiin neliötestillä saatu osituskertoimien suhteen korjattu p-arvo
- ^c Hoitoaikeeseen mukaiseen potilasjoukkoon ja raja-arvoon 10^{-5} perustuva MRD-negatiivisten lukumäärä
- ^d Fisherin eksaktiin testiin perustuva p-arvo.

Vasteen saaneilla tutkittavilla ajan mediaani vasteeseen oli D-Pd-ryhmässä 1 kuukausi (vaihteluväli: 0,9–9,1 kuukautta) ja Pd-ryhmässä 1,9 kuukautta (vaihteluväli: 0,9–17,3 kuukautta). Vasteen keston mediaania ei ollut saavutettu D-Pd-ryhmässä (vaihteluväli: 1–34,9+ kuukautta) ja Pd-ryhmässä se oli 15,9 kuukautta (vaihteluväli: 1+ – 24,8 kuukautta).

AL-amyloidoosia sairastavien potilaiden yhdistelmähoito bortetsomibin, syklofosfamidin ja deksametasonin kanssa

Tutkimus AMY3001 oli avoin, satunnaistettu, aktiivisella aineella kontrolloitu vaiheen III tutkimus, jossa ihon alle annettavaa DARZALEX-valmistetta (1 800 mg) yhdistelmänä bortetsomibin, syklofosfamidin ja deksametasonin (D-VCd) kanssa verrattiin pelkästään bortetsomibiin, syklofosfamidiin ja deksametasoniin (VCd) äskettäin diagnosoitua systeemistä AL-amyloidoosia sairastavilla potilailla. Satunnaistaminen ositettiin AL-amyloidoosia koskevan CSS-luokituksen (Cardiac Staging System) mukaan niissä maissa, joissa AL-amyloidoosia sairastaville potilaille tyypillisesti tarjotaan kantasolusiirtoa, sekä munuaisten toiminnan mukaan.

Kaikilla tutkimukseen AMY3001 mukaan otetuilla potilailla oli äskettäin diagnosoitu AL-amyloidoosi ja vähintään yksi affisioitunut elin, mitattavissa oleva hematologinen sairaus, sydäntä koskeva luokitus Cardiac Stage I-IIIa (European Modification of Mayo 2004 Cardiac Stage -luokituksen mukaan) ja NYHA-luokka I-IIIa. Potilaita, joiden NYHA-luokka oli IIIB tai IV, ei otettu tutkimukseen mukaan.

Bortetsomibia (s.c.; 1,3 mg/m² kehon pinta-alan perusteella), syklofosfamidia (suun kautta tai i.v.; 300 mg/m² kehon pinta-alan perusteella; maksimiannos 500 mg) ja deksametasonia (suun kautta tai i.v.; 40 mg tai pienennetty 20 mg:n annos, jos potilas oli > 70-vuotias tai potilaan painoindeksi [BMI] oli < 18,5 tai potilaalla oli hypervolemia, huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes mellitus tai potilas ei ollut aiemmin sietänyt steroidihoitoa) annettiin toistetussa 28 päivän (4 viikon) pituisissa hoitosykleissä viikoittain päivinä 1, 8, 15 ja 22. DARZALEX-valmisteen antopäivinä injisoitiin deksametasoniannoksesta 20 mg esilääkityksenä ja loput annoksesta annettiin DARZALEX-hoidon jälkeisenä päivänä. Bortetsomibia, syklofosfamidia ja deksametasonia annettiin kummassakin hoitoryhmässä kuuden 28 päivän [4 viikon] pituisen hoitosyklin ajan, kun taas DARZALEX-hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen tai seuraavan hoidon alkuun saakka tai kunnes tutkimushoidon ensimmäisen annoksen jälkeen oli annettu enintään 24 hoitosykliä (~2 vuotta). Bortetsomibin, syklofosfamidin ja deksametasonin annoksia muutettiin valmistajien laatimien valmistetietojen mukaisesti.

Yhteensä 388 potilasta satunnaistettiin; 195 satunnaistettiin D-VCd-ryhmään, ja 193 satunnaistettiin VCd-ryhmään. Lähtötilanteen demografiset ja taudin ominaisuuksia koskevat tiedot olivat näiden kahden ryhmän välillä samankaltaiset. Valtaosalla (79 %) potilaista kevytkeijutautiin ei liittynyt lambdaketjuja. Potilaiden iän mediaani oli 64 vuotta (vaihteluväli: 34–87 vuotta); 47 % oli ≥ 65-vuotiaita, 58 % oli miehiä, 76 % oli valkoihoisia, 17 % aasialaisia ja 3 % afroamerikkalaisia, 23 %:lla oli AL-amyloidoosin CCS (Clinical Cardiac Stage) -luokka I, 40 %:lla oli luokka II, 35 %:lla oli luokka IIIa ja 2 %:lla oli luokka IIIB. Kaikilla potilailla oli yksi tai useampi elinaffisio ja affisioituneiden elinten lukumäärän mediaani oli 2 (vaihteluväli: 1–6), ja 66 %:lla potilaista affisioituneita elimiä oli kaksi tai useampia. Affisioituneita elintärkeitä elimiä olivat 71 %:lla sydän, 59 %:lla munuaiset ja 8 %:lla maksa. Tutkimuksen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli graduksen 2 sensorista tai graduksen 1 kivuliasta perifeeristä neuropatiaa. Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli riippumattoman arviointikomitean (Independent Review Committee) kansainvälisten konsensuskriteerien (International Consensus Criteria) perusteella määrittelemä hematologinen kokonaisvasteluku (HemCR). Tutkimuksessa AMY3001 osoitettiin, että hematologinen vasteluku parani D-VCd-ryhmässä VCd-ryhmään verrattuna. Yhteenvedo tehoa koskevista tuloksista on taulukossa 10.

Taulukko 10: Tutkimuksen AMY3001 tehoa koskevat tulokset^a

	D-VCd (n = 195)	VCd (n = 193)	p-arvo
Täydellinen hematologinen vaste (<i>hematologic complete response</i> , HemCR), n (%)	104 (53,3 %)	35 (18,1 %)	< 0,0001 ^b
Erittäin hyvä osittainen vaste (<i>very good partial response</i> , VGPR), n (%)	49 (25,1 %)	60 (31,1 %)	
Osittainen vaste (<i>partial response</i> , PR), n (%)	26 (13,3 %)	53 (27,5 %)	
Erittäin hyvä osittainen tai sitä parempi hematologinen vaste (HemCR + VGPR), n (%)	153 (78,5 %)	95 (49,2 %)	< 0,0001 ^b
Tärkeitä elimiä koskeva etenemättömyysaika (<i>major organ deterioration progression-free survival</i> , MOD-PFS), riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli ^c	0,58 (0,36; 0,93)		0,0211 ^d

D-VCd = daratumumabi-bortetsomibi-syklofosfamidi-deksametasoni; VCd = bortetsomibi-syklofosfamidi-deksametasoni

^a Perustuu hoitoaikeen mukaiseen potilasjoukkoon (*intent-to-treat population*)

^b Cochran-Mantel-Haenszelin khiin neliötestiin perustuva p-arvo.

^c Tärkeitä elimiä koskevaksi etenemättömyysajaksi määritelty hematologinen eteneminen, tärkeän elimen (sydämen tai munuaisten) heikkeneminen tai kuolema

^d Käänteisellä todennäköisyyden sensuroinnilla painotettuun log-rank-testiin perustuva nimellinen p-arvo

Vasteen saaneilla tutkittavilla ajan mediaani täydelliseen hematologiseen vasteeseen oli D-VCd-ryhmässä 60 päivää (vaihteluväli: 8–299 päivää) ja VCd-ryhmässä 85 päivää (vaihteluväli: 14–340 päivää). Ajan mediaani erittäin hyvään osittaiseen vasteeseen tai parempaan vasteeseen oli D-VCd-ryhmässä 17 päivää (vaihteluväli: 5–336 päivää) ja VCd-ryhmässä 25 päivää (vaihteluväli: 8–171 päivää). Täydellisen hematologisen vasteen keston mediaania ei ollut saavutettu kummassakaan ryhmässä.

Tutkimuksen seuranta-ajan mediaani on 11,4 kuukautta. Tärkeitä elimiä koskevan etenemättömyysajan (MOD-PFS) mediaania ei saavutettu kummassakaan ryhmässä.

Kokonaiselossaoloa (OS) koskevat tiedot eivät olleet kypsät. Kuolemia havaittiin yhteensä 56 [D-VCd-ryhmässä n = 27 (13,8 %) vs. VCd-ryhmässä n = 29 (15 %)].

Kliininen kokemus daratumumabi-infuusiokonsentraatista, liuosta varten (laskimoon annettava valmiste)

Äskettäin diagnosoitu multipple myelooma

Lenalidomidista ja deksametasonista koostuva yhdistelmähoito potilaille, jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon

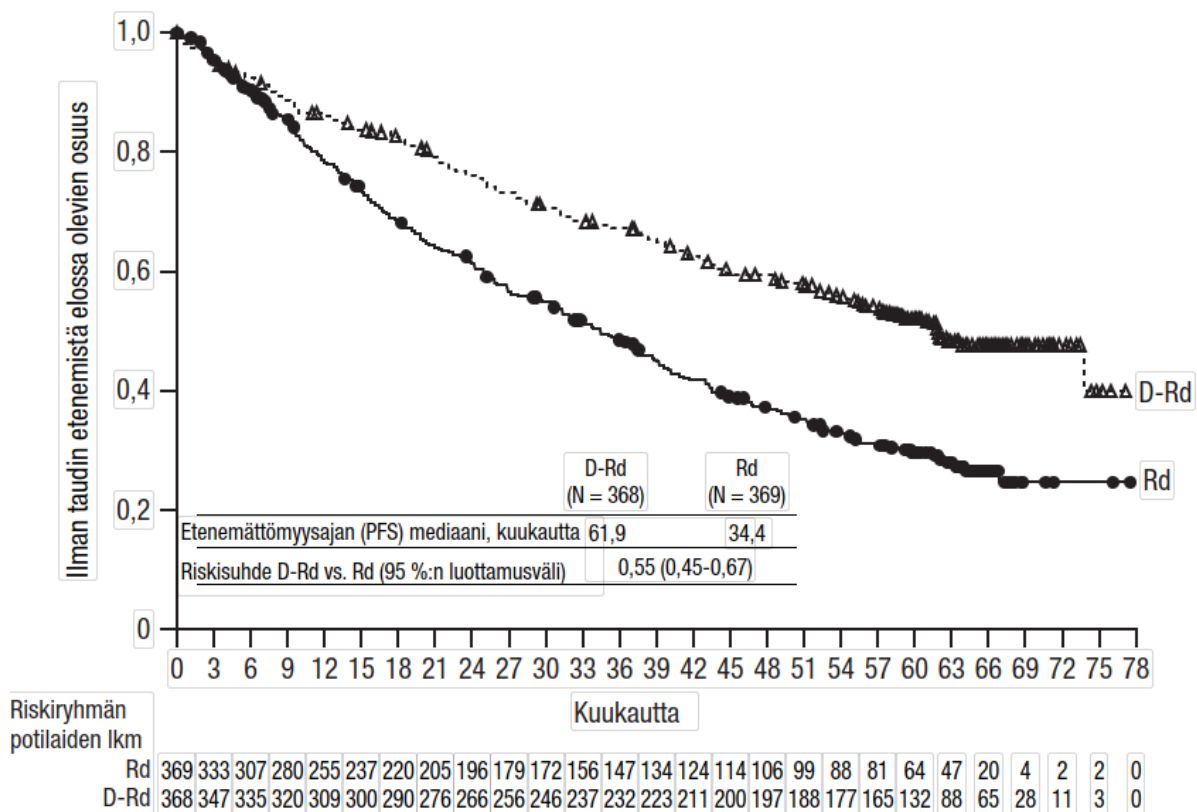
Tutkimus MMY3008 oli avoin, satunnaistettu, aktiivisella aineella kontrolloitu vaiheen III tutkimus, jossa laskimoon annettavaa daratumumabia annoksina 16 mg/kg yhdistelmänä lenalidomidin ja pienen deksametasoniannoksen kanssa (DRd) verrattiin hoitoon lenalidomidin ja pienen deksametasoniannoksen yhdistelmällä (Rd) äskettäin diagnosoitua multipple myeloomaa sairastavilla potilailla. Lenalidomidi (25 mg kerran päivässä suun kautta toistettujen 28 päivän [4 viikon] hoitosyklien päivinä 1–21) annettiin yhdessä suun kautta tai laskimoon annetun pienen deksametasoniannoksen 40 mg/viikko kanssa (tai pienennetyn annoksen 20 mg/viikko kanssa, jos potilas oli > 75-vuotias tai jos potilaan painoindeksi [*body mass index*, BMI] oli < 18,5). Laskimoon annettavan daratumumabin infuusiopäivinä deksametasoniannos annettiin infuusion esilääkityksenä. Lenalidomidin ja deksametasonin annosta muutettiin valmistajan valmistetietojen mukaisesti. Hoitoa jatkettiin kummassakin hoitoryhmässä, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä.

Yhteensä 737 potilasta satunnaistettiin: 368 potilasta satunnaistettiin DRd-ryhmään, ja 369 potilasta satunnaistettiin Rd-ryhmään. Lähtötilanteen demografiset ja taudin ominaisuudet olivat näissä kahdessa hoitoryhmässä samankaltaiset. Potilaiden iän mediaani oli 73 vuotta (vaihteluväli: 45–90), ja

44 % potilaista oli ≥ 75 -vuotiaita. Suurin osa potilaista oli valkoihoisia (92 %) ja miehiä (52 %). ECOG-toimintakykyluokka (*Eastern Cooperative Oncology Group*) oli 34 %:lla potilaista 0, 49,5 %:lla potilaista 1 ja 17 %:lla potilaista ≥ 2 . *International Staging System* (ISS) -levinneisyysluokkaan I kuului 27 %, ISS-levinneisyysluokkaan II 43 % ja ISS-levinneisyysluokkaan III 29 %. Hoidon tehoa arvioitiin IMWG-kriteerien (*International Myeloma Working Group*) mukaisella etenemättömyysajalla (*Progression Free Survival, PFS*) ja kokonaiselossaololla (*overall survival, OS*).

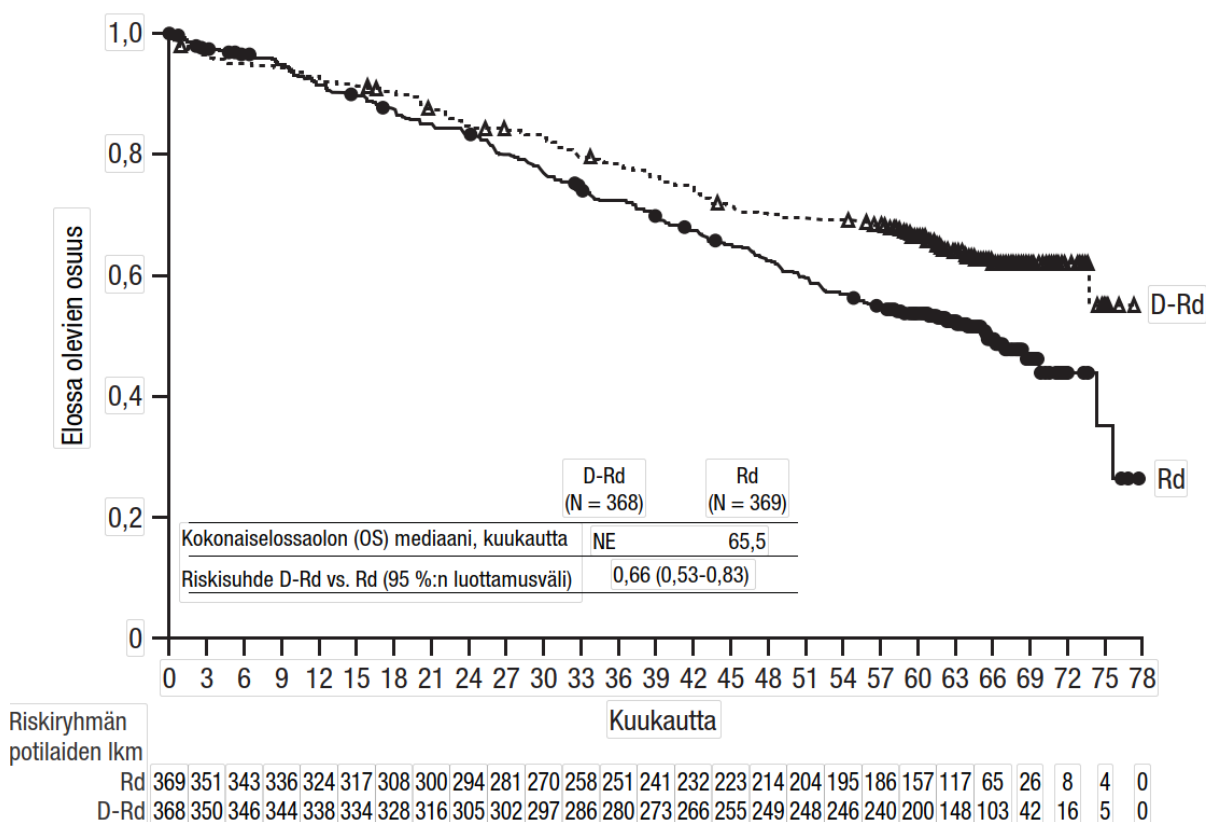
Tutkimuksessa MMY3008 etenemättömyysajan ensisijainen analyysi osoitti 28 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen etenemättömyysajan pidentyneen DRd-ryhmässä Rd-ryhmään verrattuna; etenemättömyysajan mediaania ei ollut saavutettu DRd-ryhmässä ja Rd-ryhmässä se oli 31,9 kuukautta (riskisuhde [HR] = 0,56; 95 %:n luottamusväli: 0,43; 0,73; $p < 0,0001$), mikä tarkoittaa, että DRd-hoitoa saaneiden potilaiden taudin etenemisen tai kuoleman riski väheni 44 %. Tulokset 64 kuukauden (mediaani) seuranta-ajan jälkeen päivitetystä etenemättömyysajan analyysistä osoittivat edelleen, että etenemättömyysaika oli pidentynyt DRd-ryhmän potilailla verrattuna Rd-ryhmään. Etenemättömyysajan mediaani oli DRd-ryhmässä 61,9 kuukautta ja Rd-ryhmässä 34,4 kuukautta (riskisuhde = 0,55; 95 %:n luottamusväli: 0,45; 0,67).

Kuvio 2: Tutkimuksen MMY3008 etenemättömyysajan (PFS) Kaplan–Meier-käyrä



56 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen DRd-ryhmässä todettiin pidempi kokonaiselossaolo kuin Rd-ryhmässä (riskisuhde = 0,68; 95 %:n luottamusväli: 0,53; 0,86; $p = 0,0013$). Tulokset 64 kuukauden (mediaani) jälkeen päivitetystä kokonaiselossaolon analyysistä osoittivat edelleen, että kokonaiselossaolo oli DRd-ryhmän potilailla pidentynyt verrattuna Rd-ryhmään. Kokonaiselossaolon mediaania ei ollut DRd-ryhmässä saavutettu, ja Rd-ryhmässä se oli 65,5 kuukautta (riskisuhde = 0,66; 95 %:n luottamusväli: 0,53; 0,83).

Kuvio 3: Tutkimuksen MMY3008 kokonaiselossaolon (OS) Kaplan–Meier-käyrä



Tutkimuksen MMY3008 muut tehoa koskevat tulokset esitetään alla olevassa taulukossa 11.

Taulukko 11: Tutkimuksen MMY3008 muut tehoa koskevat tulokset^a

	DRd (n = 368)	Rd (n = 369)
Kokonaisvasteluku (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) ^a	342 (92,9 %)	300 (81,3 %)
p-arvo ^b	< 0,0001	
Täydellinen vaste lisäehdoin (<i>stringent complete response, sCR</i>)	112 (30,4 %)	46 (12,5 %)
Täydellinen vaste (<i>complete response, CR</i>)	63 (17,1 %)	46 (12,5 %)
Erittäin hyvä osittainen vaste (<i>very good partial response, VGPR</i>)	117 (31,8 %)	104 (28,2 %)
Osittainen vaste (<i>partial response, PR</i>)	50 (13,6 %)	104 (28,2 %)
Täydellinen vaste tai parempi (sCR + CR)	175 (47,6 %)	92 (24,9 %)
p-arvo ^b	< 0,0001	
Erittäin hyvä osittainen vaste tai parempi (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3 %)	196 (53,1 %)
p-arvo ^b	< 0,0001	
MRD-negatiivisten lukumäärä ^{a,c} n (%)	89 (24,2 %)	27 (7,3 %)
95 %:n luottamusväli (%)	(19,9 %; 28,9 %)	(4,9 %; 10,5 %)
Kerroinsuhde, 95 %:n luottamusväli ^d	4,04 (2,55; 6,39)	
p-arvo ^e	< 0,0001	

DRd = daratumumabi-lenalidomidi-deksametasoni; Rd = lenalidomidi-deksametasoni; MRD = minimaalinen jäännöstauti (*minimal residual disease*)

^a Perustuu hoitoaikeen mukaiseen potilasjoukkoon (*intent-to-treat population*).

^b Cochran-Mantel-Haenszelin khiin neliötettiin perustuva p-arvo.

^c Perustuu raja-arvoon 10⁻⁵.

^d Osittamattomissa taulukoissa käytetään kerroinsuhteen Mantel-Haenszelin estimaattia. Kerroinsuhde > 1 osoittaa etua DRd-hoidon suhteen.

^e Fisherin eksaktiin testiin perustuva p-arvo.

Vasteen saaneilla tutkittavilla ajan mediaani vasteeseen oli DRd-ryhmässä 1,05 kuukautta (vaihteluväli: 0,2–12,1 kuukautta) ja Rd-ryhmässä 1,05 kuukautta (vaihteluväli: 0,3–15,3 kuukautta). Vasteen keston mediaania ei ollut saavutettu DRd-ryhmässä ja Rd-ryhmässä se oli 34,7 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 30,8; ei arvioitavissa).

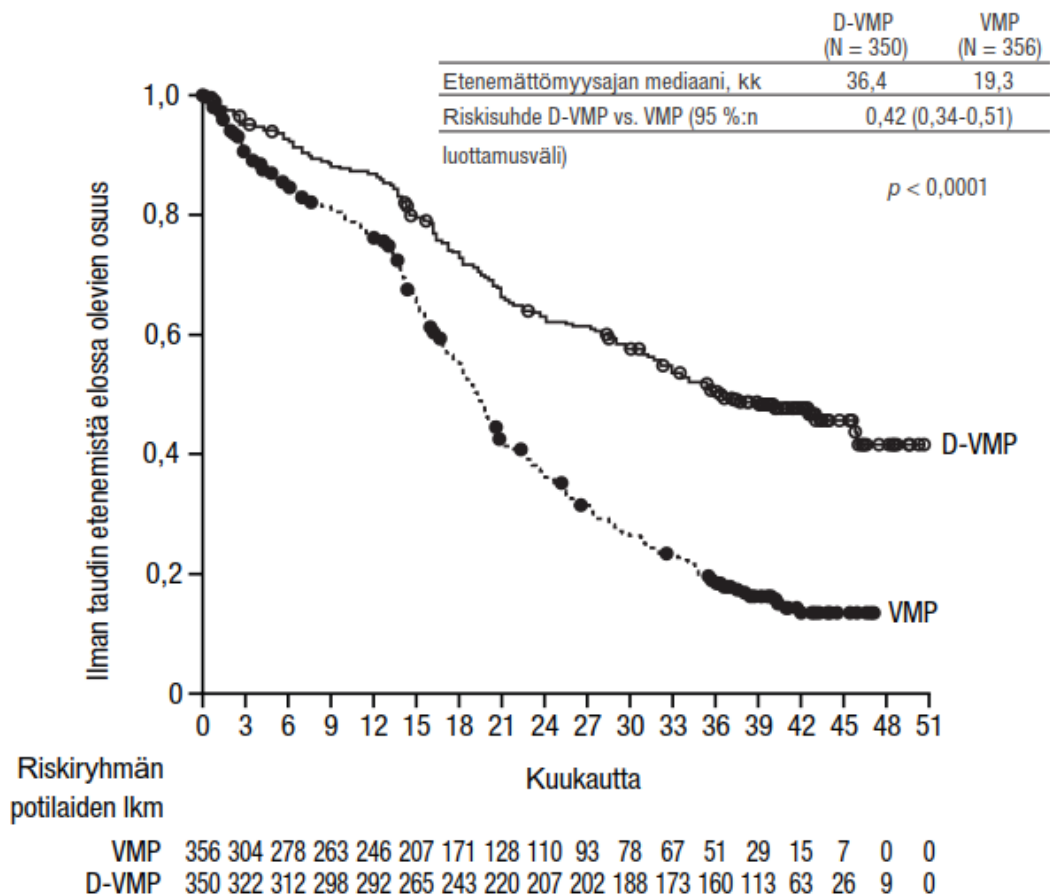
Bortetsomibista, melfalaanista ja prednisonista (VMP) koostuva yhdistelmähoito potilaille, jotka eivät sovellu autologiseen kantasolusiirtoon

Tutkimus MMY3007 oli avoin, satunnaistettu, aktiivisella aineella kontrolloitu vaiheen III tutkimus, jossa laskimoon annettavaa daratumumabia annoksina 16 mg/kg yhdistelmänä bortetsomibin, melfalaanin ja prednisonin kanssa (D-VMP) verrattiin VMP-hoitoon äskettäin diagnosoitua multipplia myeloomaa sairastavilla potilailla. Bortetsomibi annettiin ensimmäisen 6 viikon hoitosyklin aikana (sykli 1; 8 annosta) injektioina ihon alle (s.c.) kehon pinta-alaan suhteutettuina annoksina 1,3 mg/m² kaksi kertaa viikossa viikoilla 1, 2, 4 ja 5, minkä jälkeen annoksia annettiin kerran viikossa viikoilla 1, 2, 4 ja 5 vielä kahdeksan 6 viikon hoitosykliä (syklit 2–9; 4 annosta per sykli). Melfalaaniannoksia 9 mg/m² ja prednisoniannoksia 60 mg/m² annettiin suun kautta yhdeksän 6 viikon hoitosyklin (syklit 1–9) päivinä 1–4. Laskimoon annettavaa daratumumabihoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä.

Yhteensä 706 potilasta satunnaistettiin: 350 potilasta satunnaistettiin D-VMP-ryhmään, ja 356 potilasta satunnaistettiin VMP-ryhmään. Lähtötilanteen demografiset ja taudin ominaisuuksia koskevat parametrit olivat näissä kahdessa hoitoryhmässä samankaltaiset. Potilaiden iän mediaani oli 71 vuotta (vaihteluväli: 40–93 vuotta), ja 30 % potilaista oli \geq 75-vuotiaita. Suurin osa potilaista oli valkoihoisia (85 %) ja naisia (54 %). ECOG-toimintakykyluokka oli 25 %:lla potilaista 0, 50 %:lla potilaista 1 ja 25 %:lla potilaista 2. Potilailla oli eri myeloomatyyppisiä seuraavasti: IgG 64 %, IgA 22 % ja kevyketjumyelooma 10 %. *International Staging System (ISS)* -levinneisyysluokkaan I kuului 19 %, ISS-levinneisyysluokkaan II 42 % ja ISS-levinneisyysluokkaan III 38 % potilaista. 84 % kuului tavanomaisen riskin sytogeneettiseen kategoriaan. Hoidon tehoa arvioitiin IMWG-kriteerien mukaisella etenemättömyysajalla ja kokonaiselossaololla.

Tutkimuksessa MMY3007 etenemättömyysajan ensisijainen analyysi osoitti 16,5 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen etenemättömyysajan pidentyneen D-VMP-ryhmässä verrattuna VMP-ryhmään; etenemättömyysajan mediaania ei ollut saavutettu D-VMP-ryhmässä ja VMP-ryhmässä se oli 18,1 kuukautta (riskisuhde = 0,5; 95 %:n luottamusväli: 0,38; 0,65; $p < 0,0001$). Tulokset 40 kuukauden (mediaani) seuranta-ajan jälkeen päivitetystä etenemättömyysajan analyysistä osoittivat edelleen, että etenemättömyysaika oli pidentynyt D-VMP-ryhmässä verrattuna VMP-ryhmään. Etenemättömyysajan mediaani oli D-VMP-ryhmässä 36,4 kuukautta ja VMP-ryhmässä 19,3 kuukautta (riskisuhde = 0,42; 95 %:n luottamusväli: 0,34; 0,51; $p < 0,0001$), mikä tarkoittaa, että D-VMP-hoitoa saaneiden potilaiden taudin etenemisen tai kuoleman riski oli vähentynyt 58 %.

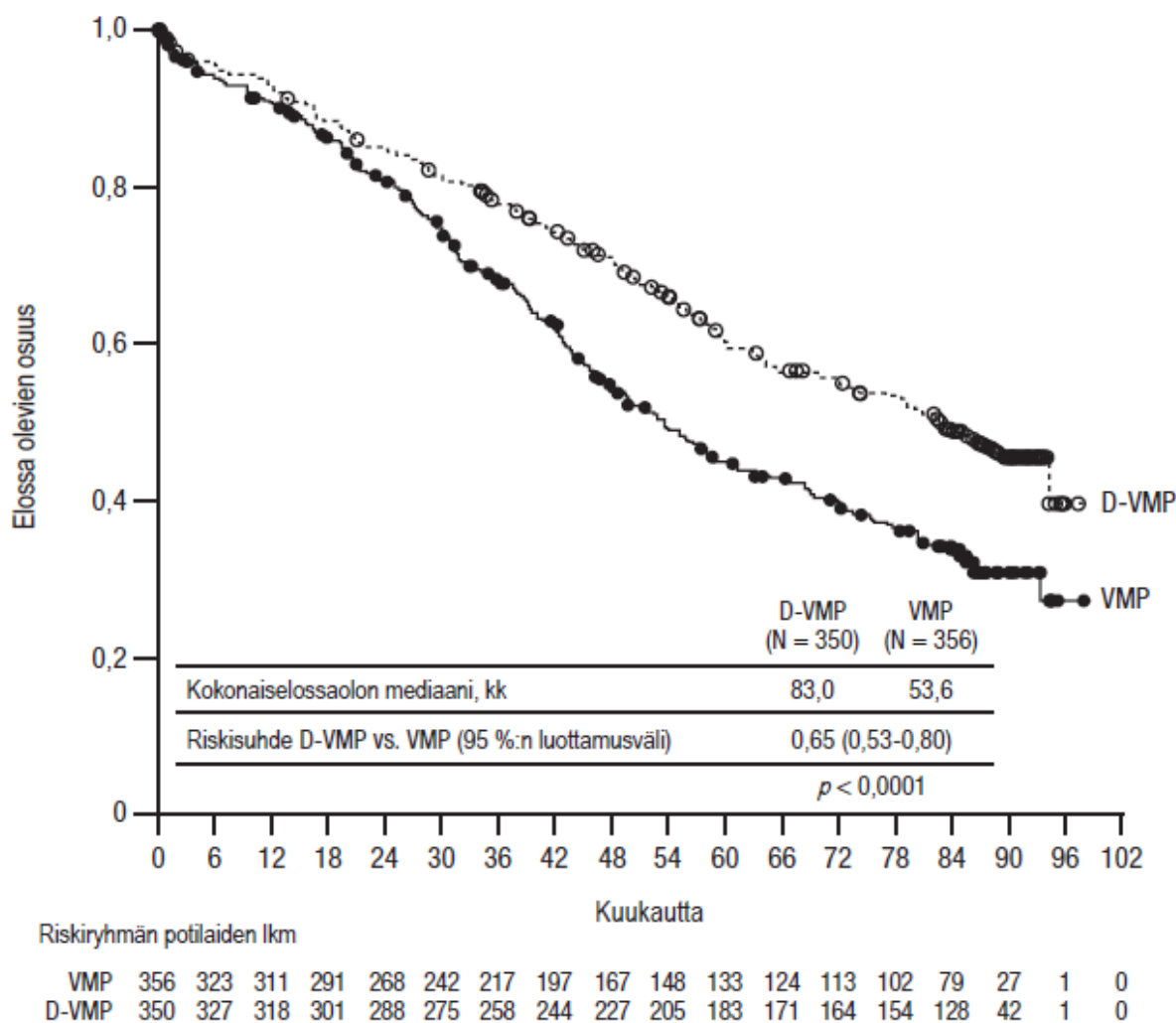
Kuvio 4: Tutkimuksen MMY3007 etenemättömyysajan (PFS) Kaplan–Meier-käyrä



Kokonaiselossaolon todettiin olleen 40 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen D-VMP-ryhmässä VMP-ryhmää parempi (riskisuhde = 0,60; 95 %:n luottamusväli: 0,46; 0,80; $p = 0,0003$), mikä tarkoittaa, että D-VMP-hoitoa saaneen ryhmän potilaiden kuoleman riski väheni 40 %.

Kokonaiselossaolon mediaani oli 87 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen D-VMP-ryhmässä 83 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 72,5; ei arvioitavissa) ja VMP-ryhmässä 53,6 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 46,3; 60,9).

Kuvio 5: Tutkimuksen MMY3007 kokonaiselossaolon (OS) Kaplan–Meier-käyrä



Tutkimuksen MMY3007 muut tehoa koskevat tulokset esitetään alla olevassa taulukossa 12.

Taulukko 12: Tutkimuksen MMY3007 muut tehoa koskevat tulokset^a

	D-VMP (n = 350)	VMP (n = 356)
Kokonaisvasteluku (sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p-arvo ^b	< 0,0001	
Täydellinen vaste lisäehdoin (<i>stringent complete response</i> , sCR) [n (%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Täydellinen vaste (<i>complete response</i> , CR) [n (%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Erittäin hyvä osittainen vaste (<i>very good partial response</i> , VGPR) [n (%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Osittainen vaste (<i>partial response</i> , PR) [n (%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
MRD-negatiivisten lukumäärä (95 %:n luottamusväli) ^c (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Kerroinsuhde, 95 %:n luottamusväli ^d	4,36 (2,64; 7,21)	
p-arvo ^e	< 0,0001	

D-VMP = daratumumabi-bortetsomibi-melfalaani-prednisoni; VMP = bortetsomibi-melfalaani-prednisoni;

MRD = minimaalinen jäännöstauti (*minimal residual disease*)

^a Perustuu hoitoaikkeen mukaiseen potilasjoukkoon (*intent-to-treat population*).

^b Cochran-Mantel-Haenszelin khiin neliötestiin perustuva p-arvo.

^c Perustuu raja-arvoon 10^{-5} .

^d Ositetuissa taulukoissa käytetään yleisten kerroinsuhteiden Mantel-Haenszelin estimaattia. Kerroinsuhde > 1 osoittaa etua D-VMP-hoidon suhteen.

^e Fisherin eksaktiin testiin perustuva p-arvo.

Vasteen saaneilla tutkittavilla ajan mediaani vasteeseen oli D-VMP-ryhmässä 0,79 kuukautta (vaihteluväli: 0,4–15,5 kuukautta) ja VMP-ryhmässä 0,82 kuukautta (vaihteluväli: 0,7–12,6 kuukautta). Vasteen keston mediaania ei ollut saavutettu D-VMP-ryhmässä ja VMP-ryhmässä se oli 21,3 kuukautta (vaihteluväli: 18,4 - ei arvioitavissa).

Alaryhmäanalyysi tehtiin seuraavista potilasryhmistä: vähintään 70-vuotiaat; 65–69-vuotiaat, joiden ECOG-toimintakykyluokka oli 2; alle 65-vuotiaat, joilla on samanaikaisesti muita merkittäviä sairauksia tai ECOG-toimintakykyluokka 2 (D-VMP: n = 273, VMP: n = 270). Hoidon tehoa koskevat tulokset olivat tutkittavien tässä alaryhmässä yhdenmukaiset koko potilasjoukon kanssa. Tutkittavien tässä osajoukossa etenemättömyysajan mediaania ei saavutettu D-VMP-ryhmässä ja VMP-ryhmässä se oli 17,9 kuukautta (riskisuhde = 0,56; 95 %:n luottamusväli: 0,42; 0,75; p < 0,0001). Kokonaisvasteluku oli D-VMP-ryhmässä 90 % ja VMP-ryhmässä 74 % (erittäin hyvän osittaisen vasteen (VGPR) osuus: D-VMP-ryhmässä 29 % ja VMP-ryhmässä 26 %; täydellisen vasteen (CR) osuus: D-VMP-ryhmässä 22 % ja VMP-ryhmässä 18 %; täydellisen vasteen lisäehdoin (sCR) osuus: D-VMP-ryhmässä 20 % ja VMP-ryhmässä 7 %). Myös hoidon turvallisuutta koskevat tulokset olivat tässä tutkittavien osajoukossa yhdenmukaiset koko potilasjoukon kanssa. Lisäksi hoidon turvallisuutta koskeva analyysi potilaiden osajoukosta, jonka ECOG-toimintakykyluokka oli 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84), oli myös yhdenmukainen koko potilasjoukon kanssa.

Bortetsomibista, talidomidista ja deksametasonista (VTd) koostuva yhdistelmähoito potilaille, jotka soveltuvat autologiseen kantasolusiirtoon

Tutkimus MMY3006 on kaksiosainen, avoin, satunnaistettu, aktiivisella aineella kontrolloitu vaiheen III tutkimus. Ensimmäisessä osassa laskimoon annettavaa daratumumabi-induktio- ja -konsolidaatiohoitoa annoksina 16 mg/kg yhdistelmänä bortetsomibin, talidomidin ja deksametasonin kanssa (D-VTd) verrattiin hoitoon bortetsomibin, talidomidin ja deksametasonin yhdistelmällä (VTd) äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka soveltuivat autologiseen kantasolusiirtoon. Hoidon konsolidaatiovaihe alkoi aikaisintaan 30 päivän kuluttua autologisesta kantasolusiirrosta, kun potilaat olivat toipuneet riittävästi ja siirre oli täysin kiinnittynyt. Toisessa osassa tutkittavat, jotka olivat saaneet vähintään osittaisen vasteen (PR) kantasolusiirron jälkeen päivään 100 mennessä, satunnaistettiin uudelleen suhteessa 1:1 daratumumabiylläpitohoitoon tai pelkkään tarkkailuun. Tästä eteenpäin kuvataan vain ensimmäisen osan tuloksia.

Bortetsomibia annettiin injektioina ihon alle (s.c.) tai injektioina laskimoon (i.v.) kehon pinta-alaan suhteutettuina annoksina 1,3 mg/m² kaksi kertaa viikossa kahden viikon ajan (päivinä 1, 4, 8 ja 11) 28 päivän (4 viikon) pituisina toistettuina induktiohoitosykleinä (syklit 1–4) sekä syklin 4 jälkeen tehdyn autologisen kantasolusiirron jälkeen kahtena konsolidaatiosyklinä (syklit 5 ja 6). Talidomidia annettiin kuuden bortetsomibisyklin aikana suun kautta 100 mg:n vuorokausiannoksina. Deksametasonia (suun kautta tai laskimoon) annettiin 40 mg:n annoksina syklien 1 ja 2 päivinä 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 ja 23 sekä sykleissä 3–4 annoksina 40 mg päivinä 1–2 ja annoksina 20 mg seuraavina hoitopäivinä (päivät 8, 9, 15, 16). Deksametasonia annettiin 20 mg:n annoksina syklien 5 ja 6 päivinä 1, 2, 8, 9, 15, 16. Laskimoon annettavan daratumumabi-infuusion antopäivinä deksametasoniannos annettiin laskimoon infuusion esilääkityksenä. Bortetsomibin, talidomidin ja deksametasonin annosmuutokset tehtiin valmistajan valmistetietojen mukaisesti.

Yhteensä 1 085 potilasta satunnaistettiin: 543 potilasta satunnaistettiin D-VTd-ryhmään, ja 542 potilasta satunnaistettiin VTd-ryhmään. Lähtötilanteen demografiset ja taudin ominaisuudet olivat näissä kahdessa hoitoryhmässä samankaltaiset. Potilaiden iän mediaani oli 58 vuotta (vaihteluväli: 22–65 vuotta). Kaikki potilaat olivat ≤ 65-vuotiaita: 43 % kuului ikäryhmään ≥ 60–65 vuotta, 41 % kuului ikäryhmään ≥ 50–60 vuotta ja 16 % oli alle 50-vuotiaita. Suurin osa potilaista oli miehiä (59 %). ECOG-toimintakykyluokka oli 48 %:lla potilaista 0, 42 %:lla potilaista 1 ja 10 %:lla potilaista 2. *International Staging System* (ISS) -levinneisyysluokkaan I kuului 40 %, ISS-levinneisyysluokkaan II 45 % ja ISS-levinneisyysluokkaan III 15 % potilaista.

Tehon arviointi perustui täydellisen vasteen lisäehdoin (sCR) saaneiden potilaiden lukumäärään 100 päivää kantasolusiirron jälkeen sekä etenemättömyysaikaan.

Taulukko 13: Tutkimuksen MMY3006 tehoa koskevat tulokset^a

	D-VTd (n = 543)	VTd (n = 542)	p-arvo ^b
Vasteen arviointi 100 päivää kantasolusiirron jälkeen			
Täydellinen vaste lisäehdoin (sCR)	157 (28,9 %)	110 (20,3 %)	0,0010
Täydellinen vaste tai parempi (sCR+CR)	211 (38,9 %)	141 (26,0 %)	< 0,0001
Erittäin hyvä osittainen vaste tai parempi (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4 %)	423 (78,0 %)	
MRD-negatiivisuus ^{c, d} , n (%)	346 (63,7 %)	236 (43,5 %)	< 0,0001
95 %:n luottamusväli (%)	(59,5 %; 67,8 %)	(39,3 %; 47,8 %)	
Kerroinsuhde, 95 %:n luottamusväli ^e	2,27 (1,78; 2,90)		
MRD-negatiivisuus sekä täydellinen vaste tai parempi ^c , n (%)	183 (33,7 %)	108 (19,9 %)	< 0,0001
95 %:n luottamusväli (%)	(29,7 %; 37,9 %)	(16,6 %; 23,5 %)	
Kerroinsuhde, 95 %:n luottamusväli ^e	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd = daratumumabi-bortetsomibi-talidomidi-deksametasoni; VTd = bortetsomibi-talidomidi-deksametasoni; MRD = minimaalinen jäännöstauti (*minimal residual disease*)

^a Perustuu hoitoaikeen mukaiseen potilasjoukkoon (*intent-to-treat population*).

^b Cochran-Mantel-Haenszelin khiin neliötestiin perustuva p-arvo.

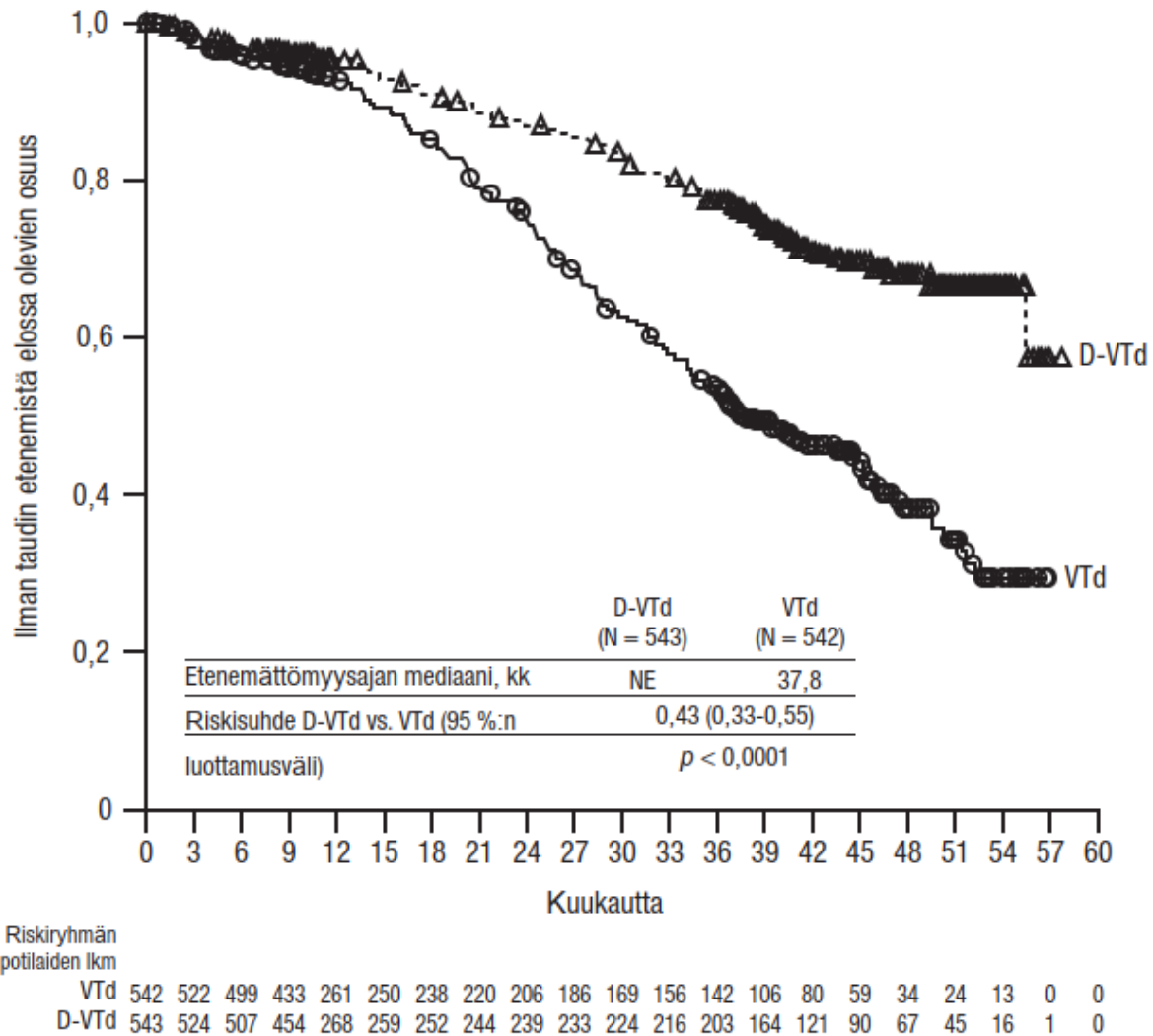
^c Perustuu raja-arvoon 10⁻⁵.

^d IMWG-kriteerien mukaisesta vasteesta riippumatta.

^e Ositetuissa taulukoissa käytetään yleisten kerroinsuhteiden Mantel-Haenszelin estimaattia.

Etenemättömyysajan ensisijainen analyysi tehtiin 18,8 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen sensuroimalla potilaat, jotka satunnaistettiin toisessa satunnaistamisessa daratumumabiylläpitohoitoon; tulokset toisen satunnaistamisen päivämääränä olivat: riskisuhde = 0,50; 95 %:n luottamusväli: 0,34; 0,75; p = 0,0005. Etenemättömyysajan päivitetty analyysi tehtiin 44,5 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen ja siinä sensuroitiin potilaat, jotka satunnaistettiin toisessa satunnaistamisessa daratumumabiylläpitohoitoon. Päivitetyt tulokset olivat: riskisuhde = 0,43; 95 %:n luottamusväli: 0,33; 0,55; p < 0,0001. Etenemättömyysajan mediaania ei saavutettu D-VTd-ryhmässä ja VTd-ryhmässä se oli 37,8 kuukautta.

Kuvio 6: Tutkimuksen MMY3006 etenemättömyysajan (PFS) Kaplan–Meier-käyrä



Relapsoitunut tai hoitoon reagoimaton multipplei myelooma

Monoterapia:

Laskimoon annettavan daratumumabimonoterapian kliininen teho ja turvallisuus relapsoitunutta ja hoitoon reagoimatonta multippleiä myeloomaa sairastaville aikuispotilaille, joiden aiempaan hoitoon kuului jokin proteasomin estäjä ja jokin immunomodulatiivinen aine ja joiden taudin osoitettiin edenneen viimeisimmän hoidon aikana, osoitettiin kahdessa avoimessa tutkimuksessa.

Tutkimuksessa MMY2002 oli mukana 106 relapsoitunutta ja hoitoon reagoimatonta multippleiä myeloomaa sairastavaa potilasta, ja he saivat laskimoon annettavaa daratumumabia annoksina 16 mg/kg, kunnes tauti eteni. Potilaiden iän mediaani oli 63,5 vuotta (vaihteluväli 31–84 vuotta), potilaista 11 % oli ≥ 75 -vuotiaita, miehiä oli 49 % potilaista, ja valkoihoisia 79 %. Potilaat olivat saaneet viisi (mediaani) aiempaa hoitolinjaa. Kahdeksankymmentä prosenttia potilaista oli saanut aiemmin autologisen kantasolusiirron. Potilaat olivat saaneet aiempina hoitoina bortetsomibia (99 %), lenalidomidia (99 %), pomalidomidia (63 %) ja karfilsomibia (50 %). Lähtötalanteessa 97 %:lla potilaista tauti ei reagoinut viimeisimpään hoitoon, 95 %:lla tauti ei reagoinut proteasomin estäjähoitoon eikä immunomodulatiiviseen lääkehoitoon, 77 %:lla tauti ei reagoinut alkyloiviin aineisiin, 63 %:lla tauti ei reagoinut pomalidomidiin ja 48 %:lla tauti ei reagoinut karfilsomibiin.

Riippumattoman arviointikomitean (Independent Review Committee, IRC) arvioon perustuvan etukäteen suunnitellun välianalyysin tehoa koskevat tulokset esitetään jäljempänä taulukossa 14.

Taulukko 14: Riippumattoman arviointikomitean arvio tutkimuksen MMY2002 tehoa koskevista tuloksista

Tehon päätetapahtuma	Laskimoon annettava daratumumabi 16 mg/kg n = 106
Kokonaisvasteluku ¹ (<i>Overall response rate, ORR</i> : sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	31 (29,2)
95 %:n luottamusväli (%)	(20,8; 38,9)
Täydellinen vaste lisäehdoin (<i>stringent complete response, sCR</i>) [n (%)]	3 (2,8)
Täydellinen vaste (<i>complete response, CR</i>) [n]	0
Erittäin hyvä osittainen vaste (<i>very good partial response, VGPR</i>) [n (%)]	10 (9,4)
Osittainen vaste (<i>partial response, PR</i>) [n (%)]	18 (17,0)
Kliinistä hyötyä osoittava luku (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Vasteen keston mediaani [kuukautta (95 %:n luottamusväli)]	7,4 (5,5; NE)
Ajan mediaani vasteeseen [kuukautta (vaihteluväli)]	1 (0,9; 5,6)

¹ Ensissijainen tehon päätetapahtuma (*International Myeloma Working Groupin* kriteerit)
NE = ei arvioitavissa (*not estimable*); MR = vähäinen vaste (*minimal response*)

Tutkimuksen MMY2002 kokonaisvasteluku (ORR) oli samankaltainen myelooman aiemmasta hoidosta riippumatta.

14,7 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen tehdyssä elossaolon päivityksessä kokonaisesossaolon mediaani oli 17,5 kuukautta (95 %:n luottamusväli; 13,7; ei arvioitavissa).

Tutkimuksessa GEN501 oli mukana 42 relapsoitunutta ja hoitoon reagoimatonta multipplia myeloomaa sairastavaa potilasta, jotka saivat laskimoon annettavaa daratumumabia annoksina 16 mg/kg, kunnes tauti eteni. Potilaiden iän mediaani oli 64 vuotta (vaihteluväli 44–76 vuotta), miehiä oli 64 % potilaista, ja valkoihoisia 76 %. Tutkimuksen potilaat olivat saaneet neljä (mediaani) aiempaa hoitolinjaa. Seitsemänkymmentäneljä prosenttia potilaista oli saanut aiemmin autologisen kantasolusiirron. Potilaat olivat saaneet aiempina hoitoina bortetsomibia (100 %), lenalidomidia (95 %), pomalidomidia (36 %) ja karfiltsomibia (19 %). Lähtötilanteessa 76 %:lla potilaista tauti ei reagoinut viimeisimpään hoitoon, 64 %:lla tauti ei reagoinut proteasomin estäjähoitoon eikä immunomodulaatiiviseen lääkehoitoon, 60 %:lla tauti ei reagoinut alkyloiviin aineisiin, 36 %:lla tauti ei reagoinut pomalidomidiin ja 17 %:lla tauti ei reagoinut karfiltsomibiin.

Ennalta suunniteltu välianalyysi osoitti, että annoksina 16 mg/kg annetun daratumumabihoidon kokonaisvasteluku oli 36 % ja että täydellisen vasteen sai 5 % ja erittäin hyvän osittaisen vasteen sai 5 % potilaista. Ajan mediaani vasteen saamiseen oli 1 kuukausi (vaihteluväli: 0,5–3,2). Vasteen kestoajan mediaania ei saavutettu (95 %:n luottamusväli: 5,6 kuukautta; ei arvioitavissa).

15,2 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen tehdyssä elossaolon päivityksessä kokonaisesossaolon mediaania ei saavutettu (95 %:n luottamusväli: 19,9 kuukautta; ei arvioitavissa), ja 74 % tutkittavista oli edelleen elossa.

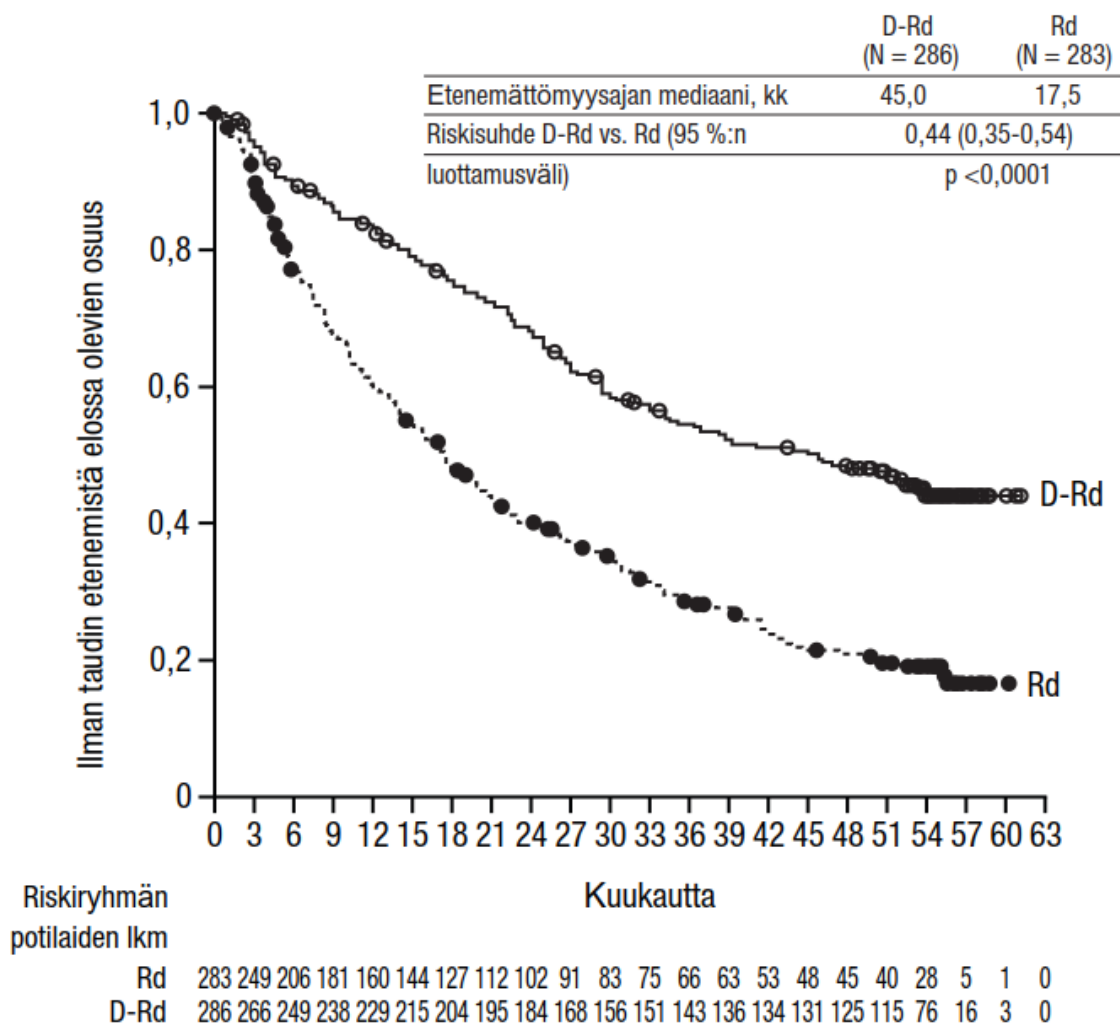
Yhdistelmähoito lenalidomidin kanssa

Tutkimus MMY3003 oli avoin, satunnaistettu, aktiivisella aineella kontrolloitu vaiheen III tutkimus, jossa laskimoon annettavaa daratumumabia annoksina 16 mg/kg yhdistelmänä lenalidomidin ja matala-annoksisen deksametasonin kanssa (DRd) verrattiin hoitoon lenalidomidilla ja matala-annoksisella deksametasonilla (Rd) relapsoitunutta tai hoitoon reagoimatonta multipplia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa. Lenalidomidi (25 mg kerran päivässä suun kautta 28 päivän [4 viikon] pituisten toistuvien syklien päivinä 1–21) annettiin yhdessä matala-annoksisen deksametasonin 40 mg/viikko (tai pienennetty annos 20 mg/viikko, jos potilas oli > 75-vuotias tai potilaan painoindeksi [BMI] oli < 18,5) kanssa. Laskimoon annettavan daratumumabi-infusion antopäivinä annettiin ennen infuusiota 20 mg:n deksametasoniannos ja loput annettiin infuusion jälkeisenä päivänä. Hoitoa jatkettiin kummassakin hoitoryhmässä, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä.

Yhteensä 569 potilasta satunnaistettiin; 286 satunnaistettiin DRd-ryhmään ja 283 satunnaistettiin Rd-ryhmään. Lähtötilanteen demografiset ja taudin ominaisuuksia koskevat tiedot olivat laskimoon annettavaa daratumumabia saaneessa ryhmässä ja vertailuryhmässä samankaltaiset. Potilaiden iän mediaani oli 65 vuotta (vaihteluväli 34–89 vuotta), ja 11 % potilaista oli ≥ 75 -vuotiaita. Suurin osa potilaista (86 %) oli saanut aiemmin jotakin proteasomin estäjää, 55 % potilaista oli saanut aiemmin jotakin immunomodulatiivista lääkettä, ja näistä potilaista 18 % oli saanut aiemmin lenalidomidia, ja 44 % oli saanut aiemmin sekä jotakin proteasomin estäjää että immunomodulatiivista lääkettä. Lähtötilanteessa 27 % potilaista ei ollut reagoinut viimeiseen hoitolinjaan. Kahdeksantoista prosenttia (18 %) potilaista ei ollut reagoinut pelkästään johonkin proteasomin estäjään, ja 21 % potilaista ei ollut reagoinut bortetsomibiin. Lenalidomidihoitoon reagoimattomia potilaita ei otettu tutkimukseen mukaan.

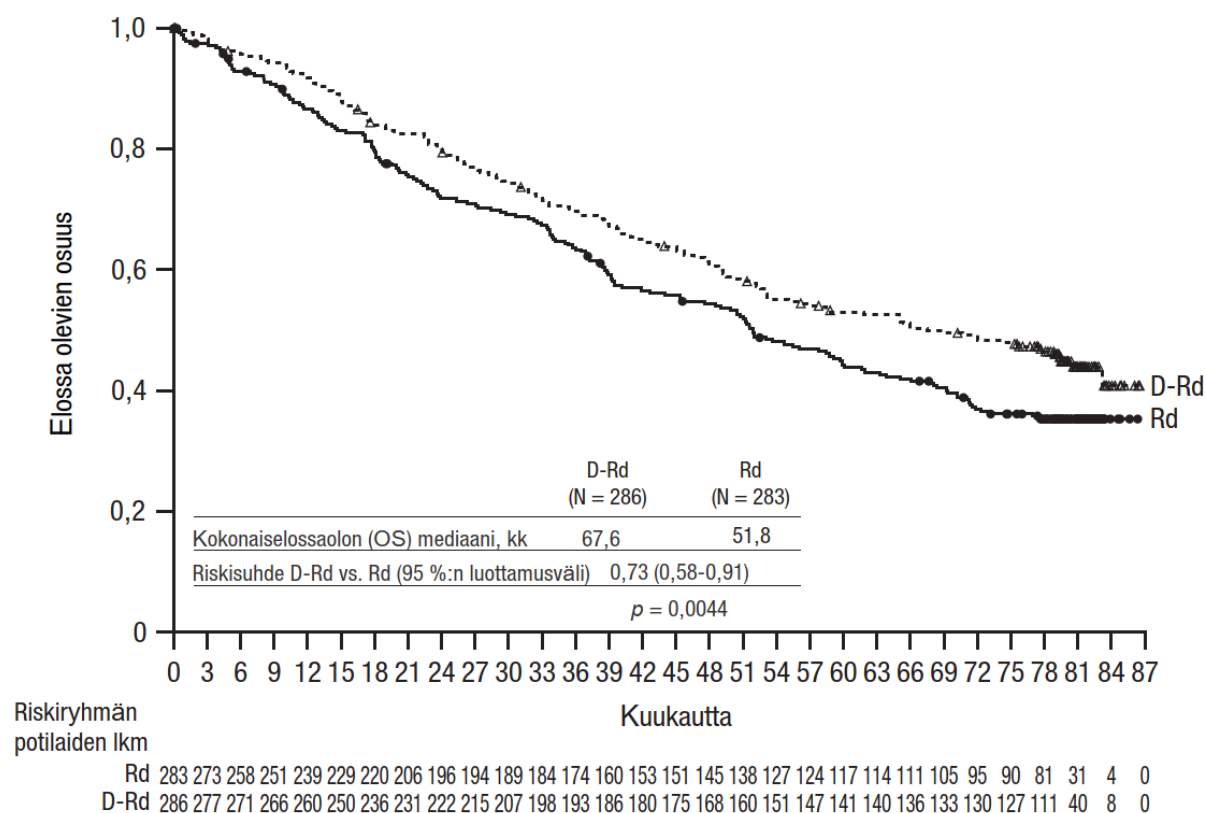
Tutkimuksessa MMY3003 etenemättömyysajan ensisijainen analyysi osoitti 13,5 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen etenemättömyysajan pidentyneen DRd-ryhmässä Rd-ryhmään verrattuna; etenemättömyysajan mediaania ei saavutettu DRd-ryhmässä, ja se oli Rd-ryhmässä 18,4 kuukautta (riskisuhde = 0,37; 95 %:n luottamusväli: 0,27; 0,52; $p < 0,0001$). Etenemättömyysajan päivitetyn analyysin tulokset osoittivat 55 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen edelleen, että etenemättömyysaika oli pidentynyt DRd-ryhmässä verrattuna Rd-ryhmään. Etenemättömyysajan mediaani oli DRd-ryhmässä 45,0 kuukautta ja Rd-ryhmässä 17,5 kuukautta (riskisuhde = 0,44; 95 %:n luottamusväli: 0,35; 0,54; $p < 0,0001$), mikä tarkoittaa, että DRd-hoitoa saaneiden potilaiden taudin etenemisen tai kuoleman riski väheni 56 % (ks. kuvio 7).

Kuvio 7: Tutkimuksen MMY3003 etenemättömyysajan (PFS) Kaplan–Meier-käyrä



80 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen DRd-ryhmässä todettiin pidempi kokonaiselossaolo kuin Rd-ryhmässä (riskisuhde = 0,73; 95 %:n luottamusväli: 0,58; 0,91; p = 0,0044). Kokonaiselossaolon mediaani oli DRd-ryhmässä 67,6 kuukautta ja Rd-ryhmässä 51,8 kuukautta.

Kuvio 8: Tutkimuksen MMY3003 kokonaiselossaolon Kaplan–Meier-käyrä



Tutkimuksen MMY3003 muut tehoa koskevat tulokset esitetään jäljempänä taulukossa 15.

Taulukko 15: Tutkimuksen MMY3003 muut tehoa koskevat tulokset

Arvioitavissa olleiden potilaiden lukumäärä	DRd (n = 281)	Rd (n = 276)
Kokonaisvaste (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-arvo ^a	< 0,0001	
Täydellinen vaste lisäehdoin (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Täydellinen vaste (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Erittäin hyvä osittainen vaste (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Osittainen vaste (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Ajan mediaani vasteeseen [kuukautta (95 %:n luottamusväli)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Vasteen keston mediaani [kuukautta (95 %:n luottamusväli)]	NE (NE; NE)	17,4 (17,4; NE)
MRD-negatiivisten lukumäärä (95 %:n luottamusväli) ^b (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Kerroinsuhde, 95 %:n luottamusväli ^c	9,31 (4,31; 20,09)	
P-arvo ^d	< 0,0001	

DRd = daratumumabi-lenalidomidi-deksametasoni; Rd = lenalidomidi-deksametasoni; MRD = minimaalinen jäännöstauti (*minimal residual disease*); NE = ei arvioitavissa (*not estimable*).

^a Cochran Mantel-Haenszelin kiihi nelioötestin p-arvo.

^b Perustuu hoitoaikeen mukaiseen potilasjoukkoon (*intent-to-treat population*) ja raja-arvoon 10^{-5} .

^c Yleisen kerroinsuhteen Mantel-Haenszelin estimaatin mukaan. Kerroinsuhde > 1 viittaa etuun DRd-hoidon suhteen.

^d p-arvo perustuu Fisherin eksaktiin testiin.

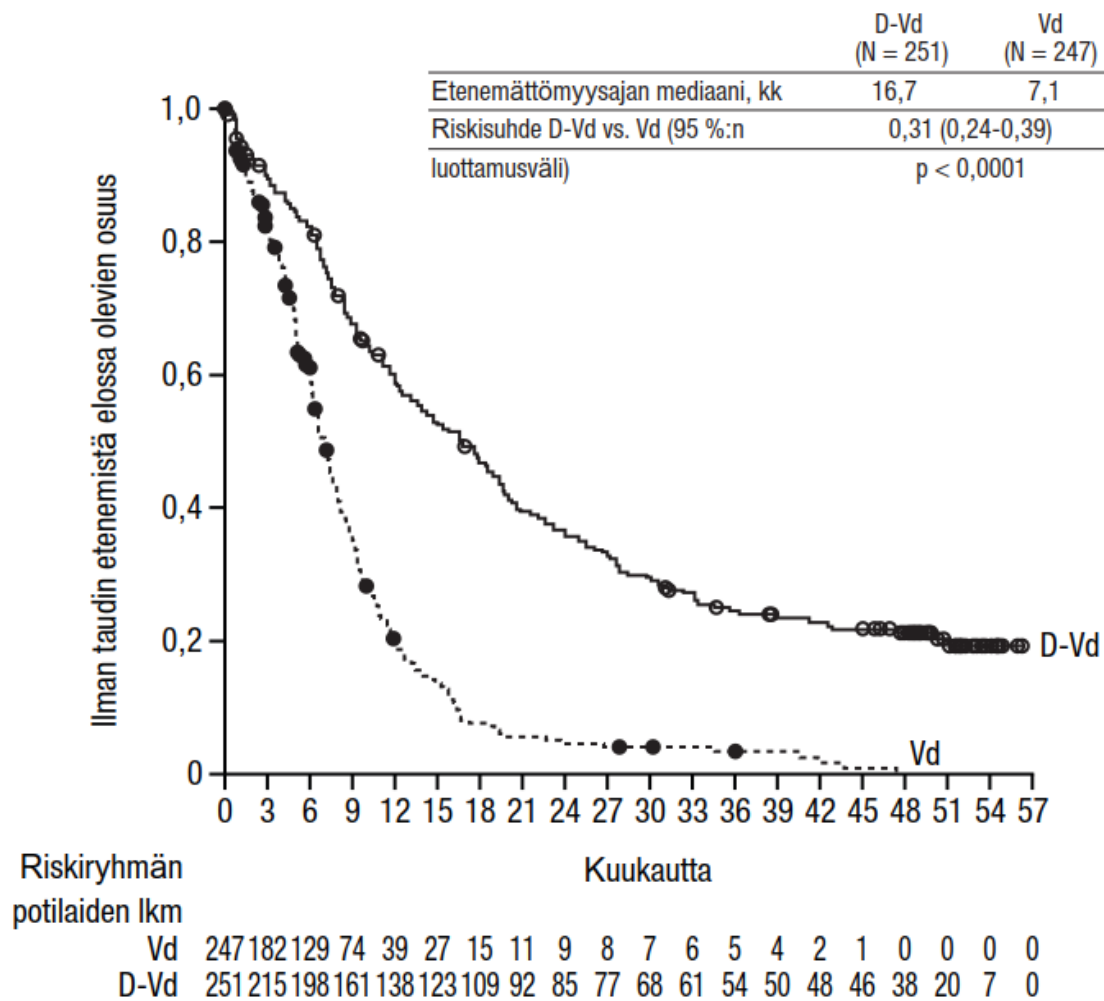
Yhdistelmähoito bortetsomibin kanssa

Tutkimus MMY3004 oli avoin, satunnaistettu, aktiivisella aineella kontrolloitu vaiheen III tutkimus, jossa laskimoon annettavaa daratumumabia annoksina 16 mg/kg yhdistelmänä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa (DVd) verrattiin bortetsomibin ja deksametasonin yhdistelmään (Vd) relapsoitunutta tai hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa. Bortetsomibi annettiin injektiona ihon alle tai injektiona laskimoon kehon pinta-alaan perustuvina annoksina 1,3 mg/m² kaksi kertaa viikossa kahden viikon ajan 21 päivän (kolmen viikon) pituisten toistuvien hoitosykliden (päivinä 1, 4, 8 ja 11) ajan yhteensä 8 hoitosykliä. Deksametasoni annettiin suun kautta annoksina 20 mg kunkin kahdeksan bortetsomibihoitosyklin (80 mg/viikko kahdessa kolmesta bortetsomibihoitosyklistä) päivinä 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ja 12 tai pienennettyinä annoksina 20 mg/viikko, jos potilas oli > 75-vuotias tai potilaan painoindeksi (BMI) oli < 18,5, potilaalla oli huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes mellitus tai potilas ei ollut aiemmin sietänyt steroidihoitoa. Laskimoon annettavan daratumumabi-infuusion antopäivinä annettiin ennen infuusiota 20 mg:n annos deksametasonia. Laskimoon annettavaa daratumumabihoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä.

Yhteensä 498 potilasta satunnaistettiin; 251 satunnaistettiin DVd-ryhmään, ja 247 satunnaistettiin Vd-ryhmään. Lähtötilanteen demografiset ja taudin ominaisuuksia koskevat tiedot olivat laskimoon annettavaa daratumumabia saaneessa ryhmässä ja vertailuryhmässä samankaltaiset. Potilaiden iän mediaani oli 64 vuotta (vaihteluväli 30–88 vuotta), ja 12 % oli ≥ 75-vuotiaita. Kuusikymmentäyhdeksän prosenttia (69 %) potilaista oli aiemmin saanut jotakin proteasomin estäjää (66 % oli saanut bortetsomibia) ja 76 % potilaista oli saanut jotakin immunomodulatiivista lääkettä (42 % oli saanut lenalidomidia). Lähtötilanteessa 32 % potilaista ei ollut reagoanut viimeiseen hoitolinjaan. Kolmekymmentäkolme prosenttia (33 %) potilaista ei ollut reagoanut immunomodulatiiviseen lääkehoitoon, ja 28 % ei ollut reagoanut lenalidomidiin. Bortetsomibihoitoon reagoimattomia potilaita ei otettu tutkimukseen mukaan.

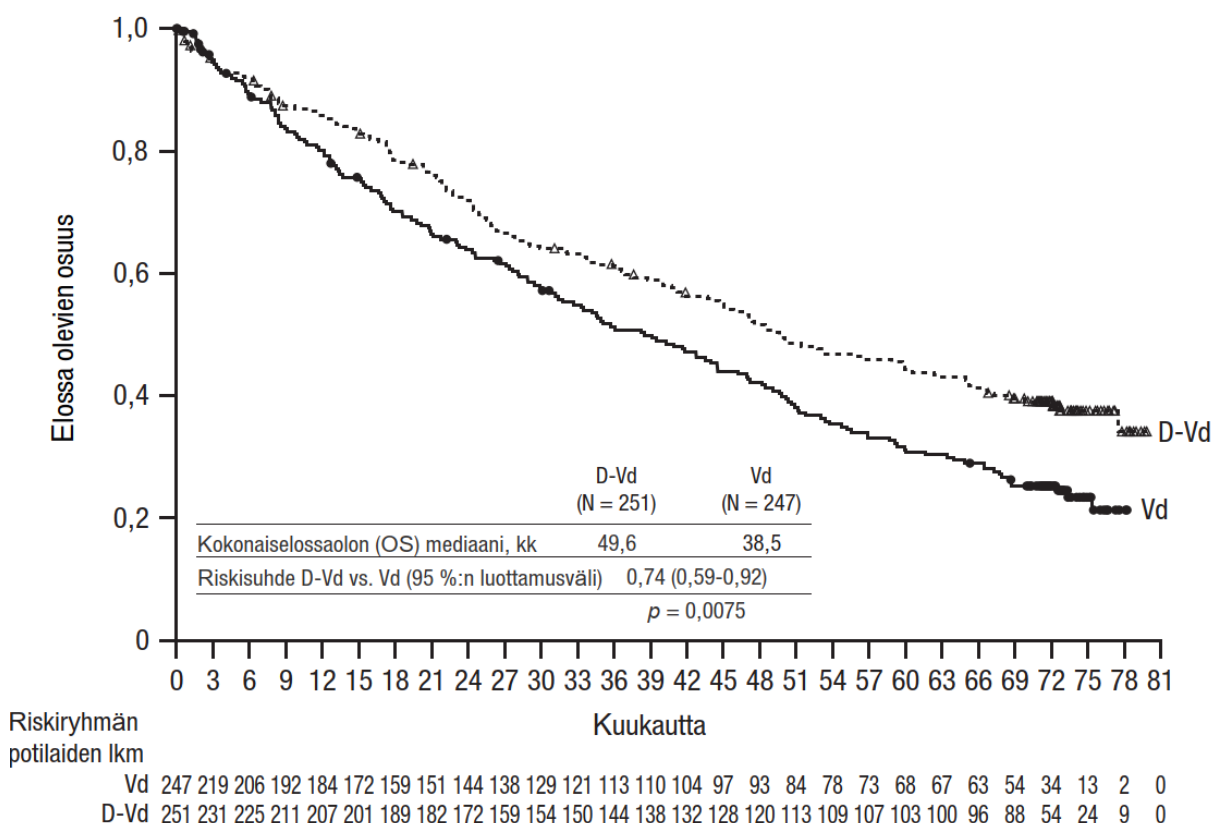
Tutkimuksessa MMY3004 etenemättömyysajan ensisijainen analyysi osoitti 7,4 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen etenemättömyysajan pidentyneen DVd-ryhmässä Vd-ryhmään verrattuna; etenemättömyysajan mediaania ei saavutettu DVd-ryhmässä, ja se oli Vd-ryhmässä 7,2 kuukautta (riskisuhde [95 %:n luottamusväli]: 0,39 [0,28; 0,53]; p-arvo < 0,0001). Etenemättömyysajan päivitetyn analyysin tulokset osoittivat 50 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen edelleen, että etenemättömyysaika oli pidentynyt DVd-ryhmässä verrattuna Vd-ryhmään. Etenemättömyysajan mediaani oli DVd-ryhmässä 16,7 kuukautta ja Vd-ryhmässä 7,1 kuukautta (riskisuhde [95 %:n luottamusväli]: 0,31 [0,24; 0,39]; p-arvo < 0,0001), mikä tarkoittaa, että DVd-hoitoa saaneiden potilaiden taudin etenemisen tai kuoleman riski väheni 69 % Vd-hoitoon verrattuna (ks. kuvio 9).

Kuvio 9: Tutkimuksen MMY3004 etenemättömyysajan (PFS) Kaplan–Meier-käyrä



73 kuukauden (mediaani) seurannan jälkeen DVd-ryhmässä todettiin pidempi kokonaiselossaolo kuin Vd-ryhmässä (riskisuhde = 0,74; 95 %:n luottamusväli: 0,59; 0,92; p = 0,0075). Kokonaiselossaolon mediaani oli DVd-ryhmässä 49,6 kuukautta ja Vd-ryhmässä 38,5 kuukautta.

Kuvio 10: Tutkimuksen MMY3004 kokonaiselossaolon Kaplan–Meier-käyrä



Tutkimuksen MMY3004 muut tehoa koskevat tulokset esitetään jäljempänä taulukossa 16.

Taulukko 16: Tutkimuksen MMY3004 muut tehoa koskevat tulokset

Arvioitavissa olleiden potilaiden lukumäärä	DVd (n = 240)	Vd (n = 234)
Kokonaisvaste (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	199 (82,9)	148 (63,2)
P-arvo ^a	< 0,0001	
Täydellinen vaste lisäehdoin (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Täydellinen vaste (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Erittäin hyvä osittainen vaste (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Osittainen vaste (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Ajan mediaani vasteeseen [kuukautta (vaihteluväli)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Vasteen keston mediaani [kuukautta (95 %:n luottamusväli)]	NE (11,5; NE)	7,9 (6,7; 11,3)
MRD-negatiivisten lukumäärä (95 %:n luottamusväli) ^b	8,8 % (5,6 %; 13,0 %)	1,2 % (0,3 %; 3,5 %)
Kerroinsuhde, 95 %:n luottamusväli ^c	9,04 (2,53; 32,21)	
P-arvo ^d	0,0001	

DVd = daratumumabi-bortetsomibi-deksametasoni; Vd = bortetsomibi-deksametasoni; MRD = minimaalinen jäännöstauti (*minimal residual disease*); NE = ei arvioitavissa (*not estimable*).

^a Cochran Mantel-Haenszelin khiin neliötestin p-arvo.

^b Perustuu hoitoaikkeen mukaiseen potilasjoukkoon (*intent-to-treat population*) ja raja-arvoon 10^{-5} .

^c Yleisen kerroinsuhteen Mantel–Haenszelin estimaatin mukaan. Kerroinsuhde > 1 viittaa etuun DVd-hoidon suhteen.

^d p-arvo perustuu Fisherin eksaktiin testiin.

Sydämen elektrofysiologia

Daratumumabi on suurikokoinen proteiini, joten yhteisvaikutukset suoran ionikanavan kanssa ovat epätodennäköisiä. Avoimessa tutkimuksessa (GEN501), jossa oli mukana 83 relapsoitunutta ja hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa sairastavaa potilasta, tutkittiin daratumumabin vaikutusta

QTc-aikaan daratumumabi-infusioiden (4–24 mg/kg) jälkeen. Lineaariset farmakokineettiset ja farmakodynaamiset seka-analyysit eivät osoittaneet daratumumabin huippupitoisuuksilla (C_{\max}) keskimääräisen QTcF-ajan merkittävää pidentymistä (eli yli 20 ms).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset DARZALEX-valmisteen käytöstä multippelin myelooman hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Monoterapiatutkimuksessa multippelia myeloomaa sairastaville potilaille ihon alle annettun DARZALEX-valmisteen suositusannoksen 1800 mg jälkeen (viikoittain 8 viikon ajan, joka toinen viikko 16 viikon ajan, sen jälkeen kuukausittain) ja samana annostusohjelmalla laskimoon annettun daratumumabiannoksen 16 mg/kg jälkeen daratumumabialtistus oli vertailukelpoinen (non-inferior) toisen ensisijaisen päätapahtuman osalta, joka oli suurin C_{trough} -arvo (sykli 3 ennen päivän 1 annosta), ja keskiarvo \pm keskihajonta oli 593 ± 306 mikrog/ml verrattuna laskimoon annettun daratumumabin altistukseen 522 ± 226 mikrog/ml, jolloin suhteen geometrinen keskiarvo oli 107,93 % (90 %:n luottamusväli: 95,74–121,67).

Yhdistelmätutkimuksessa AMY3001 AL-amyloidoosia sairastavien potilaiden C_{trough} -maksimiarvo (ennen hoitosyklin 3 päivän 1 annosta) oli samankaltainen kuin multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla: ihon alle annettavan DARZALEX-valmisteen suositellun 1 800 mg:n annoksen (8 viikon ajan viikoittain, 16 viikon ajan kerran kahdessa viikossa ja sen jälkeen kuukausittain) jälkeen keskiarvo \pm keskihajonta oli 597 ± 232 mikrog/ml.

Ihon alle annettavan DARZALEX-liuoksen suositusannoksen 1 800 mg jälkeen huippupitoisuus (C_{\max}) suureni 4,8-kertaiseksi ja kokonaisaltistus ($AUC_{0-7 \text{ days}}$) suureni 5,4-kertaiseksi ensimmäisestä annoksesta viimeiseen viikoittaiseen annokseen (8. annos). Ihon alle annettavan DARZALEX-valmisteen suurimmat jäännöspitoisuudet havaitaan sekä monoterapiassa että yhdistelmähoidossa tyypillisesti viikoittaisen anto-ohjelman lopussa.

Ihon alle annettavan DARZALEX-valmisteen kuuden viikoittaisen 1 800 mg:n annoksen jälkeen multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla simuloidut jäännöspitoisuudet olivat yhdistelmähoidossa samankaltaisia kuin ihon alle annettavan DARZALEX-valmisteen 1 800 mg:n annosten jälkeen monoterapiassa.

Multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla daratumumabialtistus oli yhdistelmätutkimuksessa pomalidomidin ja deksametasonin kanssa yhdistelmänä annettuna (tutkimus MMY3013) samankaltainen kuin monoterapiassa: ihon alle annettavan DARZALEX-valmisteen suositellun 1 800 mg:n annoksen (8 viikon ajan viikoittain, 16 viikon ajan kerran kahdessa viikossa ja sen jälkeen kuukausittain) jälkeen C_{trough} -maksimiarvon (ennen hoitosyklin 3 päivän 1 annosta) keskiarvo \pm keskihajonta oli 537 ± 277 mikrog/ml).

Imeytyminen ja jakautuminen

Ihon alle injektioina multippelia myeloomaa sairastaville potilaille annettavan DARZALEX-valmisteen suositusannosten 1800 mg käytössä absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 69 %, imeytymisnopeus on $0,012$ tunnissa⁻¹, ja huippupitoisuus todetaan 70–72 tunnissa (T_{\max}). AL-amyloidoosia sairastaville potilaille annettun suositellun annoksen 1800 mg absoluuttista biologista hyötyosuutta ei arvioitu, mutta imeytymisnopeuden vakio oli $0,77$ vrk⁻¹ (variaatiokerroin 8,31 %) ja huippupitoisuus todettiin 3 vuorokauden aikapisteessä.

Multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla malli ennusti daratumumabimonoterapiassa jakautumistilavuuden keskiarvon estimaatiksi keskustilassa 5,25 l (variaatiokerroin 36,9 %) ja ääreistilassa (V_2) 3,78 l ja annettaessa daratumumabi yhdistelmänä pomalidomidin ja deksametasonin

kanssa jakautumistilavuuden mallinnetun estimaatin keskiarvo oli keskustilassa (V1) 4,36 l (variaatiokerroin 28,0 %) ja ääreistilassa (V2) 2,80 l. AL-amyloidoosia sairastavilla potilailla mallin estimaatti laskennalliseksi jakautumistilavuudeksi ihon alle tapahtuneen annon jälkeen on 10,8 l (variaatiokerroin 3,1 %). Nämä tulokset viittavat siihen, että daratumumabia on pääasiassa verisuonistossa ja jakautuminen verisuonten ulkopuoliseen kudokseen on vähäistä.

Metabolia ja eliminaatio

Daratumumabilla on sekä pitoisuus- että aikariippuvainen farmakokinetiikka, jossa eliminaatio on rinnakkain lineaarista ja epälineaarista (saturoituvaa), mikä on tyypillistä kohdevalitteleiselle puhdistumalle. Multipplel myeloomaa sairastavilla potilailla populaatiofarmakokineettinen malli arvioi daratumumabin puhdistuman keskiarvon estimaatiksi daratumumabimonoterapiassa 4,96 ml/h (variaatiokerroin 58,7 %) ja annettaessa daratumumabi yhdistelmänä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa 4,32 ml/h (variaatiokerroin 43,5 %). AL-amyloidoosipotilailla laskennallinen puhdistuma ihon alle tapahtuneen annon jälkeen on 210 ml/vrk (variaatiokerroin 4,1 %). Lineaariseen eliminaatioon liittyvän puoliintumisajan malliin perustuva geometrinen keskiarvo on daratumumabimonoterapiassa 20,4 vuorokautta (variaatiokerroin 22,4 %) ja annettaessa daratumumabi yhdistelmänä pomalidomidin ja deksametasonin kanssa se on multipplel myeloomaa sairastavilla potilailla 19,7 vuorokautta (variaatiokerroin 15,3 %) ja AL-amyloidoosia sairastavilla potilailla 27,5 vuorokautta (variaatiokerroin 74,0 %). Monoterapiassa ja yhdistelmähoidossa vakaa tila saavutetaan noin 5 kuukauden hoidon jälkeen, kun suositeltua annosta ja hoito-ohjelmaa annetaan 4 viikon välein (1800 mg kerran viikossa 8 viikon ajan, joka toinen viikko 16 viikon ajan ja sen jälkeen 4 viikon välein).

Ihon alle injektioina multipplel myeloomaa sairastaville potilaille annettavasta DARZALEX-monoterapiasta ja -yhdistelmähoidosta saaduista tiedoista tehtiin populaatiofarmakokineettinen analyysi, ja yhteenveto ennustetuista farmakokineettisistä altistuksista esitetään taulukossa 17.

Taulukko 17: Daratumumabialtistus multipplel myeloomaa sairastavilla potilailla ihon alle annettavalla DARZALEX-valmisteella (1 800 mg) tai laskimoon annettavalla daratumumabilla (16 mg/kg) toteutetun monoterapian jälkeen

Farmakokineettiset parametrit	Syklit	ihon alle annettava daratumumabi mediaani (5.; 95. persentiili)	laskimoon annettava daratumumabi mediaani (5.; 95. persentiili)
C _{trough} (mikrog/ml)	Sykli 1; 1. viikoittainen annos	123 (36; 220)	112 (43; 168)
	Sykli 2; viimeinen viikoittainen annos (Sykli 3 Päivä 1 C _{trough})	563 (177; 1 063)	472 (144; 809)
C _{max} (mikrog/ml)	Sykli 1; 1. viikoittainen annos	132 (54; 228)	256 (173; 327)
	Sykli 2; viimeinen viikoittainen annos	592 (234; 1 114)	688 (369; 1 061)
AUC _{0-7 days} (mikrog/ml•vrk)	Sykli 1; 1. viikoittainen annos	720 (293; 1 274)	1 187 (773; 1 619)
	Sykli 2; viimeinen viikoittainen annos	4 017 (1 515; 7 564)	4 019 (1 740; 6 370)

Ihon alle injektioina AL-amyloidoosia sairastaville potilaille annettavasta yhdistelmähoidosta saaduista tiedoista tehtiin populaatiofarmakokineettinen analyysi, johon otettiin mukaan 211 potilaan tiedot. Ennustetut daratumumabipitoisuudet olivat suositellulla annoksella 1 800 mg hieman suuremmat, mutta yleisesti samaa suuruusluokkaa kuin multipplel myeloomaa sairastavilla potilailla.

Taulukko 18: Daratumumabialtistus AL-amyloidoosia sairastavilla potilailla ihon alle annettavan DARZALEX-valmisteen (1 800 mg) annon jälkeen

Farmakokineettiset parametrit	Sykli	ihon alle annettava daratumumabi mediaani (5.; 95. persentiili)
C _{trough} (mikrog/ml)	Sykli 1, 1. viikoittainen annos	138 (86; 195)
	Sykli 2, viimeinen viikoittainen annos (sykli 3 Päivä 1 C _{trough})	662 (315; 1 037)
C _{max} (mikrog/ml)	Sykli 1, 1. viikoittainen annos	151 (88; 226)
	Sykli 2, viimeinen viikoittainen annos	729 (390; 1 105)
AUC _{0-7 days} (mikrog/ml•vrk)	Sykli 1, 1. viikoittainen annos	908 (482; 1 365)
	Sykli 2, viimeinen viikoittainen annos	4 855 (2 562; 7 522)

Erityiset potilasryhmät

Ikä ja sukupuoli

Iällä (vaihteluväli: 33–92 vuotta) ei monoterapiaa tai erilaisia yhdistelmähoitoja saaneiden potilaiden populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta daratumumabin farmakokinetiikkaan. Hoitoa ei tarvitse säätää yksilöllisesti iän perusteella.

Sukupuolella oli tilastollisesti merkitsevä vaikutus farmakokineettisiin parametreihin multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, mutta ei AL-amyloidoosia sairastavilla potilailla. Naisilla havaittiin hieman suurempi altistus kuin miehillä, mutta ero altistuksessa ei katsottu kliinisesti merkittäväksi. Hoitoa ei tarvitse säätää yksilöllisesti sukupuolen perusteella.

Munuaisten vajaatoiminta

Ihon alle annettavan DARZALEX-valmisteen käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty formaalisia tutkimuksia. Populaatiofarmakokineettiset analyysit tehtiin perustuen olemassa oleviin tietoihin munuaisten toiminnasta multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat ihon alle annettavaa DARZALEX-valmistetta monoterapiana, tai multippelia myeloomaa tai AL-amyloidoosia sairastavilla potilailla, jotka saivat erilaisia yhdistelmähoitoja. Daratumumabialtistuksessa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja sen mukaan, sairastiko potilas munuaisten vajaatoimintaa vai oliko potilaan munuaisten toiminta normaali.

Maksan vajaatoiminta

Ihon alle annettavan DARZALEX-valmisteen käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty formaalisia tutkimuksia.

Populaatiofarmakokineettiset analyysit tehtiin perustuen multippelia myeloomaa sairastaviin potilaisiin, jotka saivat ihon alle annettavaa DARZALEX-valmistetta monoterapiana, tai multippelia myeloomaa tai AL-amyloidoosia sairastaviin potilaisiin, jotka saivat erilaisia yhdistelmähoitoja. Daratumumabialtistuksessa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja niiden potilaiden välillä, joiden maksan toiminta oli normaali tai joilla oli lievää maksan vajaatoimintaa. Keskipaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita oli hyvin vähän, joten näistä potilasryhmistä ei voitu tehdä merkittäviä päätelmiä.

Rotu

Ihon alle annettavaa DARZALEX-valmistetta monoterapiana tai erilaisina yhdistelmähoitoina saaneista potilaista tehtyjen populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella daratumumabialtistus oli kaikilla roduilla samankaltainen.

Paino

Monoterapiana ihon alle annettavan DARZALEX-valmisteen 1 800 mg:n vakioannoksista saavutettiin riittävä altistus kaikissa painon mukaisissa alaryhmissä. Hoitosyklin 3 päivänä 1 C_{trough}-arvon keskiarvo oli multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla pienemmän painon alaryhmässä (≤ 65 kg) 60 % suurempi ja suuremman painon alaryhmässä (> 85 kg) 12 % pienempi kuin daratumumabia

laskimoon saaneessa alaryhmässä. Joillakin > 120 kg:n painoisilla potilailla havaittiin pienempi altistus, joten teho voi olla heikentynyt. Tämä havainto perustuu kuitenkin pieneen potilasmäärään.

AL-amyloidoosia sairastavilla potilailla ei painosta riippumatta havaittu C_{trough} -arvossa merkittäviä eroja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologiset tiedot on saatu simpansseilla tehdyistä daratumumabitutkimuksista sekä cynomolgus- apinoiden korvaavasta anti-CD38-vasta-aineesta. Kroonista toksisuutta ei ole tutkittu.

Daratumumabin mahdollista karsinogeenisuutta ei ole selvitetty eläinkokeissa.

Daratumumabin mahdollisia vaikutuksia lisääntymiseen ja kehitykseen ei ole tutkittu eläinkokeissa, eikä mahdollisia vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen ole selvitetty.

Rekombinantilla ihmisen hyaluronidaasilla ei tehty karsinogeenisuus-, genotoksisuus- eikä hedelmällisyystutkimuksia. Apinoilla, jotka saivat 22 000 U/kg/viikossa ihon alle (12 kertaa suurempi ihmisen annokseen verrattuna) 39 viikon ajan, ei ollut vaikutuksia lisääntymiskudoksiin tai lisääntymistoimintoihin eikä hyaluronidaasin systeemiseen altistukseen. Hyaluronidaasi on ihmisen endogeenisen hyaluronidaasin rekombinantti muoto, joten karsinogeenisuutta, mutageenisuutta tai vaikutuksia hedelmällisyyteen ei oletettavasti esiinny.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi (rHuPH20)

L-histidiini

L-histidiinihydrokloridimonohydraatti

L-metioniini

Polysorbaatti 20

Sorbitoli (E420)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää muiden materiaalien kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta.

Avaamattomia injektiopulloja voidaan säilyttää kestoajan puitteissa vallitsevassa lämpötilassa ($\leq 30\text{ °C}$) yhden enintään 24 tunnin pituisen jakson ajan. Kun valmiste on otettu jääkaapista, sitä ei saa enää laittaa jääkaappiin takaisin (ks. kohta 6.6).

Käyttöön valmisteltu ruisku

Kemialliseksi ja fysikaaliseksi käytönaikaiseksi säilyvyydeksi ruiskussa on osoitettu 24 tuntia jääkaapissa ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$) ja sen jälkeen enintään 12 tuntia $15\text{ °C} - 25\text{ °C}$:ssa ja vallitsevassa valossa. Ellei pakkauksen avaamista sulje pois mikrobikontaminaation riskiä, valmiste pitää

mikrobiologiselta kannalta käyttää heti. Jos sitä ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

15 ml liuosta tyyppin I lasisessa injektiopullossa, jossa on elastomeerisuljin ja alumiinisinetti sekä irti napsautettava korkki ja joka sisältää 1 800 mg daratumumabia. Pakkauskoko 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ihon alle annettava DARZALEX-injektioneste on käyttövalmis ja tarkoitettu yhteen käyttökertaan.

Ihon alle annettavan DARZALEX-injektionesteen pitää olla kirkas tai opalisoiva ja väritön tai keltainen liuos. Jos liuoksessa on läpinäkymättömiä hiukkasia, värimuutoksia tai muita vieraspartikkeleita, älä käytä sitä.

Ihon alle annettava DARZALEX-injektioneste on yhteensopiva polypropeenista tai polyeteenista valmistettujen ruiskujen kanssa, polypropeenista, polyeteenista tai polyvinyylikloridista (PVC) valmistettujen ihon alle antoon tarkoitettujen infusiovälineiden kanssa sekä ruostumattomasta teräksestä valmistettujen siirto- ja injektioneulojen kanssa.

Avaamaton injektiopullo

Ota ihon alle annettavan DARZALEX-injektionesteen sisältävä injektiopullo jääkaappisäilytyksestä (2 °C – 8 °C), ja anna sen lämmetä vallitsevaan lämpötilaan (≤ 30 °C). Avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää vallitsevassa lämpötilassa ja vallitsevassa valossa enintään 24 tunnin ajan alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Pidä poissa suorasta auringonvalosta. Ei saa ravistaa.

Valmisteltu ruisku

Valmistele annosteluruisku kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Kun ihon alle annettava DARZALEX-injektioneste on siirretty injektiopullostani ruiskuun, säilytä sitä enintään 24 tuntia jääkaapissa ja sen jälkeen enintään 12 tuntia 15 °C – 25 °C:ssa ja vallitsevassa valossa (ks. kohta 6.3). Anna jääkaapissa säilytetyn liuoksen lämmetä vallitsevaan lämpötilaan ennen antoa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1101/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. toukokuuta 2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6. tammikuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

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

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Alle 1
Hillerod, 3400
Tanska

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Cork
Irlanti

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen kuin DARZALEX (daratumumabi) tuodaan kussakin jäsenvaltiossa markkinoille, myyntiluvan haltijan on sovittava koulutusmateriaalin sisällöstä ja muodosta. Koulutusmateriaalin tarkoituksena on lisätä tietoisuutta tärkeästä tunnistetusta riskistä ”Veren tyyppityksen (minor-antigeeni) häiriintyminen (epäsuoran Coombsin kokeen positiivinen tulos)” sekä opastaa tämän riskin hallinnassa.

Myyntiluvan haltijan pitää varmistaa, että kaikille niille terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille, jotka oletettavasti määräävät, toimittavat tai saavat tätä valmistetta, on saatavissa tai toimitetaan kaikissa jäsenvaltioissa seuraava materiaali.

Koulutusmateriaalin terveydenhuollon ammattilaisille ja veripalveluyksiköille pitää sisältää seuraavat keskeiset osa-alueet:

- oppaan terveydenhuollon ammattilaisille ja veripalveluyksiköille, jossa annetaan tietoa veren tyyppityksen häiriintymisen riskistä ja neuvoja, miten riski voidaan minimoida
- potilaskortin.

Oppaan terveydenhuollon ammattilaisille ja veripalveluyksiköille pitää sisältää seuraavat keskeiset osa-alueet:

- kaikki potilaat pitää tyyppittää ja seuloa ennen daratumumabihoidon aloittamista tai vaihtoehtoisesti voidaan harkita myös fenotyypausta
- epäsuoran Coombsin kokeen daratumumabivälitteinen positiivinen tulos (veren ristikokeen häiriintyminen) saattaa pysyä positiivisena 6 kuukauden ajan viimeisen infuusion jälkeen, joten terveydenhuollon ammattilaisen pitää kehottaa potilasta pitämään potilaskortin mukanaan siihen saakka, kunnes hoidon päättymisestä on kulunut 6 kuukautta
- veren punasoluihin sitoutunut daratumumabi saattaa peittää potilaan seerumissa olevat vasta-aineet minor-antigeenille
- potilaan ABO- ja Rh-verityyppimäärityksiin ei aiheudu vaikutuksia
- häiriintymistä vähentäviä menetelmiä ovat mm. reagenssipunasolujen käsittely ditiotreitililla (DTT), jotta daratumumabin sitoutuminen estyy, tai muut paikallisesti validoidut menetelmät. Koska Kell-veriryhmäjärjestelmä on myös herkkä DTT-käsittelylle, potilaalle pitää antaa Kell-negatiivisia yksikköjä sen jälkeen, kun allovasta-aineet on suljettu pois tai tunnistettu DTT-käsitteltyjen veren punasolujen avulla. Vaihtoehtoisesti voidaan harkita myös genotyypitystä.
- kiireellistä verensiirtoa tarvittaessa voidaan antaa ABO/RhD-yhteensopivia veren punasoluja ilman sopivuuskoetta paikallisen veripalveluyksikön käytännön mukaisesti
- suunnitellun verensiirron yhteydessä terveydenhuollon ammattilaisen pitää ilmoittaa veripalveluyksikölle epäsuorien antiglobuliinikokeiden häiriintymisestä
- kehoitus lukea valmisteyhteenveto
- kehoitus antaa potilaille potilaskortti ja neuvoa heitä lukemaan valmisteen pakkausseloste.

Potilaskortin pitää sisältää seuraavat keskeiset osa-alueet:

- varoitusviesti potilasta milloin tahansa hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille, mukaan lukien tieto hätätilanteita varten siitä, että potilas saa DARZALEX (daratumumabi) -hoitoa ja että tähän hoitoon liittyy tärkeänä tunnistettuna riskinä veren tyyppityksen (minor-antigeeni) häiriintyminen (epäsuoran Coombsin kokeen positiivinen tulos), joka saattaa kestää 6 kuukauteen saakka viimeisen infuusion jälkeen sekä selkeä maininta siitä, että potilaan on pidettävä tämä kortti mukanaan siihen saakka, kunnes hoidon päättymisestä on kulunut 6 kuukautta
- DARZALEX (daratumumabi) -hoidon määränneen lääkärin yhteystiedot

- kehotus lukea valmisteen pakkausseloste.
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES): Myyntiluvan haltijan pitää toimittaa AMY3001-tutkimuksen lopulliset kokonaisuosaoloa koskevat tulokset ihon alle annettavan daratumumabin ja syklofosfamidin, bortetomibin ja deksametasonin yhdistelmän tehon arvioimiseksi aikuispotilaiden äskettäin diagnosoidun systeemisen kevytketjuamyloidoosin (AL-amyloidoosin) hoidossa.	3. vuosineljännes 2025

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**11 PAKKAUSTA SISÄLTÄVÄN ALOITUSPAKKAUKSEN KARTONKIKOTELO
(SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TEKSTIT)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DARZALEX 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
daratumumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 5 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 100 mg daratumumabia (20 mg/ml).
Yksi 20 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 400 mg daratumumabia (20 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, L-metioniini, polysorbaatti 20, sorbitoli (E420), injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Aloituspakkaus: 11 injektiopulloa (6 x 5 ml:n injektiopulloa + 5 x 20 ml:n injektiopulloa)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laimentamisen jälkeen laskimoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ei saa ravistaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1101/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**1 INJEKTIOPULLON VÄLIPAKKAUKSEN/ALOITUSPAKKAUKSEN OSAN
KARTONKIKOTELO (100 mg/400 mg) (EI BLUE BOX -TEKSTEJÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DARZALEX 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
daratumumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 5 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 100 mg daratumumabia (20 mg/ml).
Yksi 20 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 400 mg daratumumabia (20 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, L-metioniini, polysorbaatti 20, sorbitoli (E420), injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

1 injektiopullo, 100 mg/5 ml

1 injektiopullo, 400 mg/20 ml

Osa aloituspakkausta, ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laimentamisen jälkeen laskimoon.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ei saa ravistaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1101/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIKOTELO (100 mg/400 mg) (SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TEKSTIT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DARZALEX 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
daratumumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 5 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 100 mg daratumumabia (20 mg/ml).
Yksi 20 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 400 mg daratumumabia (20 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, L-metioniini, polysorbaatti 20, sorbitoli (E420), injektioneisiin käytettävä vesi. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

1 injektiopullo, 100 mg/5 ml

1 injektiopullo, 400 mg/20 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laimentamisen jälkeen laskimoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ei saa ravistaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

DARZALEX 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
daratumumabi
Laimentamisen jälkeen laskimoon.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mg/5 ml
400 mg/20 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DARZALEX 1 800 mg injektioneste, liuos
daratumumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 15 ml:n injektiopullo sisältää 1 800 mg daratumumabia (120 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi (rHuPH20), L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, L-metioniini, polysorbaatti 20, sorbitoli (E420), injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos.
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain ihon alle

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ei saa ravistaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1101/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

DARZALEX 1 800 mg injektioneste, liuos
daratumumabi
Ihon alle
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

15 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

DARZALEX 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten daratumumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä DARZALEX on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan DARZALEX-valmistetta
3. Miten DARZALEX-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. DARZALEX-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä DARZALEX on ja mihin sitä käytetään

Mitä DARZALEX on

DARZALEX on syöpälääke, joka sisältää vaikuttavana aineena daratumumabia. Se kuuluu monoklonaaliseksi vasta-aineiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat valkuaisaineita (proteiineja), joiden on tarkoitus tunnistaa elimistössä tietyt kohteet ja kiinnittyä niihin. Daratumumabi on kehitetty kiinnittymään tiettyntyyppiin syöpäsoluihin elimistössä, jotta immuunijärjestelmä voi tuhota ne.

Mihin DARZALEX-valmistetta käytetään

DARZALEX-valmistetta käytetään aikuisille (vähintään 18-vuotiaille), jotka sairastavat multipeliksi myeloomaksi kutsuttua syöpätyyppiä, joka on luuydinsyöpä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan DARZALEX-valmistetta

Sinulle ei saa antaa DARZALEX-valmistetta

- jos olet allerginen daratumumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Älä käytä DARZALEX-valmistetta, jos edellä mainittu koskee sinua. Jos olet epävarma, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, ennen kuin sinulle annetaan DARZALEX-valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat DARZALEX-valmistetta.

Infuusioon liittyvät reaktiot

DARZALEX annetaan infuusiona (tiputuksena) laskimoon. Sinulle annetaan ennen jokaista DARZALEX-infuusiota ja jokaisen DARZALEX-infuusion jälkeen lääkkeitä, jotka vähentävät infuusioon liittyvien reaktioiden todennäköisyyttä (ks. kohta 3 DARZALEX-hoidon aikana annettavat lääkkeet). Tällaisia reaktioita voi esiintyä infuusion aikana tai kolmena infuusion jälkeisenä päivänä. Joissakin tapauksissa voi ilmaantua vaikea-asteinen allerginen reaktio, johon voi liittyä kasvojen, huulten, suun, kielen tai kurkun turpoamista, nielemis- tai hengitysvaikeuksia tai kutisevaa ihottumaa (nokkosihottumaa). Jotkut vakavat allergiset reaktiot ja muut vaikea-asteiset infuusioon liittyvät reaktiot ovat johtaneet kuolemaan.

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulle ilmaantuu jokin kohdan 4 alussa mainituista infuusioon liittyvistä reaktioista tai siihen liittyvistä oireista.

Jos sinulle ilmaantuu infuusioon liittyvä reaktio, saatat tarvita muita lääkkeitä tai infuusion antoa saattaa olla tarpeen hidastaa tai sen anto lopettaa. Infuusion antamista voidaan jatkaa, kun reaktio häviää tai lievenee.

Tällaiset reaktiot ovat todennäköisimpiä ensimmäisen infuusion yhteydessä. Jos sinulla on kerran ollut infuusioon liittynyt reaktio, sen ilmaantuminen uudelleen on epätodennäköisempää. Lääkäri saattaa päättää olla antamatta DARZALEX-valmistetta, jos infuusioreaktio on voimakas.

Vähentynyt verisolujen määrä

DARZALEX voi vähentää infektioiden torjuntaan osallistuvien veren valkosolujen määrää sekä veren hyytymiseen osallistuvien verihutaleiksi kutsuttujen verisolujen määrää. Kerro terveydenhuollon ammattilaiselle, jos sinulle ilmaantuu infektion oireita, kuten kuumetta, tai jos sinulla on verihutaleiden määrän vähenemisestä aiheutuvia oireita, kuten mustelmia tai verenvuotoa.

Verensiirrot

Jos tarvitset verensiirron, sinulta otetaan ensin verikoe veriryhmäsi määrittämiseksi. DARZALEX voi vaikuttaa veriryhmämäärityksen tuloksiin. Kerro määrityksen tekijälle, että käytät DARZALEX-valmistetta.

B-hepatiitti

Kerro lääkärille, jos sinulla on joskus ollut tai saattaa parhailaan olla B-hepatiitti-infektio, sillä DARZALEX voi aktivoida hepatiitti B -viruksen uudelleen. Lääkäri tutkii sinulta tällaiseen infektiin viittaavat oireet ennen DARZALEX-hoitoa, hoidon aikana ja jonkin aikaa hoidon jälkeen. Kerro lääkärille heti, jos sinulla on lisääntyvää väsymystä tai ihosi tai silmänvalkuaisesi muuttuvat keltaisiksi.

Lapset ja nuoret

DARZALEX-valmistetta ei saa antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, koska lääkkeen vaikutusta heihin ei tunneta.

Muut lääkevalmisteet ja DARZALEX

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhailaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman lääkemääräystä saatavia lääkkeitä ja rohdosvalmisteita.

Raskaus

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos tulet raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana, kerro siitä heti lääkärille tai sairaanhoitajalle. Päätät yhdessä lääkärin kanssa, onko lääkkeestä saatava hyöty suurempi kuin lapselle aiheutuva riski.

Raskauden ehkäisy

DARZALEX-hoitoa saavien naisten pitää käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kolmen kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Imetys

Päätät yhdessä lääkärin kanssa, ovatko imetyksen hyödyt suuremmat kuin vauvalle aiheutuvat riskit. Lääkettä saattaa erittyä rintamaitoon eikä tiedetä, miten se vaikuttaa lapseen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sinua saattaa väsyttää DARZALEX-hoidon saamisen jälkeen, mikä saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita.

DARZALEX sisältää sorbitolia

Sorbitoli on fruktoosin lähde. Jos sinulla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI, harvinainen geneettinen sairaus), sinulle ei saa antaa tätä lääkettä. Potilaat joilla on HFI, eivät kykene hajottamaan fruktoosia, mikä voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia.

Sinun on kerrottava lääkärillesi ennen tämän lääkevalmisteen antoa, jos sinulla on HFI.

3. Miten DARZALEX-valmistetta annetaan

Miten paljon lääkettä annetaan

Lääkäri laskee sinulle sopivan DARZALEX-annoksen ja -hoitoaikataulun. DARZALEX-annos määräytyy painosi perusteella.

Tavanomainen DARZALEX-aloitusannos on 16 mg painokiloa kohden. DARZALEX saatetaan antaa yksinään tai yhdessä muiden multippelin myelooman hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa.

DARZALEX annetaan yksinään seuraavasti:

- kahdeksan ensimmäisen viikon ajan kerran viikossa
- tämän jälkeen saat lääkettä 16 viikon ajan joka toinen viikko
- tämän jälkeen saat lääkettä joka neljäs viikko niin pitkään, kun sairautesi ei pahene.

Mikäli DARZALEX-valmistetta annetaan yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, saattaa lääkäri muuttaa annosten välisen ajan pituutta sekä hoitokertojesi määrää.

Ensimmäisellä viikolla lääkäri saattaa antaa DARZALEX-annoksen kahdelle peräkkäiselle päivälle jaettuna.

Miten lääke annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa DARZALEX-hoidon. Se annetaan usean tunnin kestoisena tiputuksena laskimoon (suonensisäisenä infuusiona).

DARZALEX-hoidon aikana annettavat lääkkeet

Sinulle saatetaan antaa lääkettä vyöruusun todennäköisyyden vähentämiseksi.

Sinulle annetaan ennen jokaista DARZALEX-infuusiota lääkkeitä infuusioon liittyvien reaktioiden todennäköisyyden vähentämiseksi. Tällaisia lääkkeitä ovat

- allergisia reaktioita estävät lääkkeet (antihistamiinit)
- tulehdusta vaimentavat lääkkeet (kortikosteroidit)
- kuumelääkkeet (esim. parasetamoli).

Jokaisen DARZALEX-infuusion jälkeen sinulle annetaan lääkkeitä (esim. kortikosteroideja) infuusioon liittyvien reaktioiden todennäköisyyden vähentämiseksi.

Hengityselinsairaudet

Jos sinulla on hengityselinsairaus, kuten astma tai keuhkohtaumatauti, sinulle annetaan inhaloitavia lääkkeitä, jotka lievittävät hengitysvaikeuksia

- keuhkoputkia laajentavia lääkkeitä (bronkodilaattoreita)
- keuhkojen turvotusta ja ärsytystä vähentäviä lääkkeitä (kortikosteroideja).

Jos sinulle annetaan enemmän DARZALEX-valmistetta kuin pitäisi

Tämän lääkkeen antaa lääkäri tai sairaanhoitaja. Jos kuitenkin saat lääkettä liikaa (yliannoksen), lääkäri seuraa sinua haittavaikutusten havaitsemiseksi.

Jos unohdat DARZALEX-hoitoa varten sovitun hoitokäynnin

On erittäin tärkeää käydä kaikilla sovitulla hoitokäynneillä sen varmistamiseksi, että hoito toimii. Jos sinulta jää menemättä sovitulle hoitokäynnille, varaa uusi aika mahdollisimman pian.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset hättavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa hättavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Infuusion liittyvät reaktiot

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista infuusion liittyvän reaktion oireista infuusion aikana tai kolmen päivän kuluessa infuusion jälkeen. Saatat tarvita muita lääkkeitä tai infuusion antonopeutta saattaa olla tarpeen hidastaa tai anto lopettaa.

Tällaisia reaktioita ovat seuraavat oireet:

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

- vilunväristykset
- kurkkukipu, yskä
- pahoinvointi
- oksentelu
- nenän kutina, vuotaminen tai tukkoisuus
- hengenahdistuksen tunne tai muut hengitysvaikeudet.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä):

- epä mukavat tuntemukset rintakehässä
- heitehuimaus tai pyörrytyksen tunne (matala verenpaine)
- kutina
- hengityksen vinkuminen.

Harvinaiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 1 000:sta):

- vaikea allerginen reaktio, johon saattaa liittyä kasvojen, huulten, suun, kielen tai kurkun turpoamista, nielemis- tai hengitysvaikeuksia tai kutisevaa ihottumaa (nokkosihottumaa). Ks. kohta 2
- silmäkipu
- hämärtynyt näkö.

Jos sinulle ilmaantuu jokin edellä mainituista infuusion liittyvistä reaktioista, kerro siitä heti lääkärille tai sairaanhoitajalle.

Muut hättavaikutukset

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

- kuume
- voimakas väsymyksen tunne
- ripuli
- ummetus
- heikentynyt ruokahalu
- päänsärky
- hermovaurio, josta voi aiheutua kihelmöintiä, tunnottomuutta tai kipua
- korkea verenpaine
- lihasspasmit
- käsien, nilkkojen tai jalkaterien turpoaminen
- heikotuksen tunne
- selkäkipu
- vilunväristykset
- keuhkoinfektio (keuhkokuume eli pneumonia)
- keuhkoputkitulehdus
- hengitysteiden (nenän, sivuonteloiden, nielun) tulehdus

- happea veressä kuljettavien veren punasolujen vähyys (anemia)
- infektioita elimistössä torjuvien veren valkosolujen vähyys (neutropenia, lymfopenia, leukopenia)
- veren hyytymiseen osallistuvien verisolujen eli verihiutaleiden vähyys (trombosytopenia)
- epätavalliset tuntemukset ihossa (kuten pistelyn ja kihelmöinnin tunne).

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä):

- sydämen rytmihäiriöt (eteisvärinä)
- nesteen kertyminen keuhkoihin, mistä saattaa aiheutua hengenahdistusta
- flunssa
- virtsatieinfektio
- vaikea-asteinen koko elimistön infektio (verenmyrkytys eli sepsis)
- elimistön kuivuminen
- pyörtyminen
- suuri verensokeripitoisuus
- pieni veren kalsiumpitoisuus
- pieni immunoglobuliineiksi kutsuttujen vasta-aineiden pitoisuus veressä; immunoglobuliinit osallistuvat infektioiden torjumiseen (hypogammaglobulinemia)
- haimatulehdus
- eräänlainen herpesvirusinfektio (sytomegalovirusinfektio)
- koronavirustauti (covid-19).

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta):

- maksatulehdus (hepatiitti).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. DARZALEX-valmisteen säilyttäminen

DARZALEX säilytetään sairaalassa tai klinikalla.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Terveydenhuollon ammattilainen hävittää mahdollisesti käyttämättä jäävät lääkkeet. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä DARZALEX sisältää

- Vaikuttava aine on daratumumabi. Yksi millilitra konsentraattia sisältää 20 mg daratumumabia. Yksi 5 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 100 mg daratumumabia. Yksi 20 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 400 mg daratumumabia.

- Muut aineet ovat L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, L-metioniini, polysorbaatti 20, sorbitoli (E420) ja injektioneesteisiin käytettävä vesi (ks. DARZALEX sisältää sorbitolia kohdassa 2).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

DARZALEX on infuusiokonsentraatti, liuosta varten, ja se on väritön tai keltainen liuos.

DARZALEX on pakattu yhden lasisen injektiopullon sisältävään kartonkikoteloon.

DARZALEX-valmistetta on saatavana myös 11 injektiopullon (6 x 5 ml:n injektiopulloa + 5 x 20 ml:n injektiopulloa) aloituspakkausina.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Tämä lääkevalmiste on yhtä käyttökertaa varten.

Valmista infuusioliuos aseptista tekniikkaa noudattaen seuraavasti:

- Laske annos (mg), tarvittava DARZALEX-liuoksen kokonaistilavuus (ml) ja tarvittava DARZALEX-injektiopullojen lukumäärä potilaan painon perusteella.
- Tarkista, että DARZALEX-liuos on väritöntä tai keltaista. Älä käytä liuosta, jos siinä on havaittavissa läpinäkymättömiä hiukkasia, värimuutoksia tai muita vierashiukkasia.
- Ota aseptista tekniikkaa noudattaen infuusiopussista/pakkauksesta 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä tilavuus, joka vastaa tarvittavaa DARZALEX-liuoksen tilavuutta.
- Vedä tarvittava määrä DARZALEX-liuosta ja laimenna sopivaan tilavuuteen lisäämällä se 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä sisältävään infuusiopussiin/pakkaukseen. Infuusiopussien/pakkausten pitää olla valmistettu polyvinyylidikloridista (PVC), polypropeenista (PP), polyeteenistä (PE) tai polyolefiiniseoksesta (PP+PE). Laimenna aseptisesti. Hävitä injektiopulloon käyttämättä jäävä lääke.
- Sekoita liuos kääntelemällä pussia/pakkausta varovasti. Ei saa ravistaa.
- Tarkista parenteraalisesti annettavat lääkevalmisteet silmämääräisesti ennen antoa, ettei niissä ole havaittavissa hiukkasia eikä värimuutoksia. Laimennettuun liuokseen saattaa muodostua hyvin pieniä, läpikuultavia tai valkoisia proteiinipitoisia hiukkasia, sillä daratumumabi on proteiini. Älä käytä liuosta, jos siinä näkyy läpinäkymättömiä hiukkasia, värimuutoksia tai muita vierashiukkasia.
- DARZALEX ei sisällä säilytysainetta, joten laimennettu liuos pitää käyttää 15 tunnin kuluessa (infuusion kesto mukaan lukien) huoneenlämmössä (15 °C – 25 °C) ja huonevalaistuksessa.
- Jos laimennettua liuosta ei käytetä heti, sitä voidaan säilyttää ennen antoa enintään 24 tuntia jääkaapissa (2 °C – 8 °C) valolta suojattuna. Ei saa jäätyä.
- Anna laimennettu liuos infuusiona laskimoon käyttämällä infuusionantolaitetta, jossa on virtauksensäädin ja letkun sisällä steriili, pyrogeeniton, niukasti proteiineja sitova polyeetterisulfonisuodatin (PES) (huokoskoko 0,22 tai 0,2 mikrometriä). Käytettävän antolaitteen pitää olla valmistettu polyuretaanista (PU), polybutadieenista (PBD), PVC:stä, PP:stä tai PE:stä.
- Älä infusoi DARZALEX-valmisteen kanssa saman letkun kautta muita aineita laskimoon.
- Älä säilytä käyttämättä jäävää infuusioliuosta myöhempää käyttöä varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyiden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

DARZALEX 1 800 mg injektioneste, liuos daratumumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä DARZALEX on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan DARZALEX-valmistetta
3. Miten DARZALEX-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. DARZALEX-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä DARZALEX on ja mihin sitä käytetään

Mitä DARZALEX on

DARZALEX on lääke, joka sisältää vaikuttavana aineena daratumumabia. Se kuuluu monoklonaaliseksi vasta-aineiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat valkuaisaineita (proteiineja), joiden on tarkoitus tunnistaa elimistössä tietyt kohteet ja kiinnittyä niihin. Daratumumabi on kehitetty kiinnittymään tiettyntyyppiin poikkeaviin verisoluihin elimistössä, jotta immuunijärjestelmä voi tuhota ne.

Mihin DARZALEX-valmistetta käytetään

DARZALEX-valmistetta käytetään aikuisille (vähintään 18-vuotiaille), jotka sairastavat multippliksi myeloomaksi kutsuttua syöpätyyppiä, joka on luuydinsyöpä.

DARZALEX-valmistetta käytetään myös 18-vuotiaille tai vanhemmille aikuisille, joilla on tiettyntyyppinen verisairaus nimeltään AL-amyloidoosi. AL-amyloidoosissa poikkeavat verisolut tuottavat liikaa poikkeavia valkuaisaineita eli proteiineja, jotka kertyvät eri elimiin, minkä vuoksi elimet eivät toimi kunnolla.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan DARZALEX-valmistetta

Sinulle ei saa antaa DARZALEX-valmistetta

- jos olet allerginen daratumumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Älä käytä DARZALEX-valmistetta, jos edellä mainittu koskee sinua. Jos olet epävarma, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, ennen kuin sinulle annetaan DARZALEX-valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat DARZALEX-valmistetta.

Infuusioon liittyvät reaktiot

DARZALEX annetaan injektiona ihon alle eli lääke annetaan pistoksena ihon alle käyttämällä pientä neulaa. Sinulle annetaan ennen jokaista injektiota ja jokaisen injektion jälkeen lääkkeitä, jotka vähentävät infuusioon liittyvien reaktioiden todennäköisyyttä (ks. kohta 3 DARZALEX-hoidon aikana annettavat lääkkeet). Tällaiset reaktiot ovat todennäköisimpiä ensimmäisen pistoksen yhteydessä, ja ne

ilmaantuvat useimmiten pistoksen antopäivänä. Jos sinulla on kerran ollut infuusioon liittynyt reaktio, sen ilmaantuminen uudelleen on epätodennäköisempää. Viivästyneitä reaktioita voi kuitenkin ilmetä enintään 3–4 päivää injektion jälkeen. Lääkäri saattaa päättää olla antamatta DARZALEX-pistoksia, jos injektioreaktio on voimakas.

Joissakin tapauksissa voi ilmaantua vaikea-asteinen allerginen reaktio, johon voi liittyä kasvojen, huulten, suun, kielen tai kurkun turpoamista, nielemis- tai hengitysvaikeuksia tai kutisevaa ihottumaa (nokkosihottumaa). Ks. kohta 4.

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulle ilmaantuu jokin kohdan 4 alussa mainituista infuusioon liittyvistä reaktioista tai muita vastaavia oireita. Jos sinulle ilmaantuu infuusioon liittyvä reaktio, saatat tarvita muita lääkkeitä tai pistosten antoa saattaa olla tarpeen lopettaa. Pistoksen antamista voidaan jatkaa, kun reaktio häviää tai lievenee.

Vähentynyt verisolujen määrä

DARZALEX voi vähentää infektioiden torjuntaan osallistuvien veren valkosolujen määrää sekä veren hyytymiseen osallistuvien verihiutaleiksi kutsuttujen verisolujen määrää. Kerro terveydenhuollon ammattilaiselle, jos sinulle ilmaantuu infektion oireita, kuten kuumetta, tai jos sinulla on verihiutaleiden määrän vähenemisestä aiheutuvia oireita, kuten mustelmia tai verenvuotoa.

Verensiirrot

Jos tarvitset verensiirron, sinulta otetaan ensin verikoe veriryhmäsi määrittämiseksi. DARZALEX voi vaikuttaa veriryhmämäärityksen tuloksiin. Kerro määrityksen tekijälle, että käytät DARZALEX-valmistetta.

B-hepatiitti

Kerro lääkärille, jos sinulla on joskus ollut tai saattaa parhaillaan olla B-hepatiitti-infektio, sillä DARZALEX voi aktivoida hepatiitti B -viruksen uudelleen. Lääkäri tutkii sinulta tällaiseen infektiin viittaavat oireet ennen DARZALEX-hoitoa, hoidon aikana ja jonkin aikaa hoidon jälkeen. Kerro lääkärille heti, jos sinulla on lisääntyvää väsymystä tai ihosi tai silmänvalkuaisesi muuttuvat keltaisiksi.

Lapset ja nuoret

DARZALEX-valmistetta ei saa antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, koska lääkkeen vaikutusta heihin ei tunneta.

Muut lääkevalmisteet ja DARZALEX

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman lääkemääräystä saatavia lääkkeitä ja rohdosvalmisteita.

Raskaus

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos tulet raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana, kerro siitä heti lääkärille tai sairaanhoitajalle. Päätät yhdessä lääkärin kanssa, onko lääkkeestä saatava hyöty suurempi kuin lapselle aiheutuva riski.

Raskauden ehkäisy

DARZALEX-hoitoa saavien naisten pitää käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kolmen kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Imetys

Päätät yhdessä lääkärin kanssa, ovatko imetyksen hyödyt suuremmat kuin vauvalle aiheutuvat riskit. Lääkettä saattaa erittyä rintamaitoon eikä tiedetä, miten se vaikuttaa lapseen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sinua saattaa väsyttää DARZALEX-hoidon saamisen jälkeen, mikä saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita.

Ihon alle annettava DARZALEX-injektioneste sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 15 ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Ihon alle annettava DARZALEX-injektioneste sisältää sorbitolia

Sorbitoli on fruktoosin lähde. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi tai jos sinulla on todettu perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI, harvinainen geneettinen sairaus, jossa elimistö ei kykene hajottamaan fruktoosia), keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

3. Miten DARZALEX-valmistetta annetaan

Miten paljon lääkettä annetaan

Ihon alle annettavan DARZALEX-injektionesteen annos on 1 800 mg.

DARZALEX saatetaan antaa yksinään tai yhdessä muiden multippelin myelooman hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa tai yhdessä muiden AL-amyloidoosin hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa. DARZALEX annetaan tavallisesti seuraavasti:

- kahdeksan ensimmäisen viikon ajan kerran viikossa
- tämän jälkeen saat lääkettä 16 viikon ajan joka toinen viikko
- tämän jälkeen saat lääkettä joka neljäs viikko niin pitkään, kun sairautesi ei pahene.

Mikäli DARZALEX-valmistetta annetaan yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, saattaa lääkäri muuttaa annosten välisen ajan pituutta sekä hoitokertojesi määrää.

Miten lääke annetaan

Lääkäri tai hoitaja antaa DARZALEX-valmisteen noin 3–5 minuutin kestoisena pistoksena ihon alle (ihonalaisena injektiona). Pistos annetaan mahan alueelle (vatsaan), mutta sitä ei saa antaa muualle kehoon eikä vatsassa alueille, joilla on punoitusta, mustelma, aristusta, kovettuma tai arpia.

Jos tunnet kipua pistoksen aikana, lääkäri tai sairaanhoitaja voi keskeyttää pistoksen antamisen ja antaa loput pistoksesta toiseen kohtaan vatsassa.

DARZALEX-hoidon aikana annettavat lääkkeet

Sinulle saatetaan antaa lääkettä vyöruusun todennäköisyyden vähentämiseksi.

Sinulle annetaan ennen jokaista DARZALEX-pistosta lääkkeitä infuusioon liittyvien reaktioiden todennäköisyyden vähentämiseksi. Tällaisia lääkkeitä ovat

- allergisia reaktioita estävät lääkkeet (antihistamiinit)
- tulehdusta vaimentavat lääkkeet (kortikosteroidit)
- kuumelääkkeet (esim. parasetamoli).

Jokaisen DARZALEX-pistoksen jälkeen sinulle annetaan lääkkeitä (esim. kortikosteroideja) infuusioon liittyvien reaktioiden todennäköisyyden vähentämiseksi.

Hengityselinsairaudet

Jos sinulla on hengityselinsairaus, kuten astma tai keuhkohtaumatauti, sinulle annetaan inhaloitavia lääkkeitä, jotka lievittävät hengitysvaikeuksia

- keuhkoputkia laajentavia lääkkeitä (bronkodilaattoreita)
- keuhkojen turvotusta ja ärsytystä vähentäviä lääkkeitä (kortikosteroideja).

Jos sinulle annetaan enemmän DARZALEX-valmistetta kuin pitäisi

Tämän lääkkeen antaa lääkäri tai sairaanhoitaja. Jos kuitenkin saat lääkettä liikaa (yliannoksen), lääkäri seuraa sinua haittavaikutusten havaitsemiseksi.

Jos unohtat DARZALEX-hoitoa varten sovitun hoitokäynnin

On erittäin tärkeää käydä kaikilla sovitulla hoitokäynneillä sen varmistamiseksi, että hoito toimii. Jos sinulta jää menemättä sovitulle hoitokäynnille, varaa uusi aika mahdollisimman pian.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista 3–4 päivän kuluessa pistoksen jälkeen. Saatat tarvita muita lääkkeitä tai pistoksen anto saattaa olla tarpeen keskeyttää tai lopettaa.

Tällaisia reaktioita ovat seuraavat oireet:

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

- vilunväristykset
- kurkkukipu, yskä
- pahoinvointi
- oksentelu
- nenän kutina, vuotaminen tai tukkoisuus
- hengenahdistuksen tunne tai muut hengitysvaikeudet.

Yleiset (enintään yhdellä potilaalla 10:stä) ovat:

- epämukavat tuntemukset rintakehässä
- heitehuimaus tai pyörrytyksen tunne (matala verenpaine)
- kutina
- hengityksen vinkuminen.

Harvinaiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 1 000:sta):

- vaikea allerginen reaktio, johon saattaa liittyä kasvojen, huulten, suun, kielen tai kurkun turpoamista, nielemis- tai hengitysvaikeuksia tai kutisevaa ihottumaa (nokkosihottumaa). Ks. kohta 2
- silmäkipu
- hämärtynyt näkö.

Jos sinulle ilmaantuu jokin edellä mainituista infuusioon liittyvistä reaktioista, kerro siitä heti lääkärille tai sairaanhoitajalle.

Pistoskohdan reaktiot

Ihon alle annettavan DARZALEX-pistoksen yhteydessä pistoskohdassa tai sen lähellä (paikallisesti) voi esiintyä ihoreaktioita, mukaan lukien pistoskohdan reaktioita. Tällaiset reaktiot ovat yleisiä (enintään yhdellä potilaalla 10:stä). Pistoskohdassa havaittavia oireita voivat olla ihon punoitus, kutina, turpoaminen, kipu, mustelma, ihottuma, verenvuoto.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

- kuume
- voimakas väsymyksen tunne
- ripuli
- ummetus
- heikentynyt ruokahalu
- univaikeudet
- päänsärky

- hermovaurio, josta voi aiheutua kihelmöintiä, tunnottomuutta tai kipua
- ihottuma
- lihasspasmit
- nivelkipu
- käsien, nilkkojen tai jalkaterien turpoaminen
- heikotuksen tunne
- selkäkipu
- keuhkoinfektio (keuhkokuume eli pneumonia)
- keuhkoputkitulehdus
- hengitysteiden (nenän, sivuonteloiden, nielun) tulehdus
- happea veressä kuljettavien veren punasolujen vähyys (anemia)
- infektioita elimistössä torjuvien veren valkosolujen vähyys (neutropenia, lymfopenia, leukopenia)
- veren hyytymiseen osallistuvien verisolujen eli verihiutaleiden vähyys (trombosytopenia).

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä):

- sydämen rytmihäiriöt (eteisvärinä)
- nesteen kertyminen keuhkoihin, mistä saattaa aiheutua hengenahdistusta
- virtsatieinfektio
- vaikea-asteinen koko elimistön infektio (verenmyrkytys eli sepsis)
- elimistön kuivuminen
- suuri verensokeripitoisuus
- pieni veren kalsiumpitoisuus
- pieni immunoglobuliineiksi kutsuttujen vasta-aineiden pitoisuus veressä; immunoglobuliinit osallistuvat infektioiden torjumiseen (hypogammaglobulinemia)
- huimauksen tunne
- pyörtyminen
- lihaskipu rintakehässä
- flunssa
- vilunväristykset
- kutina
- epätavalliset tuntemukset ihossa (kuten pistelyn ja kihelmöinnin tunne)
- haimatulehdus
- korkea verenpaine
- koronavirusauti (covid-19).

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta):

- maksatulehdus (hepatiitti)
- eräänlainen herpesvirusinfektio (sytomegalovirusinfektio).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V **luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän** kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. DARZALEX-valmisteen säilyttäminen

Ihon alle annettava DARZALEX-injektioneste, liuos, säilytetään sairaalassa tai klinikalla.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Terveystieteiden ammattilainen hävittää mahdollisesti käyttämättä jäävät lääkkeet. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä DARZALEX sisältää

- Vaikuttava aine on daratumumabi. Yksi millilitra liuosta sisältää 120 mg daratumumabia. Yksi 15 ml:n injektiopullo injektioneestettä, liuosta, sisältää 1 800 mg daratumumabia.
- Muut aineet ovat rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi (rHuPH20), L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, L-metioniini, polysorbaatti 20, sorbitoli (E420) ja injektioneesteisiin käytettävä vesi (ks. DARZALEX sisältää natriumia kohdassa 2).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Ihon alle annettava DARZALEX-injektioneeste, liuos, on väritön tai keltainen liuos.

Ihon alle annettavaa DARZALEX-injektioneestettä, liuosta, on saatavana pakkauksina, jotka sisältävät 1 kerta-annoksen lasisessa injektiopullossa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Terveydenhuollon ammattilainen antaa ihon alle annettavan DARZALEX-injektionesteen, liuoksen.

Lääkitysvirheiden välttämiseksi on tärkeää tarkistaa injektiopullon etiketistä, että potilaalle annetaan asianmukaista valmistetta (laskimoon tai ihon alle annettava valmiste) ja että potilaalle annetaan lääkemääräyksen mukainen annos. DARZALEX-injektionesteen, liuoksen, saa antaa vain ihon alle mainittuna annoksena. Ihon alle annettava DARZALEX-valmiste ei ole tarkoitettu annettavaksi laskimoon.

Ihon alle annettava DARZALEX-injektioneste on käyttövalmis ja tarkoitettu vain yhteen käyttökertaan.

- Ihon alle annettava DARZALEX-injektioneste on yhteensopiva polypropeenista tai polyeteenista valmistettujen ruiskujen kanssa, polypropeenista, polyeteenista tai polyvinyylikloridista (PVC) valmistettujen ihon alle antoon tarkoitettujen infuusiövälineiden kanssa sekä ruostumattomasta teräksestä valmistettujen siirto- ja injektioneulojen kanssa.
- Ihon alle annettavan DARZALEX-injektionesteen pitää olla kirkas tai opalisoiva ja väritön tai keltainen liuos. Jos liuoksessa on läpinäkymättömiä hiukkasia, värimuutoksia tai muita vieraspartikkeleita, älä käytä sitä.
- Ota ihon alle annettavan DARZALEX-injektionesteen sisältävä injektiopullo jääkaappisäilytyksestä (2 °C – 8 °C), ja anna sen lämmitä vallitsevaan lämpötilaan (15 °C – 30 °C). Avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää vallitsevassa lämpötilassa ja vallitsevassa valossa enintään 24 tunnin ajan alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Pidä poissa suorasta auringonvalosta. Ei saa ravistaa.
- Valmistele annostelu- ja antoa varten kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.
- Kiinnitä hypodermisen injektioneula tai ihon alle antoon käytettävä infuusiolaite ruiskuun juuri ennen injektion antamista, jotta vältetään neulan tukkeutuminen.

Käyttövalmiin ruiskun säilyttäminen

- Jos ruiskussa olevaa DARZALEX-injektionestettä ei käytetä heti, säilytä DARZALEX-injektionestettä enintään 24 tuntia jääkaapissa ja sen jälkeen enintään 12 tuntia 15 °C - 25 °C:ssa ja vallitsevassa valossa. Anna jääkaapissa säilytetyn liuoksen lämmitä vallitsevaan lämpötilaan ennen antoa.

Anto

- Injisoi 15 ml DARZALEX-injektionestettä vatsan ihonalaiskudokseen noin 7,5 cm navan oikealle tai vasemmalle puolelle noin 3–5 minuutin kestoisena injektiona. Älä injisoi ihon alle annettavaa DARZALEX-injektionestettä muualle kehoon, sillä siitä ei ole tietoja saatavissa.
- Peräkkäisissä injektioissa on käytettävä eri injektiokohtaa.
- Ihon alle annettavaa DARZALEX-injektionestettä ei pidä koskaan injisoida ihoalueille, joilla on punoitusta, mustelma, aristausta, kovettuma tai arpia.

- Jos injektiosta aiheutuu potilaalle kipua, injektion antoa voidaan tauottaa tai hidastaa. Jos kipu ei lieviy injektion antoa hidastamalla, loput annoksesta voidaan antaa toiseen injektiokohtaan vatsan toiselle puolelle.
- Ihon alle annettavan DARZALEX-valmisteen käytön aikana DARZALEX-valmisteen antokohtiin ei saa antaa ihon alle muita lääkevalmisteita.
- Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.